

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Даценко Наталья Сергеевна

**РОЛЬ АДИПОКИНОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ
ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Якимова Анна Валентиновна

Новосибирск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	12
1.1 Эпидемиология ожирения у беременных и современные представления о патогенезе ожирения.	12
1.1.2 Современные представления о классификации ожирения.	17
1.2 Современные представления о развитии плацентарной недостаточности.	19
1.2.1 Понятие о фетоплацентарном комплексе.	19
1.2.2 Классификация плацентарной недостаточности.	22
1.2.3 Современные патогенетические аспекты плацентарной недостаточности.	23
1.3 Влияние ожирения на метаболизм плаценты.	25
1.4 Влияние цитокинов и адипокинов на плаценту, рост и развитие плода. ...	29
1.5 Патогенез осложнений беременности, родов у женщин с ожирением.	35
1.5.1 Осложнения беременности.	35
1.5.2 Осложнения родов, связанные с ожирением.	38
1.5.3 Последствия материнского ожирения для детей.	39
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	42
2.1 Дизайн исследования.	42
2.2 Методы исследования.	45
2.2.1 Клиническое обследование пациенток.	45
2.2.2 Инструментальные методы исследования.	48
2.2.3 Лабораторные методы исследования.	52
2.2.4 Морфологическое исследование плаценты.	53
2.2.5 Иммуногистохимическое исследование плаценты.	55
2.3 Статистическая обработка полученных данных.	55

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.	57
3.1 Клинико-anamнестическая характеристика обследованных групп женщин.	57
3.1.1 Возрастная характеристика групп.	57
3.1.2 Антропометрия.	57
3.1.3 Наследственность.	58
3.1.4 Анализ климатогеографических факторов, трудового, социального статусов женщин.	60
3.1.5 Анализ соматической патологии и акушерско-гинекологического анамнеза у женщин обследуемых групп.	62
3.2 Сравнительный анализ плацентарных нарушений у женщин исследуемых групп.	67
3.3 Особенности течения беременности и родов у женщин обследуемых групп.	71
3.3.1 Основные осложнения течения беременности.	71
3.3.2 Методы родоразрешения беременных.	72
3.3.3 Характеристика новорожденных.	76
3.3.4 Течение послеродового периода (динамика инволюции матки).	82
3.4 Клинико-лабораторные особенности обследованных женщин.	82
3.5 Результаты инструментальных исследований.	90
3.6 Морфологические особенности плацент женщин с ожирением и нормальным индексом массы тела.	97
3.7 Иммуногистохимическое исследование плацент женщин с ожирением. . .	105
3.8 Препдиктивная ценность биохимических маркеров в прогнозировании развития плацентарной недостаточности у женщин с ожирением.	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	122
ВЫВОДЫ.	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	127

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	128
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	162
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Индивидуальная карта беременной, включенной в исследование «Раннее прогнозирование развития плацентарной недостаточности у женщин с ожирением».	168

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Ожирение представляет собой глобальную проблему мирового сообщества, затрагивающую здоровье беременных женщин, оказывая негативное влияние не только на состояние матери, но и на плод [69, 72, 82, 253].

За последнее десятилетие отмечается рост количества женщин, имеющих повышенную массу тела. Распространенность материнского ожирения во многом связана с социальными, образовательными, демографическими и этническими причинами [14, 19, 88, 168].

В литературе отмечено, что во время беременности и родов женщины с ожирением подвергаются большему риску осложнений для матери и плода по сравнению с женщинами, имеющими нормальный индекс массы тела (ИМТ). Это способствует увеличению длительности периода госпитализации как матери, так и ребенка [36, 58].

Ожирение увеличивает риск развития тромбозмбических осложнений, гестационного сахарного диабета, преэклампсии, аномалий родовой деятельности, послеродового кровотечения, гнойно-септических послеродовых осложнений, невынашивания беременности, гибели плода/новорожденного и аномального роста плода (макросомии либо задержки роста плода) [7, 9, 37, 56, 90, 109].

Жировая ткань, которая является крупнейшим эндокринным и паракринным органом, особенно при ожирении, ответственна за выработку адипокинов, различных цитокинов и хемокинов. Исследованиями последних лет показано, что избыточная секреция провоспалительных цитокинов адипоцитами и макрофагами приводит к развитию у пациентов с ожирением вялотекущей системной воспалительной реакции. Развитие хронического воспаления у женщин с ожирением при развитии беременности запускает каскад реакций, которые в конечном итоге приводят к образованию провоспалительной среды в организме матери [98, 188, 200, 213].

В плацентах беременных женщин данной категории наблюдается значительная макрофагальная инфильтрация. Макрофаги секретируют провоспалительные цитокины и адипокины, в число которых входят интерлейкин-6, лептин, фактор некроза опухоли-альфа, моноцитарный хемотаксический белок 1, и адипокины – адипонектин, оментин-1 [70, 103, 216, 260].

Роль провоспалительных цитокинов достаточно хорошо изучена. Они подавляют клеточное дыхание, в том числе и в плаценте, что способствует развитию гипоксии, сопровождается усилением транспорта свободных жирных кислот через плацентарный барьер, оказывая негативное влияние на рост и развитие плода. Роль адипокинов – адипонектина и оментина-1 – в формировании нормального фетоплацентарного комплекса (ФПК) у женщин с ожирением в настоящее время малоизучена.

Известно, что адипонектин играет важнейшую роль в регуляции иммунного ответа, общего метаболизма и чувствительности к инсулину. Показано, что у беременных женщин с нормальным индексом массы тела (ИМТ) его концентрации выше, чем у женщин с ожирением, на всем протяжении беременности. При этом концентрация адипонектина обратно пропорциональна росту плода, что свидетельствует о роли данного адипокина в регуляции метаболизма и синтетической функции плаценты [257, 262]. Показано, что у беременных женщин с нормальным ИМТ концентрации адипонектина выше, чем у женщин с ожирением, на всем протяжении беременности. При этом концентрация адипонектина обратно пропорциональна росту плода, что свидетельствует о роли данного вещества в регуляции метаболизма и функции плаценты [109, 110, 115, 121, 242].

Уровень оментина-1 имеет обратную зависимость с показателем ИМТ и прямую корреляционную связь с адипонектином.

В связи с этим, особую актуальность представляет изучение показателей адипонектина и оментина-1 у беременных женщин с ожирением на ранних сроках беременности для прогнозирования развития плацентарной недостаточности. Создание математической модели прогнозирования развития плацентарной

недостаточности у женщин, страдающих ожирением в зависимости от уровня адипокинов: адипонектина и оментина-1, будет способствовать сужению диагностического поиска и повысить точность прогноза.

Цель исследования

Изучить прогностическую роль адипокинов сыворотки крови в I триместре беременности в развитии плацентарной недостаточности у женщин с высоким индексом массы тела (ИМТ) без гестационного сахарного диабета.

Задачи исследования

1. Сравнить сывороточные показатели оментина-1 и адипонектина у беременных женщин с различной степенью ожирения и с нормальным индексом массы тела в I триместре беременности.
2. Провести корреляционный анализ между показателями оментина-1 и адипонектина в сыворотке крови у женщин с ожирением в I триместре беременности со структурными изменениями плаценты и экспрессией VEGF-A плацентой в III триместре беременности.
3. Определить пороговые значения содержания в сыворотке крови оментина-1 и адипонектина в I триместре беременности, при которых развиваются структурные изменения плаценты и плацентарная недостаточность в III триместре беременности.
4. Разработать математическую модель прогнозирования развития плацентарной недостаточности у беременных женщин с разной степенью ожирения без сахарного диабета в зависимости от содержания оментина-1 и адипонектина в сыворотке крови в I триместре беременности.

Научная новизна

Установлено снижение содержания оментина-1 и адипонектина в сыворотке крови у беременных женщин со II и III степенью ожирения в I триместре беременности по сравнению с показателями данных адипокинов у беременных

женщин с I степенью ожирения или нормальным индексом массы тела. Установлены пороговые значения оментина-1 и адипонектина в сыворотке крови беременных женщин, страдающих ожирением, которые являются предикторами развития плацентарной недостаточности.

Ожирение матери сопровождается снижением содержания адипонектина и оментина-1 в I триместре беременности, а также структурными изменениями и редукцией экспрессии VEGF-A в плаценте. Высокий индекс массы тела, начиная со II степени ожирения, необходимо рассматривать как фактор риска развития плацентарной недостаточности.

На основании методов математического моделирования создана программа ЭВМ для определения риска развития плацентарной недостаточности у женщин с избыточной массой тела в зависимости от показателей значений оментина-1, адипонектина в I триместре беременности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Ожирение II и III степеней сопровождается статистически значимым снижением содержания адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови у женщин в I триместре беременности и редукцией экспрессии VEGF-A в образцах плаценты в III триместре беременности, что имеет значение для изучения патогенеза плацентарной недостаточности и улучшения ее диагностики. Доказана прогностическая роль адипокинов сыворотки крови в I триместре в развитии плацентарной недостаточности у женщин с высоким индексом массы тела без гестационного сахарного диабета. Математическая модель прогнозирования развития плацентарной недостаточности у беременных женщин в зависимости от показателей значений оментина-1 и адипонектина в I триместре беременности позволит оптимизировать тактику ведения беременных женщин с ожирением.

Методология и методы исследования

В работе применена общенаучная методология, базирующаяся на совокупном подходе с использованием формально-логических, общенаучных и специальных методов. Объект исследования – беременные женщины с ожирением

различной степени без гестационного сахарного диабета. Предмет исследования – содержание адипокинов в сыворотке крови в I триместре беременности; экспрессия VEGF-A в образцах плаценты в III триместре.

Положения, выносимые на защиту

1. У беременных женщин с ожирением II и III степени без гестационного сахарного диабета в I триместре содержание в сыворотке крови двух адипокинов – адипонектина и оментина-1 – статистически значимо снижено по сравнению с показателями беременных женщин с нормальным индексом массы тела и I степенью ожирения.

2. Высокий индекс массы тела, начиная со II степени ожирения, может рассматриваться как фактор риска развития структурных изменений плаценты, соответствующих плацентарной недостаточности.

3. Снижение содержания оментина-1 (менее 191,2 мкг/мл) и адипонектина (менее 22,5 мкг/мл) в сыворотке крови у беременных женщин в I триместре сопровождается развитием плацентарной недостаточности с редукцией экспрессии VEGF-A в плаценте в III триместре беременности.

Степень достоверности

Все использованные методические приемы (клинический анализ течения беременности, родов и послеродового периода у матерей и новорожденных, иммуноферментный анализ сыворотки крови, гистологическое и иммуногистохимическое исследование образцов плацент, морфометрический анализ) и способы статистической обработки соответствуют поставленным цели и задачам и позволяют получить достоверные результаты. Диссертация выполнена на достаточном клиническом материале (170 пациенток с ожирением и 55 женщин контрольной группы). Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на результатах собственных исследований, проанализированы с помощью адекватной статистической обработки и соответствуют поставленным цели и задачам диссертации.

Апробация работы

Основные положения научного исследования были доложены на 14-й Международной научно-практической конференции памяти академика Ю. И. Бородина «Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям» (Новосибирск, 2021), на 4-й Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет: от мониторинга к управлению» (Новосибирск, 2021), на 5-м Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 2021).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Охрана здоровья женщины» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2022).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета по теме «Молекулярно-биологические маркеры прогрессирования пролиферативных и атрофических процессов в органах женской репродуктивной сферы, подходы к диагностике, лечению и реабилитации», номер государственной регистрации 121061700026-4.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику акушерской службы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский городской клинический перинатальный центр». Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и 4 статьи в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных

изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 171 странице машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материала и методов исследования, главы с результатами собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложения. Список литературы представлен 294 источниками, из которых 190 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 28 таблиц и 36 рисунков.

Личный вклад автора

Автор участвовал в выборе темы исследования, разработке цели и задач, в обследовании и родоразрешении пациенток, заборе и подготовке к исследованию биологического материала. Иммуноферментный анализ (ИФА) образцов сыворотки крови выполнен совместно с сотрудниками лаборатории иммунологии (зав. лаб. д-р мед. наук О. О. Обухова) Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск). Автором самостоятельно произведена обработка полученных результатов, обобщение и статистический анализ полученных данных. Полученные данные были использованы для разработки математической модели прогнозирования развития плацентарной недостаточности у беременных женщин с ожирением в зависимости от уровней оментина-1 и адипонектина в I триместре беременности.

ГЛАВА 1 ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология ожирения у беременных и современные представления о патогенезе ожирения

Распространенность ожирения на сегодняшний день приобрела характер пандемии. Доля населения планеты с избыточным весом и ожирением с 1980 года выросла в два раза, и в настоящее время практически треть населения страдает от данного заболевания. Распространенность ожирения увеличивается независимо от возраста, пола, географической области, этнической принадлежности и социально-экономического статуса, однако риск его развития является наиболее высоким у людей пожилого возраста и женщин [61, 136].

В странах Северной и Южной Америки доля лиц с избыточным весом в общей популяции населения выросла с 45,3 % в 1980 г. до 64,2 % в 2015 г., распространенность ожирения – с 12,9 % до 28,3 % за тот же временной период. В Европе доля людей с избыточным весом увеличилась с 48 % в 1980 г. до 59,6 % в 2015 г., распространенность ожирения возросла с 14,5 % до 22,9 % [168]. По данным отечественных исследователей, на 2018 г. ожирением в РФ страдали 26,9 % мужчин и 30,8 % женщин в возрасте от 25 до 64 лет [65].

Распространенность ожирения среди женщин репродуктивного возраста широко варьирует в зависимости от используемых критериев оценки, периода исследования и особенностей изучаемой популяции, однако четко отмечается увеличение доли женщин с избыточным весом в соответствии с ростом распространенности ожирения в общей популяции [64, 50, 48, 253].

По данным исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), проведенного в 2011–2012 гг., доля страдающих ожирением в возрасте от 20 до 39 лет составила 31 % (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²), наибольшая распространенность ожирения была отмечена у женщин

афроамериканского происхождения (56,6 %). Для сравнения, в 1980 г. (до рутинного использования ИМТ) только у 7 % женщин со сходными характеристиками отмечалась масса тела более 95 кг [252].

По данным ряда исследований, частота ожирения среди беременных в Российской Федерации составляет 15,5–26,9 % [4, 10, 50, 97].

Наиболее простым механизмом, объясняющим развитие ожирения, является потребление калорий, превышающее расход энергии, связанный с термогенезом, физической активностью и функционированием внутренних органов [130, 138].

Избыток поступивших с пищей питательных веществ откладывается в жировой ткани в вид триглицеридов, жировые клетки увеличиваются и пролиферируют [163]. В то же время метаболический ответ на повышенное потребление калорий значительно различается в зависимости от образа жизни, генетических и нейрогормональных факторов [26, 40, 202].

К факторам, способствующим положительному энергетическому балансу и увеличению массы тела, относятся возросшее за последние несколько десятилетий потребление высококалорийной пищи [162, 279], общее снижение физической активности, рост распространенности малоподвижного образа жизни, повышение частоты назначения лекарственных средств (ЛС), побочным эффектом которых является набор веса, а также недостаточная продолжительность сна [232, 269]. Вышеперечисленные факторы в сочетании с развитием медицинской науки и технологий, а также общим снижением смертности, в значительной степени способствуют расширяющейся эпидемии ожирения в современном мире [153].

В то же время не у всех людей, подвергающихся воздействию вышеперечисленных факторов окружающей среды, развивается ожирение, что, как полагают исследователи, может быть обусловлено наличием генетических механизмов развития избыточного веса. По данным близнецовых и семейных исследований, наследуемость повышенного уровня ИМТ варьирует в пределах 40–70 % [117, 214, 224, 228, 235].

Выявлено 11 моногенных форм ожирения, в основе механизмов которых недостаточность лептина и рецептора меланокортина-4, которые экспрессируются главным образом в гипоталамусе и задействованы в активности рефлекторных дуг, регулирующих энергетический гомеостаз [255]. Гетерозиготные мутации рецептора меланокортина-4 на сегодняшний день являются наиболее распространенной причиной моногенного ожирения и обуславливают 2–5 % случаев тяжелого ожирения у детей [29, 255, 286].

Тесное взаимодействие генетических факторов и воздействий окружающей среды на организм создает сложную систему регуляции энергетического баланса, связывая изменения активности физиологических процессов с изменениями массы тела [255, 286].

В организме человека за эту регуляцию отвечают две группы нейронов, расположенные в дугообразном ядре гипоталамуса. Их активность стимулируется или, наоборот, подавляется различными нейропептидными гормонами, которые определяют потребление пищи и расход энергии.

В краткосрочном плане и в долгосрочной перспективе энергетический баланс регулируется за счет ряда центральных механизмов и периферических сигналов, источниками которых служат клетки жировой ткани, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и других органов [286].

В регуляции энергетического баланса за счет сенсорного восприятия, когнитивных процессов, памяти и внимания задействованы также другие области головного мозга [286]. Общеизвестно, что снижение потребления пищи и повышение физической активности ведет к отрицательному энергетическому балансу и активации компенсаторных адаптационных механизмов для сохранения витальных функций [83, 281].

Повышение интенсивности центральных орексигенных сигналов может обуславливать неявное повышение аппетита и потребления пищи и снижать степень потери веса даже на фоне физических упражнений [291]. Подобные метаболические изменения, возникающие на фоне снижения веса, сохраняются и после его стабилизации [124, 281]. Отмечен факт того, что нормализация веса

у индивида не означает соответствия его метаболических и физиологических характеристик таковым у людей, никогда не страдавших от избыточного веса, что подтверждается высоким риском рецидива ожирения [124, 281].

Избыток жировой ткани развивается медленно на фоне длительно сохраняющегося положительного энергетического баланса. Отложение липидов (в основном триглицеридов) в жировой ткани происходит вместе с увеличением объема скелетной мускулатуры, печени, других органов и тканей, причем доля их вовлеченности в процесс увеличения массы тела значительно варьирует [290].

Таким образом, для людей с ожирением характерны:

- повышенная жировая масса;
- повышенная общая масса тела;
- более высокое потребление энергии в покое;
- повышенная величина сердечного выброса;
- повышенные уровни показателей артериального давления (АД).

Известно, что активность секреции инсулина натощак и при углеводной нагрузке прямо пропорциональна ИМТ [30, 35]. У пациентов с ожирением наблюдается увеличенная масса бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [229, 290].

По мере увеличения массы тела избыток триглицеридов откладывается преимущественно в отдельных анатомических областях, которые имеют различные метаболические и физиологические характеристики. Так у взрослых практически вся жировая ткань состоит из белых адипоцитов (которые содержат большие количества триглицеридов), лишь малая доля представлена бежевой и бурой жировой тканью, основной функцией которых является термогенез [213].

Ожирению сопутствует повышение активности макрофагов и других клеточных элементов иммунной системы, причиной которого, по крайней мере частично, выступает ремоделирование ткани в ответ на апоптоз адипоцитов [163]. Эти клетки секретируют провоспалительные цитокины, которые усиливают инсулинорезистентность.

Адиipoциты секретируют адипокины и гормоны, активность их секреции и выраженность эффектов зависят от распределения и объема жировой ткани [213]. Исследованиями последних лет показано, что избыточная секреция провоспалительных цитокинов адипоцитами и макрофагами приводит к развитию у пациентов с ожирением вялотекущей системной воспалительной реакции [213].

Гидролиз триглицеридов в адипоцитах приводит к высвобождению свободных жирных кислот, которые затем транспортируются к другим органам и тканям организма. У людей с избыточным весом и ожирением концентрация свободных жирных кислот в плазме повышена в связи с увеличенной жировой массой тела [213].

Липиды содержатся не только в жировой ткани, но и в малых цитоплазматических органеллах, именуемых липосомами, максимальная концентрация которых наблюдается вблизи митохондрий [152].

По мере роста жировой массы происходит увеличение объема липосом в гепатоцитах (стеатоз), при этом образующиеся в результате жировые вакуоли способствуют развитию неалкогольной жировой инфильтрации печени, стеатогепатита и цирроза [199]. Накопление промежуточных продуктов липидного обмена (в частности, церамидов) в тканях приводит к развитию липотоксичности, клеточной дисфункции (эндотелиальной дисфункции) и апоптозу. В последние годы эндотелий сосудов привлекает к себе внимание, как ключевой фактор в возникновении и развитии нарушений беременности. Эндотелий рассматривается как эндокринный орган, который сохраняет гомеостатический баланс, регулируя изменения метаболического статуса. Однако при нарушениях обмена веществ функция эндотелиальных клеток нарушается, теряя свою нормальную чувствительность. Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе гестационных осложнений у женщин с ожирением [213].

Повышенные уровни свободных жирных кислот, провоспалительных цитокинов и продуктов липидного обмена приводят к нарушению инсулин-

опосредованного сигнала и развитию резистентности к инсулину, столь характерной для пациентов с избыточным весом и ожирением [183, 213].

Резистентность к инсулину непосредственно коррелирует с объемом висцеральной жировой ткани [183, 213].

Сочетание вышеперечисленных метаболических и анатомических изменений отчасти является причиной развития дислипидемии при ожирении (повышение концентрации ТГ и ЛПНП, снижение концентрации ЛПВП), сахарного диабета 2-го типа, заболеваний печени и остеоартроза. На фоне инсулинорезистентности происходит повышение активности инсулиноподобного фактора роста, который способствует развитию онкологических заболеваний.

В норме висцеральной жировой ткани в организме меньше по объему в сравнении с подкожным жиром. Увеличение объема этой ткани в настоящее время связывают с рядом метаболических расстройств, которые возникают у пациентов с ожирением [213].

Так жировая ткань, окружающая почки, способствует развитию артериальной гипертензии за счет компрессии сосудов [10, 42, 229]. Ожирение нередко сопровождается повышением объема мягких тканей трахеи, что приводит к обструкции верхних дыхательных путей во время сна (обструктивное ночное апноэ) [122].

Избыточный вес увеличивает нагрузку на суставы нижних конечностей, способствуя развитию остеоартроза коленных и тазобедренных суставов [227]. Высокое внутрибрюшное давление приводит к повышению риска гастроэзофагальной рефлюксной болезни пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [133].

1.1.2 Современные представления о классификации ожирения

По последним данным целесообразно выделять группу пациенток с «метаболически здоровым ожирением» («метаболически доброкачественное», «метаболически нормальное»). Данные многих крупных исследований показали,

что далеко не у всех пациентов с ожирением имеются метаболические нарушения [185]. Нормальные показатели углеводного обмена, липидного обмена, артериального давления имеют 10–40 % лиц, страдающих ожирением, в то же время у 10–27 % лиц с нормальным ИМТ выявляются инсулинорезистентность и дислипидемия. К группе «метаболически здорового ожирения», относят пациентов с высоким ИМТ, имеющих, кроме ожирения, не более одного ассоциированного заболевания [123].

Выделяют следующие формы ожирения:

- экзогенно-конституциональное, алиментарное ожирение (первичное);
- ожирение с установленным генетическим дефектом (вторичное);
- церебральное ожирение;
- ожирение вследствие эндокринопатий;
- ятрогенное ожирение на фоне приема лекарственных препаратов [123].

Кодирование по МКБ 10:

- E66.0 Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических веществ;
- E66.1 Ожирение, вызванное приемом лекарственных средств;
- E66.2 Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией;
- E66.8 Другие формы ожирения;
- E66.9 Ожирение неуточненное.

Таким образом, в связи с всемирной эпидемией ожирения и высокой распространенностью этой патологии у женщин репродуктивного возраста, ожирение является одной из актуальных проблем, в том числе для акушеров-гинекологов. В то же время, несмотря на наличие взаимосвязей между избыточным весом и неблагоприятными исходами беременности, механизмы, их обуславливающие, до конца не установлены, в последние годы происходит их активное изучение [46, 80, 94].

1.2 Современные представления о плацентарной недостаточности

1.2.1 Понятие о фетоплацентарном комплексе

Фетоплацентарный комплекс (ФПК) представляет собой, по мнению большинства авторов, совокупность двух самостоятельных организмов, объединенных общими целями, задачами и конечным результатом – обеспечением нормального развития плода [45, 74].

Выделяют два основных элемента ФПК комплекса:

- функциональная система материнского организма, представляющая собой внешнюю среду, способную обеспечить нормальные условия развития плода;
- функциональная система плода, деятельность которого заключается, прежде всего, в поддержании гомеостаза.

Взаимодействие между этими системами осуществляется посредством плаценты.

Плацента представляет собой полифункциональный орган, выполняющий разнообразные функции, к которым относятся [244]:

- фагоцитарная, протеолитическая и другие функции, необходимые для имплантации blastocyst;
- синтез гормонов и других веществ, необходимых для перестройки органов и систем у женщины во время беременности;
- иммунологические функции;
- регуляция гемостаза в интервиллезном пространстве и в системе кровообращения в материнском организме;
- обеспечение газообмена у плода;
- регуляция водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса в организме плода;
- трофическая и транспортная функция для полноценного питания плода;

- участие в гемопоэзе;
- влияние на формирование и функционирование некоторых органов плода: легких, надпочечников, печени и др.

Такая обширная функциональная активность плаценты достигается ее уникальной структурной организацией [24].

Плацента имеет гемо-монохориальный виллезно-лабиринтный тип строения, что обеспечивает наилучший контакт с материнской кровью, находящейся в межворсинчатом пространстве и кровью плода, циркулирующей в микроциркуляторном русле ворсинчато хориона. Плацентарный диск ограничен базальной пластиной со стороны матери и хориальной пластиной со стороны плода. Базальная пластина является комплексной материнско-трофобластической структурой, имеющей запрограммированные механизмы прикрепления к эндометрию во время беременности, а затем самостоятельного отторжения во время родов. Базальная пластина образована тремя основными структурами – промежуточным трофобластическим эпителием, децидуальными клетками и слоем фибриноида (наружным и внутренним) [24, 74].

Взаимообусловленное соотношение инвазивного трофобластического эпителия и фибриноида, определяет индивидуальные особенности прикрепления плаценты [198, 244].

Возникающее отслоение плаценты регулируется изменениями базальных децидуоцитов, при возникающей ишемии плацентарного ложа во время родов или при воздействии повреждающих факторов (гипоксических, инфекционных и т. д.) [20].

Хориальная пластина представляет собой основополагающую анатомическую структуру плаценты, в которой идут главные ветви пупочных сосудов. Со стороны плодной поверхности она покрыта амниотической оболочкой, граничащей со спонгиозным слоем, за которым располагается мезодермальная основа, в которой проходят артерии и вены. Мезодермальная основа переходит в базальную мембрану с располагающимся на ней слоем первичного цитотрофобласта, являющимся камбиальным элементом для

подлежащего слоя субхориального фибриноида (слой Лангханса). В краевой зоне, где сливаются хориальная и базальная пластины, а также плодные оболочки, идут крупные маточные вены, являющиеся центральным звеном в обеспечении оттока крови из интервиллезного пространства [25].

Зрелая плацента имеет выраженное дольчатое строение, при этом единицей является котиледон. Число котиледонов находится в пределах от 15 до 40. Каждый котиледон имеет типичное строение и представляет собой древовидное ветвление опорной ворсины I порядка, отходящими от нее опорными ворсинами II порядка, III порядка, промежуточными дифференцированными ворсинами, от которых отходят терминальные ворсины. Виллезное дерево доношенной плаценты представлено различными генерациями ворсин хориона, имеющими существенные различия между собой. [74].

По мнению большинства авторов, система «мать-плацента-плод» является единой функциональной системой, которая образуется сразу же после зачатия и обеспечивает поддержание оптимальных условий развития эмбриона и плода в организме беременной женщины. Ее формирование связано с возникновением сложных и взаимообусловленных адаптационных процессов и образованием плаценты, определяющих взаимосвязь организма матери и плода до момента его рождения [45].

Дисфункция плаценты, развивающаяся при плацентарной недостаточности, способствует нарушению нормального функционирования системы «мать-плацента-плод», приводя к значительным изменениям со стороны основного вида обмена веществ [45, 75]. Данный процесс характеризуется снижением защитно-приспособительных возможностей организма плода и развитием его гипоксии, в ответ на которую происходит рефлекторное компенсаторное перераспределение кровотока, приводящее к нарушениям микроциркуляторного русла различных органов и систем [60]. Дистрофические изменения, возникающие в органах плода, приводят к отставанию его в росте и развитии [92].

Плацентарная недостаточность (ПН) характеризуется морфологическими и функциональными нарушениями в плаценте, прогрессирование которых может привести к гипоксии, задержке развития и даже к антенатальной гибели плода [39, 86, 79].

1.2.2 Классификация плацентарной недостаточности

- 1) Гемодинамическая ПН проявляется нарушениями кровообращения в плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах.
- 2) Плацентарно-мембранная ПН характеризуется снижением способности плацентарной мембраны к транспорту метаболитов.
- 3) Клеточно-паренхиматозная ПН связана с нарушением клеточной активности трофобласта и плаценты [167].

Плацентарная недостаточность может быть первичной (развивается до 16 недель гестации) и вторичной (развивается на фоне уже сформировавшейся плаценты). По клиническому течению различают острую (ПОНРП), хроническую, развивающуюся в различные сроки гестации. Хроническая ПН может быть компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной [75].

Очень большое значение для исхода беременности при хронической ПН имеет состояние компенсаторно-приспособительных механизмов плаценты. На тканевом уровне компенсация идет по пути увеличения объёма терминальных специализированных ворсин и расширения просвета плодных сосудов. На клеточном уровне компенсаторные реакции проявляются увеличением числа синцитиальных почек, скоплением ядер синцитиотрофобласта, а на субклеточном уровне – древовидным ветвлением микроворсинок [57].

О компенсированной ПН следует говорить когда есть морфологические изменения в плаценте, обусловленные включением её компенсаторно-приспособительных реакций, но пока нет нарушений в системе мать-плацента-плод.

При субкомпенсированной ПН в плаценте происходят дистрофические процессы и выраженные компенсаторно-приспособительные реакции в сочетании с клиническими проявлениями (ЗРП I степени, признаки гипоксии по данным КТГ), не достигающими критического значения.

При декомпенсированной ПН в плаценте обнаруживаются слабо выраженные компенсаторно-приспособительные реакции. По данным доплерометрии определяется критическое состояние плодово-плацентарного кровотока на фоне нарушений маточно-плацентарного кровотока, признаки централизации кровообращения плода. Клинические проявления – ЗРП II–III степени, маловодие, признаки выраженной гипоксии плода по данным КТГ [75].

По данным большинства авторов ПН представляет собой одну из важнейших проблем в современном акушерстве и перинатологии [75].

1.2.3 Современные патогенетические аспекты плацентарной недостаточности

К наиболее важному патогенетическому звену, способствующему развитию ПН, относится недостаточность инвазии цитотрофобласта [57, 157].

В случае неполной реализации первой волны инвазии цитотрофобласта к окончанию I триместра беременности, снижается, начиная с самых ранних сроков беременности, объем притекающей материнской крови к плаценте. Одной из причин антенатальной гибели плода служит недостаточность второй волны цитотрофобластической инвазии, которая лежит в основе широкого спектра акушерской патологии [57].

Цитотрофобластическая инвазия является ведущим механизмом, обеспечивающим взаимоотношения между эмбрионом, плодом и организмом матери на уровне маточно-плацентарной области. Ее нарушения приводят к преждевременной отслойке плаценты, задержке внутриутробного развития плода, антифосфолипидному синдрому и антенатальным потерям. При недостаточности второй волны инвазии цитотрофобласта в миометральные

сегменты спиральных артерий сосуды способны сохранять эндотелий, среднюю оболочку и эластические мембраны [57].

За счет сохраняющегося узкого просвета спиральных артерий, их резистентности и чувствительности к сосудодвигательным раздражителям создается препятствие нормальному кровотоку, результатом которого является отсутствие адекватного прироста маточно-плацентарного кровообращения, уменьшение кровоснабжения плаценты и развитие ишемии ворсин [157].

Многие авторы к факторам, способствующим уменьшению интенсивности кровотока в маточно-плацентарных сосудах, относят: артериальную гипотензию, низкую локализацию плаценты, пороки сердца у беременных и сниженную сократительную активность миокарда [57, 60].

Важная роль при нарушении маточно-плацентарного кровотока отводится затруднению оттока крови из межворсинчатого пространства, возникающего при патологиях сердечно-сосудистой и дыхательной систем, гипертонусе, повышенной сократительной активности матки. Существенное замедление циркуляции крови в межворсинчатом пространстве как правило сопровождается возрастающим давлением в нём до показателя, который превышает системное артериальное давление, что является серьезным препятствием для поступления крови по спиральным артериям [57].

Особую роль в развитии ПН играет состояние ворсинчатого дерева, поскольку различные типы ворсин отличаются способностью к транспорту кислорода и питательных веществ. Отмечено, что при нарушениях формирования ворсинчатого дерева наиболее часто встречающимися проявлениями плацентарной недостаточности являются внутриутробная гипоксия и ЗРП [92].

По мнению большинства исследователей, наиболее тяжело ПН протекает в случае комбинированных нарушений, включающих патологию со стороны материнского кровотока и незрелость ворсинчатого дерева [57, 157].

Согласно литературным данным, формирование различных типов ворсин зависит от особенностей новообразования сосудистой сети, являющихся ключевым этапом процесса ангиогенеза [92].

Многие исследователи полагают, что патология синтеза ангиогенных факторов влияет на процессы ангиогенеза в ворсинчатом дереве и таким образом определяет нарушение его формирования, проявляющееся уменьшением площади структур, которые обеспечивают обмен кислородом между кровью матери и плода, и увеличением расстояния между межворсинчатым пространством, содержащим кровь матери, и фетальными капиллярами [77, 92].

К ключевым факторам, регулирующим процесс ангиогенеза гестационного периода, относят сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) и плацентарный фактор роста (PlGF). В норме васкуляризация плаценты обеспечивает правильное развитие плода и имеет решающее значение для благоприятного развития беременности. VEGF индуцирует синтез оксида азота (NO). NO необходим для поддержания низкого сосудистого сопротивления в фетоплацентарном кровообращении [77]. VEGF оказывает ангиогенное действие, стимулируя процессы миграции, пролиферации и протеолитической активности эндотелиальных клеток. PlGF способен потенцировать пролиферацию стимулирующего действия VEGF, увеличивая проницаемость стенки сосудов [74].

Согласно данным литературы, в настоящее время внимание многих авторов уделено вопросу изучения влияния проангиогенных и антиангиогенных сосудистых факторов на морфогенез плаценты при нормально протекающей беременности и при различных патологических состояниях, поскольку еще недостаточно изученными остаются механизмы влияния сосудистых факторов роста на развитие патологических состояний, отягощающих беременность, в том числе и на развитие плацентарной недостаточности у женщин с ожирением [77, 92].

1.3 Влияние ожирения на метаболизм плаценты

Воспаление при беременности на фоне ожирения. В настоящее время считается, что провоспалительные механизмы, активирующиеся при беременности, усиливаются в случае течения беременности на фоне ожирения

[218, 251]. Избыточный вес характеризуется повышенной концентрацией провоспалительных цитокинов в плазме крови матери и плаценте [109], а у беременных с ожирением воспалительная реакция поддерживается повышенной продукцией эндотоксинов, липидов, в том числе окисленных, а также активными формами кислорода [197].

Хроническое воспаление характерное для женщин с ожирением при развитии беременности запускает каскад реакций, которые в конечном итоге приводят к образованию провоспалительной внутриматочной среды. В плацентах беременных женщин с ожирением наблюдается значительная макрофагальная инфильтрация. Макрофаги секретируют провоспалительные цитокины и адипокины, в число которых входят интерлейкин-6 (ИЛ-6), лептин, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP) [174].

Неконтролируемое увеличение провоспалительных цитокинов в плаценте приводит к нарушениям ее функции, в частности сопровождается усилением транспорта свободных жирных кислот через плацентарный барьер, что оказывает значительное отрицательное влияние на рост и развитие плода [177, 209]. Кроме того, воспалительные цитокины подавляют клеточное дыхание в плаценте, что способствует развитию гипоксии [172].

Известно, что беременность сопровождается выраженными метаболическими изменениями. В их число входят увеличение жировой массы тела, развитие резистентности к инсулину и умеренной гиперлипидемии, которая характеризуется повышением уровня триглицеридов, глюкозы, общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП) [2, 292].

Метаболические изменения, сопутствующие беременности, особенно выражены при ожирении [131]. Для беременных с ожирением характерны высокие концентрации свободных жирных кислот, лептина, (ФНО- α), интерлейкинов -1, -6 и -8, усиление выраженности окислительного стресса и снижение концентрации адипонектина [119]. Плацента, в частности синцитиотрофобласт, потребляет большое количество кислорода и характеризуется высокой метаболической активностью, источником энергии

для которой служит аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), которая образуется в результате окислительного фосфорилирования в митохондриях. Ранее считалось, что глюкоза является ключевым энергетическим субстратом для плаценты и плода, однако в ряде исследования было продемонстрировано, что анаэробный гликолиз не является основным энергетическим механизмом при аноксии [125], а одним из важнейших источников энергии для плаценты являются жирные кислоты [280]. Длинноцепочные жирные кислоты в больших количествах определяются в плазме беременных женщин, однако их концентрация еще больше возрастает при сопутствующем ожирении [182].

Недостаточность ферментов, задействованных в окислении жирных кислот, приводит к накоплению длинноцепочных токсических метаболитов, которые связаны с развитием HELLP-синдрома и преэклампсии [143]. Пальмитиновая и стеариновая жирные кислоты взаимодействуют с toll-подобными рецепторами (TLR) и стимулируют секрецию ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, активируя локальный и системный воспалительный процесс. Жирные кислоты подавляют активность митохондрий за счет активации провоспалительных цитокинов, а длительное повышение их концентрации сопровождается повышением уровня активных форм кислорода и азота [263].

Транспорт жирных кислот через плаценту при материнском ожирении. Гипергликемия при беременности приводит к макросомии, однако глюкоза – это не единственный фактор, влияющий на рост плода [169]. Триглицериды также изменяют показатели роста плода при беременности, осложненной гестационным сахарным диабетом (ГСД), даже на фоне тщательного гликемического контроля. Согласно данным Whyte K. et al. (2013), при многофакторном анализе повышенная масса тела ребенка при рождении положительно коррелирует только с уровнем гипертриглицеридемии. В то же время в данное исследование не были включены беременные пациентки с ожирением, не страдающие ГСД, и не оценивалась взаимосвязь с жировой массой тела плода.

Захват жирных кислот плацентой из кровеносного русла матери обеспечивает данным субстратом не только непосредственно плаценту, но и плод

[62]. Клетки, задействованные в активном транспорте липидов, экспрессируют группу белков, связывающих жирные кислоты, – FABP [155]. Белки FABP1, FABP3, FABP4 и FABP5 активно экспрессируются трофобластами [171, 250].

В экспериментальных моделях материнского ожирения было показано, что у животных с избыточной массой тела концентрация жирных кислот в кровеносном русле плодов значительно выше, чем у контрольных животных [209, 196]. Кроме того, плаценты животных с ожирением характеризуются повышенной активностью транскрипционного фактора PPAR γ , тесно задействованного в процессах развития плаценты и захвата жирных кислот.

Окислительный стресс плаценты. Беременность характеризуется повышенным окислительным стрессом, которому организм матери подвержен целиком. Основным источником активных форм кислорода в физиологических условиях выступают митохондрии. На фоне повышенной метаболической активности митохондрий происходит истощение антиоксидантной емкости и накопление различных активных форм кислорода [271]. В то же время митохондриальная функция также может страдать под действием выраженного или длительного окислительного стресса, при котором происходит инактивация митохондриальной ДНК-полимеразы, замедление репликации ДНК и подавление окислительного фосфорилирования [236, 237, 245].

Плацента также синтезирует оксид азота (NO), молекулы которого при избытке супероксидного анион-радикала образуют пероксинитрит (ONOO $^-$), характеризующийся высокой окислительной активностью, и способный к модификации аминокислотных остатков в составе белков, в частности, остатков тирозина. Нитротирозиновые остатки определяются в белках плаценты при преэклампсии, при гестационном сахарном диабете и хронической гипоксии в наибольшей степени. Было показано, что нитрирование белков в плаценте наиболее выражено в плацентах женщин с ожирением по сравнению с плацентами женщин с нормальной и избыточной массой тела [53, 220].

При развитии нормальной беременности содержание кислорода в тканях снижается. Описанная гипоксия играет защитную роль, предохраняя эмбрион от

тератогенного действия свободных радикалов кислорода. Оксидативный стресс играет важную роль в функционировании, развитии, формировании, перестройке плаценты. Поддержание необходимого градиента кислорода между тканями матки и плода имеет большое значение для транспортной и синтетической функций плаценты. Когда продукция активных форм кислорода превышает антиоксидантную защиту, развивается патологический оксидативный стресс, который приводит к нарушению функции клетки и ее гибели [180].

1.4 Влияние цитокинов и адипокинов на плаценту, рост и развитие плода

Репродуктивная функция в значительной степени зависит от энергетического баланса организма матери, поэтому адипокины играют важную роль в создании благоприятных условий для имплантации эмбриона и развития плаценты [82, 107, 282]. Как упоминалось выше, во время беременности плацента секретирует ряд цитокинов, концентрация которых повышается как на локальном, так и на системном уровнях. Считается, что от этого во многом зависит иммунологическая толерантность организма матери к плоду. Основными цитокинами, секретируемыми плацентой, являются ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, увеличение концентраций которых способствует развитию хронической воспалительной реакции, характерной для беременности [113, 195, 289].

Хроническая воспалительная реакция, наблюдаемая при материнском ожирении, связана с изменениями секреции адипокинов, которые влияют на толерантность к глюкозе и резистентность к инсулину, а также вызывают изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и нейроэндокринной регуляции, характерные для повышенного ИМТ матери [84, 102, 210].

Таким образом, повышенный уровень цитокинов и снижение концентрации адипонектина способствуют поддержанию хронической воспалительной реакции в плаценте при беременности, осложненной ожирением [219].

Не смотря на то, что вышеизложенная концепция признана большинством специалистов, фактически повышение концентрации провоспалительных цитокинов у беременных женщин с ожирением наблюдается не всегда, и в некоторых случаях проявляется только на поздних этапах беременности [137, 239]. Несмотря на ограниченное прямое воздействие цитокинов матери на организм плода, они влияют на рост и функцию плаценты, их действие косвенно сказывается на фетальном развитии.

Фактор некроза опухоли. При нормальном течении беременности плацента усиленно секретирует ФНО- α и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), которые стимулируют нормальный рост плаценты и ангиогенез [141]. Было показано, что ФНО- α стимулирует экспрессию трофобластом плацентарного фактора роста (PlGF), представителя семейства VEGF.

ФНО- α является ключевым регулятором имплантации и функции трофобласта в первом триместре беременности, этот цитокин вызывает апоптоз клеток трофобласта [283], тем самым обеспечивая ремоделирование и развитие плаценты, что подтверждается его повышенным уровнем в организме матери на всем протяжении беременности [99, 137]. Тем не менее значимое повышение концентрации ФНО- α у беременных женщин с ожирением по сравнению с женщинами с нормальной массой тела наблюдается не всегда [109, 137]. Примечательно, что при плацентарной недостаточности и внутриутробной задержке роста плода (ВЗРП) под действием ФНО- α происходит апоптоз клеток ворсинок трофобласта, более выраженный у женщин, страдающих ожирением в сравнении с женщинами с нормальным ИМТ [147].

Интерлейкин-6. В некоторых исследованиях было показано, что у беременных с ожирением концентрация ИЛ-6 возрастает значительно сильнее, чем при неосложненной беременности [12, 137]. В то же время некоторые авторы считают, что этот феномен проявляется не всегда [109]. Friis R. et al. (2013) показали, что уровень ИЛ-6 у женщин с ожирением значительно выше, чем у женщин с нормальным ИМТ только на ранних этапах беременности, однако в дальнейшем это различие нивелируется. Воспалительная реакция увеличивает

транспортную емкость плаценты, поскольку ИЛ-6 и ФНО- α стимулирует систему транспорта аминокислот [6, 121].

Адипонектин. Адипонектин – белок, состоящий из 244 аминокислотных остатков и сходных по структуре с коллагеном VIII и X типа, компонентом комплемента C1q. Основным источником адипонектина выступает жировая ткань. Этот адипокин определяется в плазме крови, на его долю приходится 0,01 % всех белков плазмы, он циркулирует в виде различных молекулярных форм (тримеры, гексамеры, мультимеры и т. д.). Данные формы имеют разную чувствительность к рецепторам и оказывают разные биологические эффекты [272]. Обращает на себя внимание тот факт, что концентрация адипонектина у женщин в три раза выше, чем у мужчин [173].

У пациентов с ожирением сывороточный уровень адипонектина снижен, однако он возрастает по мере снижения массы тела или на фоне применения тиазолидиндионов, которые увеличивают чувствительность к инсулину. Адипонектин снижает резистентность к инсулину, стимулирует захват глюкозы клетками, активизирует процессы окисления жирных кислот и подавляет глюконеогенез в печени и других тканях.

Всего выделено два типа рецепторов к адипонектину. Первый тип встречается преимущественно в скелетной мускулатуре и костной ткани, второй тип активно экспрессируется гепатоцитами. В сигнальном каскаде адипонектиновых рецепторов задействованы АМФ-зависимая киназа (АМРК), представители семейства транскрипционных факторов PPAR и другие сигнальные молекулы.

Адипонектин играет важнейшую роль в регуляции иммунного ответа, метаболизма и плацентарной чувствительности к инсулину [81, 262]. Показано, что у беременных женщин с нормальным ИМТ концентрации адипонектина выше, чем у женщин с ожирением, на всем протяжении беременности. При этом концентрация адипонектина обратно пропорциональна росту плода, что свидетельствует о роли данного вещества в регуляции метаболизма и функции плаценты [109, 110, 121, 148, 161].

По результатам исследования *in vitro*, в культуре клеток трофобласта адипонектин вызывает резистентность к инсулину [181], несмотря на то, что в других тканях, в том числе в скелетной мускулатуре, этот адипокин вызывает обратный эффект [108]. В трофобласте адипонектин активирует PPAR α , повышает экспрессию церамид-синтетазы, подавляет фосфорилирование IRS-1, что, в конечном итоге, приводит к снижению чувствительности плаценты к инсулину [109].

Таким образом, высокая концентрация адипонектина у беременных женщин с нормальной массой тела ограничивает транспорт питательных веществ через плаценту и рост плода, особенно при высоких концентрациях инсулина после приема пищи. У женщин с ожирением низкие концентрации адипонектина не препятствуют действию инсулина на плаценту, что приводит к усилению транспорта питательных веществ через плаценту и в конечном итоге – к росту плода.

В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что адипонектин выступает в роли важного регулятора плацентарной функции и роста плода у мышей с ожирением, получающих как нормальную диету, так и диету с высоким содержанием жиров [121, 256]. В частности, инфузия адипонектина беременным мышам с нормальной массой тела сопровождается снижением транспорта питательных веществ через плаценту и задержкой роста плода [256]. Инфузия адипонектина беременным животным способствует нормализации чувствительности к инсулину и транспорта питательных веществ через плаценту [121].

В исследование Visentin S. et al. (2014) были включены 140 беременных женщин с ВЗРП, гипотрофией плода или нормальным развитием плода. У этих пациенток авторы оценивали концентрации адипонектина, лептина, ФНО- α и ИЛ-6 в периферической крови, производили ультразвуковое измерение толщины комплекса интима-медиа аорты плодов. В общей сложности в исследование было включено 37 женщин с ЗРП, 33 женщины с гипотрофией плода и 70 женщин без патологии развития плода. Было показано, что

у беременных с ЗРП концентрации лептина, ФНО- α и ИЛ-6, а также толщина комплекса интима-медиа плодов были повышены, а уровень адипонектина снижен относительно соответствующих показателей у обследуемых женщин с гипотрофией и нормальными размерами плода. Адипонектин положительно влияет на метаболизм эндотелия сосудов. Он обладает способностью тормозить трансформацию макрофагов в пенистые клетки, адгезию моноцитов к эндотелию, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, в этом заключается антиатерогенный эффект данного адипокина. Подавляя экспрессию молекул адгезии в клетках сосудов (VCAM-1 и ICAM-1, Е-селектина) уменьшает проявления сосудистого воспаления. Антиатеросклеротический эффект достигается и благодаря подавлению макрофагальных цитокинов, тем самым снижаются воспалительные изменения в эндотелии. Адипонектин стимулирует окисление жирных кислот в скелетных мышцах и подавляет выработку глюкозы в печени, что приводит к улучшению энергетического гомеостаза всего организма. Адипонектин также является классическим противовоспалительным адипокином, уменьшающим воспаление в различных типах клеток посредством сигнальных механизмов AdipoR1 и R2. Противовоспалительные и антиапоптотические свойства адипонектина обеспечивают защиту сосудистой системы, сердца, легких и толстой кишки [48, 50, 105].

Лептин представляет собой белок массой 16 килодальтон (кДа), впервые был описан в 1994 году [250]. Лептин представляет собой наиболее изученный адипокин. В качестве источника лептина, кроме жировой ткани, в определенных условиях могут выступать кишечник, плацента, молочные железы, эпителий желудка, скелетная мускулатура и головной мозг, а также суставы и костная ткань.

В норме концентрация лептина в плазме крови коррелирует с объемом жировой ткани и ИМТ. Концентрация лептина в плазме, скорректированная с учетом ИМТ, также зависит от пола – у женщин она, как правило, выше, чем у мужчин [258]. Ожирение характеризуется резистентностью к лептину, поэтому данный адипокин не подавляет аппетит пациентов с избыточной массой тела [50].

Повышение концентрации лептина способствует инвазии трофобласта и способствует усилению транспорта питательных веществ через плаценту [18, 48, 49, 50, 282]. На поздних стадиях беременности, когда происходит быстрый рост плода, лептин вызывает выраженную экспрессию системы транспорта аминокислот [99, 191].

В работе Lerercq J. et al. (2003) изучалась продукция лептина при плацентарной недостаточности. В исследование были включены беременные пациентки с тяжелой преэклампсией (группа 1), женщины с нормальным артериальным давлением и ВЗРП (группа 2) и женщины с нормальным течением беременности (группа 3, контроль). Концентрация лептина в группе 1 была повышена в 3 раза по сравнению с группой 2 и в 8 раз по сравнению с группой 3.

Лептин также выступает в роли нейротропного фактора и играет ключевую роль в развитии гипоталамуса [128], а также в поведенческом программировании потомства [192]. При беременности, особенно на поздних сроках, в организме матери развивается резистентность к лептину, которая особенно выражена при избыточном весе и ожирении [273]. В экспериментальных исследованиях, проведенных на крысах, показано, что резистентность к лептину, характерная для животных с сахарным диабетом, отрицательно влияет на функциональное состояние гипоталамуса детенышей [222, 267]. Показано, что у недоношенных либо гипотрофичных детенышей крыс недостаточность лептина приводит к уменьшению объема фронтальной коры и сопутствующим поведенческим расстройствам [221].

Лептин влияет на рост органов плода, а также отвечает за регуляцию аппетита и когнитивной деятельности на ранних этапах развития [193]. По мнению некоторых авторов, замещение лептина в первые годы жизни может быть крайне эффективным средством профилактики развития метаболических и поведенческих расстройств [164, 176].

Оментин. Существует две высокоомологические изоформы оментина – оментин-1 и оментин-2. Оментин-1 является основной формой. Этот адипокин играет роль в развитии диабета, метаболического синдрома и поликистозных

яичников. Оментин-1 усиливает действие инсулина, его концентрация обратно пропорциональна ИМТ и повышается по мере снижения массы тела [112]. Было замечено, что концентрации циркулирующего материнского оментина-1 были выше при нормальных самопроизвольных родах, чем при преждевременных родах. Эти результаты предполагают, что оментин может играть важную роль в патофизиологии преждевременных родов.

Взаимосвязь между концентрацией оментина-1 и ИМТ беременных была изучена в исследовании Barker G. et al. (2012). При материнском ожирении концентрация оментина-1 в плазме крови матери понижена, однако его концентрация в пуповинной крови не зависит от величины ИМТ. Кроме того, авторами была выявлена обратная корреляция между концентрацией оментина-1, массой новорожденного и индексом Рорера. Большая часть оментина синтезируется в жировой ткани, однако его меньшее количество производит плацента. Иммунореактивность оментина-1 была обнаружена в цитотрофобластах, синцитиотрофобластах, редких клетках Хофбауэра и эндотелиальных клетках стволовых ворсинок плаценты человека [211]. В доступной литературе нет данных об уровне этих адипокинов в I триместре беременности у женщин с ПН.

1.5 Патогенез осложнений беременности, родов у женщин с ожирением

1.5.1 Осложнения беременности

По сравнению с женщинами с нормальным ИМТ у беременных с ожирением значительно повышен риск развития гестационного сахарного диабета (ГСД), о чем свидетельствует крайне высокая распространенность этого осложнения у беременных с избыточной массой тела [3, 31, 89, 95, 276]. Исследователями продемонстрировано, что ГСД связан с риском макросомии плода (9–18 %), этот риск существенно повышается при сопутствующем ожирении (22–35 %) [11, 27, 68, 118].

У беременных с ожирением риск развития преэклампсии повышен в два раза, риск развития ГСД – в шесть раз по сравнению с общей популяцией [64, 94, 198, 217]. В свою очередь ГСД повышает риск развития ожирения, сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний в будущем как у матери, так и у ребенка [43, 266].

Авторами показано, что ожирение при беременности связано с повышенным риском мертворождения [32, 36, 274, 294].

Кроме того, риск макросомии плода у беременных женщин с ожирением в три раза выше, чем у женщин с нормальным ИМТ [15, 52, 145]. Воспаление, развивающееся на фоне беременности, стимулирует транспорт питательных веществ через плаценту и способствует развитию макросомии плода [210].

Концентрация ФНО- α в плазме матери является достоверным предиктором чувствительности к инсулину во время беременности, данный цитокин также стимулирует трансплацентарный транспорт питательных веществ [121, 175]. Гипергликемия матери и повышенный транспорт глюкозы через плаценту при ожирении с ГСД способствуют развитию гиперинсулинемии и макросомии плода [44, 144, 201].

Высокий риск преэклампсии у беременных с ожирением связан с патологическим плацентарным ангиогенезом. В норме фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) связывается с рецептором Flt1, стимулируя ветвление сосудов внутри котиледонов и увеличивая кровоток, однако при ожирении нарушение взаимодействий между VEGF и Flt1 приводит к снижению ветвлению сосудов, снижению маточно-плацентарной перфузии и развитию плацентарной ишемии [43, 44, 154].

Плацентарный фактор роста (PlGF), являющийся представителем семейства VEGF, непосредственно связывается с рецептором Flt1 и вызывает ремоделирование спиральных артерий для обеспечения кровоснабжения плаценты. В исследовании Bergen N. E. et al. (2015) было показано, что сниженная концентрация PlGF, характерная для женщин с ожирением, и повышение концентрации растворимой формы Flt1 (sFlt1) являются независимыми факторами гипотрофии плода. В высоких концентрациях sFlt1 связывает VEGF и PlGF,

снижая их доступность для мембранных рецепторов и нарушая баланс, необходимый для плацентарного ангиогенеза и ремоделирования сосудов. Для преэклампсии характерно повышение концентраций sFlt1 и ФНО в организме матери [190]. Эти факторы связаны с гипертензивными осложнениями беременности и задержкой роста плода [22, 248, 249, 265].

Авторами продемонстрировано, что на фоне плацентарной гипоперфузии увеличивается продукция ИЛ-6 и ФНО- α [170]. По некоторым данным, величина ИМТ матери непосредственно коррелирует с экспрессией провоспалительного ИЛ-1 β в плаценте [109]. В свою очередь уровень ИЛ-1 β связан с риском развития преэклампсии и преждевременных родов, поскольку считается, что данный цитокин способствует развитию эндотелиальной дисфункции [247].

Однако при этом исследователи полагают, что экспрессия ИЛ-1 β выступает в роли протективного фактора, защищающего цитотрофобласты от опосредованной ФНО- α цитотоксичности, поскольку ИЛ-1 β подавляет экспрессию рецепторов ФНО- α [170, 265].

В экспериментальном исследовании Hayes E. K. et al. (2012) показано, что диета с высоким содержанием жиров отрицательно влияет на развитие сосудов плаценты, о чем свидетельствуют выраженные морфологические признаки плацентарной недостаточности. Показано, что частота гибели плодов у животных, получавших богатую жирами пищу, была в три раза выше, чем у контрольных животных. Для выживших детенышей была характерна гипотрофия [114].

Таким образом, на фоне ожирения беременность сопровождается нарушениями процессов ангиогенеза, что, как правило, приводит к гипотрофии плода, и гипоксии, но в то же время происходит увеличение активности транспортной функции плаценты, что, наоборот, способствует росту плода. Индивидуальные особенности баланса этих двух процессов, вероятнее всего, являются причиной высокой вариабельности исходов беременности при ожирении для плода.

1.5.2 Осложнения родов, связанные с ожирением

Для пациенток с ожирением по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ характерна тенденция к перенашиванию беременности [31, 264]. Так в исследовании Frolova A. I. et al. (2018), в которое было включено 11 752 женщины, было показано, что после 37 недель беременности вероятность спонтанного родоразрешения у женщин с ожирением снижается с каждой последующей неделей. Общая вероятность спонтанных родов обратно пропорциональна ИМТ. Так при ожирении относительный риск (ОР) длительности беременности более 40 недель составляет 1,63 (95 %-й доверительный интервал (ДИ) 1,39–1,92), более 41 недели ОР – 1,81 (95 %-й ДИ 1,50–2,18), более 42 недель ОР – 1,69 (95 %-й ДИ 1,23–2,31).

Точный механизм нарушения родовой деятельности у женщин с ожирением не установлен, однако, по некоторым данным, в основе патогенеза этих нарушений лежат изменения метаболической и эндокринной регуляции инициации развития родовой деятельности [80, 96]. При ожирении повышается концентрация эстрогенов в жировой ткани, что приводит к нарушению гормонального баланса и работы механизмов, ответственных за регуляцию родов.

Исследователями показано, что женщинам с ожирением достоверно чаще требуется индукция родовой деятельности [293]. В целом вероятность безуспешной индукции у таких пациенток в два раза выше, чем у женщин с нормальным ИМТ (ОР = 2,16; 95 %-й ДИ 2,07–2,27), и эта вероятность возрастает по мере увеличения ИМТ. Так в исследовании Wolfe K. B. et al. (2011), в которое были включены 80 887 женщин, было показано, что индукция родов была неэффективной у 13 % женщин с нормальным ИМТ, в то время как при ИМТ более 40 кг/м² этот риск возрастал до 29 %.

Высокий ИМТ связан с повышенным риском кесарева сечения (КС). На каждую дополнительную единицу ИМТ (выше 25 кг/м²) риск родоразрешения путем выполнения КС увеличивается на 4 % [277]. Вероятность подобного исхода

беременности при ИМТ более 50 кг/м² составляет почти 50 %, в трети случаев оперативное вмешательство сопровождается инфекционными осложнениями [140].

Ожирение является фактором риска неудачной попытки естественного родоразрешения после КС (ОР = 1,99; 95 %-й ДИ 1,20–3,30), который значительно выше при морбидном ожирении (ОР = 2,22; 95 %-й ДИ 1,11–4,44). В исследовании Landon M. B. et al. (2005), в которое были включены 13 259 беременных, вероятность успешных естественных родов после КС составила 79,6 % при нормальной массе тела и 68,4 % у пациенток с ожирением. Также ожирение является независимым фактором риска развития инфекционных осложнений со стороны послеоперационной раны (ОР = 2,0; 95 %-й ДИ 1,6–2,5), который возрастает по мере увеличения ИМТ (ОР = 3,7; 95 %-й ДИ 2,6–5,2 при ИМТ более 35 кг/м²) [28, 186, 270].

1.5.3 Последствия материнского ожирения для детей

Ожирение оказывает отрицательное влияние не только на здоровье матери, но, как было указано выше, сопровождается повышенным риском развития ряда осложнений беременности и родов, макросомии, гипотрофии плода и т. п. [13]. Дети, матери которых страдали от ожирения во время беременности, находятся в группе повышенного риска развития детского ожирения (выше почти в 2 раза по сравнению с общей популяцией) [13, 29, 66, 91]. Кроме того у этих детей в дальнейшем наблюдается высокий риск развития других метаболических расстройств, сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний [73, 76, 226, 243, 266].

По данным некоторых экспериментальных исследований, раннее воздействие высоких уровней глюкозы нарушает нормальное функционирование эндокринной части поджелудочной железы, что предрасполагает потомство к развитию ожирения и метаболического синдрома вследствие дисфункции бета-клеток [51, 207].

В некоторых исследованиях, была продемонстрирована взаимосвязь между материнским ожирением и повышенным риском развития неврологических, психических, в том числе аффективных расстройств, а также когнитивных нарушений [106, 126].

В экспериментах с индуцированным диетой ожирением, проведенных на животных, было показано, что для потомства характерно нарушение процессов социализации, более высокая частота тревожного или депрессивного фенотипа с когнитивными нарушениями и гиперактивностью [204].

Повышенная активность ФНО- α в плазме крови матерей с ожирением, как отмечено выше, связана с увеличением вероятности преждевременных родов и гиперлипидемии [139], а также с развитием когнитивных дефицитов у ребенка в течение первых 5 лет жизни [135].

Поведенческие и когнитивные расстройства, наблюдающиеся у детей женщин с ожирением, вероятнее всего, связаны с нарушениями работы серотонинергической системы и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси вследствие воздействия провоспалительных цитокинов и диеты с высоким содержанием жиров [184, 207, 212].

В исследовании Bonnin A. et al. (2011) было показано, что плацента выступает в качестве ключевого источника серотонина, который необходим для развития переднего мозга плода. По мнению ряда исследователей, стресс и воспаление вызывают изменения продукции серотонина, что способствует развитию нейрокогнитивных расстройств у ребенка в будущем [146, 206, 151]. Серотонинергическая нейротрансмиссия нарушена при расстройствах аутистического спектра и шизофрении, и оба заболевания тесно связаны с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов, в частности с воздействием высоких концентраций ИЛ-6 *in utero* [129, 205, 215].

Резюме. Таким образом, анализ литературы показал, что ожирение является одной из важнейших проблем современного здравоохранения. Высокая распространенность данной патологии затрагивает, в том числе, женщин репродуктивного возраста, что приводит к росту распространенности ожирения

у беременных. Ожирение оказывает отрицательное влияние на соматический статус, в частности, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, болезней системы дыхания, метаболических нарушений (дислипидемии, сахарного диабета), онкологических заболеваний.

Ожирение сопровождается рядом рисков, связанных с беременностью. Для женщин с ожирением характерна высокая частота гестационного сахарного диабета, эклампсии, плацентарной недостаточности, что связано в том числе с дисбалансом адипокинов, вырабатываемых жировой тканью. К настоящему времени установлено, что такие биологически активные вещества как ИЛ-6, ФНО- α и лептин вместе с инсулином стимулируют транспорт питательных веществ через плаценту, в то время как другие факторы, в частности ИЛ-1 β и адипонектин, оментин, оказывают обратное влияние.

Кроме того исследователи отмечают, что роль таких адипокинов как адипонектин и, особенно, оментин в настоящее время мало изучена при развитии ожирения у беременных женщин. Оментин синтезируется исключительно в жировой ткани, большее количество адипонектина производится адипоцитами, и синтетическая функция позволяет плаценте самостоятельно вырабатывать адипонектин. В плаценте обнаружено большое количество рецепторов данных адипокинов. Данный факт позволяет расценивать их в качестве возможных регуляторов функции цитотрофобласта в процессе формирования и роста плаценты. В связи с этим следует более детально изучить динамику показателей адипонектина и оментина у беременных женщин с ожирением и рассмотреть возможность их использования как биомаркеров для раннего прогнозирования плацентарной недостаточности у женщин с высоким ИМТ.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование проводили в период с 2018 по 2020 годы на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (зав. кафедрой – д-р мед. наук, профессор И. О. Маринкин) и ее клинической базе – Новосибирском городском клиническом перинатальном центре (главный врач – д-р мед. наук, профессор И. М. Поздняков). Проведено обследование, наблюдение и родоразрешение 225 беременных, родивших живых детей в доношенном сроке.

Диссертационное исследование включало эпидемиологический анализ, когортное исследование и рандомизированное клиническое исследование.

Пациенткам была предоставлена информация о цели и дизайне исследования, женщины дали информированное согласие на участие и публикацию результатов работы в открытой печати.

Лечение и манипуляции с пациентами проводили с их письменного информированного согласия и протоколировали в соответствии с законодательством РФ и этическими принципами проведения медицинских исследований, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с изменениями, принятыми на 59-й Генеральной ассамблее WMA (Сеул, Южная Корея, 2008).

Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В исследование включены беременные женщины с диагнозом E66.0 Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов (n – 170). Группа сравнения – беременные с нормальным ИМТ (n – 55).

В качестве критериев включения в исследование рассматривали следующие характеристики:

- постановка беременной на учет в женской консультации до 9 недель беременности с целью исключения влияния плацентарных адипокинов на результаты исследования;

- беременность наступила спонтанно;
- возраст женщины от 18 до 39 лет;
- величина ИМТ более 30 кг/м^2 (основные группы), определенная на сроке беременности до 9 недель;

- величина ИМТ от 18 до 24 кг/м^2 (группа сравнения), определенная на сроке беременности до 9 недель;

- подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- беременность, наступившая в результате использования ВРТ;
- наличие любой тяжелой соматической патологии, кроме ожирения (в том числе артериальной гипертензии, сахарного диабета и другой тяжелой эндокринной патологии);

- тяжелая преэклампсия.

На I этапе исследования сформированы четыре группы женщин, в том числе три основные группы исследования:

а) группа 1 – 105 беременных с ожирением I степени;

б) группа 2 – 34 беременных с ожирением II степени;

в) группа 3 – 31 беременная с ожирением III степени.

В группу сравнения были включены 55 беременных с нормальными величинами ИМТ.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

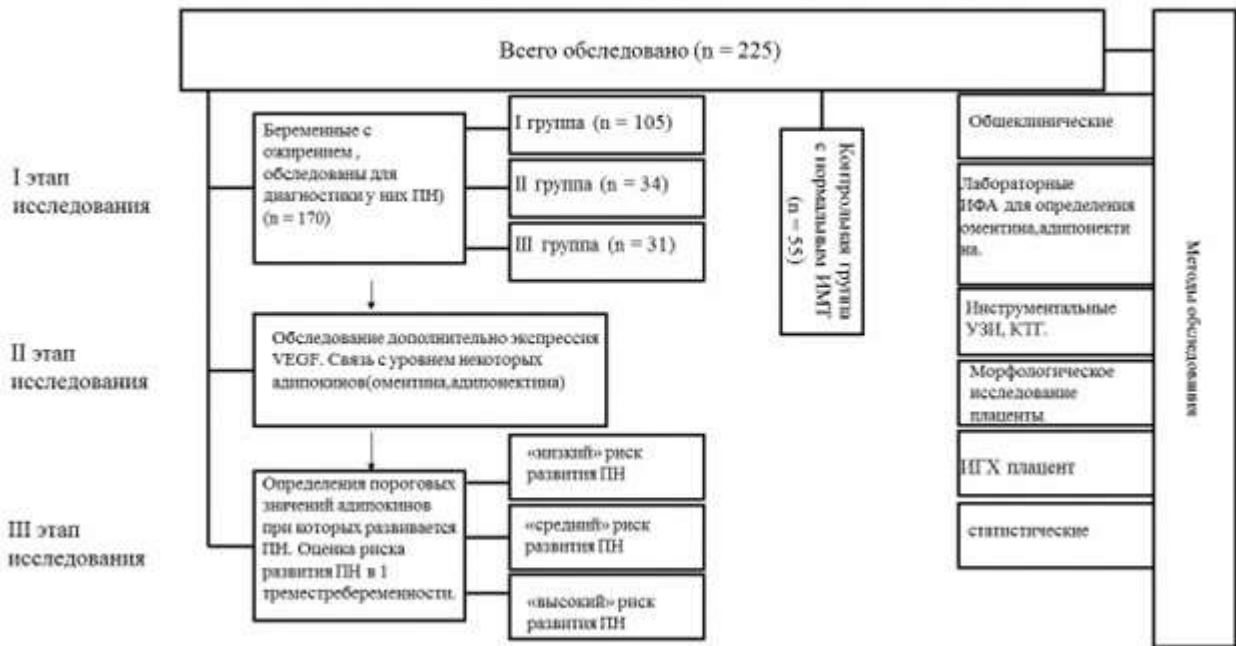


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В сроке гестации 9 недель во всех группах определены сывороточные концентрации адипонектина и оментина. Проведено исследование особенностей анамнеза, особенностей течения беременности, родов, послеродового периода, данных лабораторных и инструментальных исследований женщин с ожирением.

На втором этапе исследования проведено гистологическое исследование плацент. И определение экспрессии VEGF в терминальных и вторичных ворсинах плацент женщин всех четырех групп, с целью выявить связь с некоторыми адипокинами.

На третьем этапе исследования разработана математическая модель прогноза развития ПН. Определены пороговые концентрации оментина и адипонектина в сыворотке крови, приводящие к развитию ПН. На основании полученных данных внедрены дополнительные рекомендации по дообследованию данной группы беременных женщин и стратификация их по группам риска по развитию ПН.

2.2 Методы исследования

Для решения поставленных в работе задач были использованы общеклинические, инструментальные и лабораторные методы исследования.

2.2.1 Клиническое обследование пациенток

На каждую беременную заполняли исследовательскую карту (Приложение А), которая включала данные анамнеза, объективного обследования, наружного акушерского исследования, результаты инструментальных, функциональных и общеклинических лабораторных исследований, а также результаты оценки гормонального статуса, уровня адипокинов, данные макроскопического исследования последа и морфометрического исследования плаценты, характеристики состояния новорожденных.

На сроке беременности до 9 недель производили отбор проб крови для исключения влияния плацентарных адипоцитокинов на результаты исследования.

А) Семейный анамнез. *Anamneses vitae*.

В процессе детального изучения анамнеза пациенток учитывали соматические заболевания, аллергологический анамнез, перенесенные операции и травмы.

Б) Антропометрия.

Для оценки антропометрических данных женщин, которые были включены в исследование, использовались весы и ростомер. Проводили определение массы тела исследуемых в килограммах и роста в метрах. Полученные данные использовались для вычисления ИМТ согласно формуле, предложенной в 1978 г. G. Brey:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост}^2 (\text{м}^2)}$$

В динамике оценивали общую прибавку массы тела за весь период беременности. Вес оценивался трижды – до родов, на первые и третьи сутки после родов.

Интерпретация показателей массы тела оценивалась согласно критериям, разработанным ВОЗ:

Таблица 1 – Сравнительная характеристика интерпретации показателей массы тела согласно критериям, разработанным ВОЗ

ИМТ	Степень ожирения
$ИМТ < 18,5$	Ниже нормального веса
$18,5 \leq ИМТ < 25$	Нормальный вес
$25 \leq ИМТ < 30$	Избыточный вес
$30 \leq ИМТ < 35$	Ожирение I степени
$35 \leq ИМТ < 40$	Ожирение II степени
$ИМТ \geq 40$	Ожирение III степени

В) Акушерское обследование.

При постановке на учет в женской консультации проводилось измерение основных и дополнительных размеров таза женщин. Далее по мере наблюдения в карте фиксировались ежедневные прибавки веса беременной, двигательная активность плода (у первобеременных с 20 недель гестации, у повторнобеременных с 16 недель гестации), окружность живота и высота дна матки в зависимости от срока беременности. С целью оценки микрофлоры влагалища брали мазок на флору.

Г) Акушерско-гинекологический анамнез.

Фиксировали становление менархе, особенности менструальной функции, число беременностей, исход беременностей, метод родоразрешения, здоровье детей от предыдущих родов.

Отмечали наличие бесплодия, мертворожденности в анамнезе, угрозы прерывания беременности, гинекологические заболевания.

Д) Anamneses morbi.

Течение беременности также подвергалось детальному анализу, учитывались все осложнения гестационного процесса. Определение срока беременности и предполагаемого срока родов осуществлялось по дате последней менструации, предполагаемому дню зачатия, по сроку беременности при первой явке в женскую консультацию, а также согласно данным ультразвукового исследования (УЗИ). Анализировали особенности течения беременности и родов у обследуемых женщин, при этом сравнивали показатели пациенток с ожирением и нормальной величиной ИМТ, оценивали частоту аномалий родовой деятельности, общую продолжительность родов, продолжительность безводного промежутка, характер околоплодных вод, объём кровопотери, необходимость выполнения оперативных и акушерских пособий в родах, частоту осложнений раннего послеродового периода.

Фиксировали данные о наличии и частоте послеродовых осложнений (субинволюция матки, лохиометра, эндометрит, перитонит, расхождение швов на промежности либо на передней брюшной стенке).

Е) Макроскопическое исследование плаценты.

Критериями оценки состояния компенсаторно-приспособительных характеристик плаценты являются: масса плаценты (без оболочек и пуповины), вес плода, плодово-плацентарный коэффициент (ППК). В норме плацента имеет вид диска 16–20 см в диаметре, толщиной 2–4 см, весом 500–600 г, что составляет примерно $1/6$ – $1/7$ от веса плода. В процессе исследования мы визуально оценивали наличие кальцинатов, инфарктов на плаценте. Рассчитывали ППК как отношение массы последа к массе плода, который в норме составляет 0,15–0,2; при ПН – 0,13–0,1; при воспалительном отеке плаценты $> 0,2$.

Ж) Состояние новорожденного.

Новорожденные были осмотрены одним неонатологом, который производил анализ полученных сведений об особенностях течения раннего неонатального периода. При оценке новорожденных учитывали рост, вес, состояние по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте, рассчитывали пондераловый индекс.

Пондераловый индекс является «коэффициентом гармоничности» и равен отношению массы тела к росту в третьей степени ($\text{кг}/\text{м}^3$). В норме его значение у новорожденных в пределах 22,5–25,5 $\text{кг}/\text{м}^3$ [5].

2.2.2 Инструментальные методы исследования

Основными методами инструментальной диагностики были ультразвуковое исследование с применением методики доплерометрии и кардиотокография плода.

Состояние плода оценивали при помощи доплерометрии и кардиотокографии (при сроке беременности 32–34 недели гестации).

Для проведения ультразвуковой диагностики использовали аппарат экспертного класса General Electric Voluson E8 (США).

В ходе УЗИ оценивали следующие параметры:

- количество околоплодных вод для исключения либо подтверждения маловодия или многоводия;
- расположение петель пуповины вблизи шеи плода;
- положение плаценты в полости матки, ее состояние и характер плацентарного кровотока.

Оценка степени тяжести плацентарной недостаточности проводилась по классификации Стрижакова А. Н. и др. (2003) с применением следующих показателей:

- степень несоответствия результатов ультразвуковой фетометрии гестационному возрасту плода;
- степень гемодинамических нарушений в системе «мать-плацента-плод».

При отставании параметров фетометрии на 2 и более недели в сроке гестации 34 недели диагностировали задержку развития плода (ЗРП). Степень тяжести ЗРП определяли по отставанию параметров от должных для данного срока гестации.

При проведении доплерометрии с целью выявления гипоксии плода (дистресса плода) особое значение имеют повышение ПИ в артерии пуповины плода и снижение ПИ в СМА плода, что свидетельствует о централизации кровообращения плода [224].

Согласно классификации М. В. Медведева [55] выделяли три степени тяжести гемодинамических нарушений.

I степень: А – нарушение маточно-плацентарного кровотока при сохранном плодово-плацентарном кровотоке, Б – нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохранном маточно-плацентарном кровотоке.

II степень: одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающее критических изменений (сохранен конечно-диастолический кровоток).

III степень: критические нарушения плодово-плацентарного кровотока (отсутствие кровотока или реверсный диастолический кровоток) при сохранном или нарушенном маточно-плацентарном кровотоке.

Кардиотокографию осуществляли с применением акушерского фетального монитора Dixon Overtone 6900 (Россия) с целью анализа функционального состояния плода на основании оценки его сердечной деятельности в покое и на фоне спонтанных шевелений (Рисунок 2).

В ходе кардиотокографии оценивали следующие показатели:

- базальный ритм сердцебиения плода в ударах в минуту;
- вариабельность базального ритма;
- частоту и амплитуду осцилляций;
- наличие акцелераций и децелераций сердцебиения плода (ранних, поздних и вариабельных).

Оценка КТГ по Fisher проводилась за несколько дней до родов.

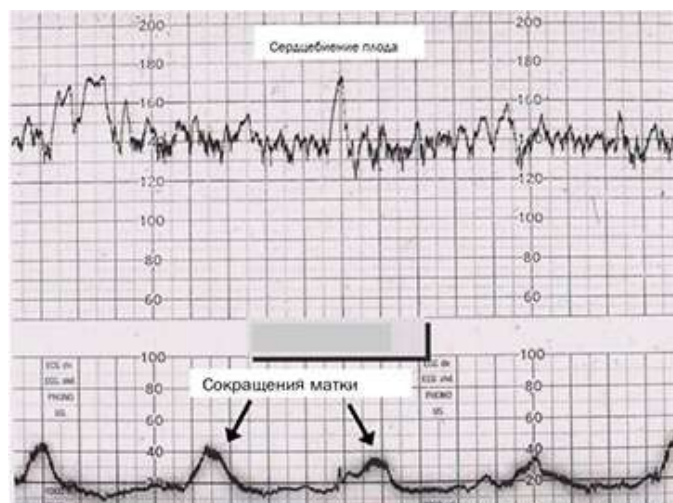


Рисунок 2 – Схематичное изображение данных кардиотокографии

Дополнительно проводили кардиотокографическую оценку реактивности плода путем выполнения нестрессового теста: в данном тесте оценивали изменения сердечной деятельности плода по данным кардиотокографии на фоне спонтанных шевелений.

Таблица 2 – Классификация КТГ по FIGO (2015 г.)

Тип КТГ Параметр ЧСС	Нормальная	Подозрительная	Патологическая
Базальная ЧСС плода, уд/мин	110–160	Не хватает хотя бы одной характеристики нормы, но без патологических признаков	Менее 100
Вариабельность базального ритма, уд/мин	6–25		Сниженная вариабельность. Повышенная вариабельность. Синусоидальная кривая
Децелерации	Нет повторяющихся децелераций		Повторяющиеся, поздние или продолжительные (длительные) децелерации в течение более 30 мин или более 20 мин при сниженной вариабельности), продолжительные децелерации длительностью более 5 мин

Децелерации считаются повторяющимися, когда они связаны с более чем 50 % схваток. Отсутствие акцелераций в родах не имеет определенной значимости.

Таблица 3 – Интерпретация результатов КТГ по FIGO (2015 г.)

Интерпретация результатов	Норма	Подозрительная	Патологическая
	Нет гипоксии/ацидоза	Низкая вероятность гипоксии/ацидоза	Высокая вероятность гипоксии/ацидоза
Клиническое ведение по результатам	Нет необходимости вмешательства для улучшения оксигенации плода	Меры для корректировки обратимых причин состояний), если они выявлены, тщательный контроль или дополнительные методы обследования	Незамедлительная коррекция обратимых причин (состояний), дополнительные обследования, или если это невозможно, то ускорить роды. В острых (экстренных) ситуациях должно быть выполнено немедленное родоразрешение

Результаты КТГ оценивались по FIGO за несколько дней до родов и в родах. Критерии диагноза ПН.

Плацентарную недостаточность фиксировали, когда выявляли один, либо несколько признаков: ЗРП разной степени, маловодие, гипоплазию и гиперплазию плаценты, наличие патологических структур в плаценте (кальцификатов, инфарктов) по данным УЗИ, признаки дистресса плода по данным КТГ, нарушения плодово-плацентарного кровотока по данным доплерографии. Учитывали клинические признаки ПН: угрозу прерывания беременности, преждевременные роды.

В родах при сомнительных показателях КТГ проводили скальп-лактат-тест. Данное исследование помогает более правильно оценить состояние плода и правильно выбрать тактику ведения родов [67]. Расшифровка результатов и алгоритм.

- 1) Лактат $< 4,2$ – норма. Если КТГ продолжает оставаться патологической повторить исследование через 30 минут.
- 2) Лактат $4,2-4,8$ – преацидоз. Контроль теста через 15 минут. Решить вопрос о возможности продолжения ведения родов через естественные родовые пути.
- 3) Лактат $> 4,8$ – ацидоз. Показано экстренное родоразрешение [67].

2.2.3 Лабораторные методы исследования

Всем пациенткам проводились лабораторные исследования крови и мочи в необходимом объеме: клиническое исследование крови; биохимическое исследование крови с применением автоматического биохимического анализатора; коагулографическое исследование с применением автоматического коагулометра с определением протромбина по Квику, АЧТВ, тромбинового времени, фибриногена, а также времени кровотечения по Duke; клинический анализ мочи при постановке на учет, в 30 недель гестации и непосредственно перед родами. Рассчитывали индекс инсулинорезистентности (индекс HOMA-IR, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) при беременности. HOMA-IR равен отношению произведения инсулина сыворотки крови натощак (мкЕд/мл) и глюкозы плазмы натощак (ммоль/л) к 22,5.

Критерием инсулинорезистентности считали $\text{HOMA} > 2,76$.

По показаниям назначали дополнительные лабораторные исследования или повторные исследования в динамике.

Для исследования содержания адипокинов (оментина и адипонектина) в сроке беременности 8–9 недель из локтевой вены натощак забирали 10 мл крови в сухую пробирку и центрифугировали при 1 500 rpm в течение 10 мин. Супернатант замораживали при -70°C в пластиковых пробирках. Исследования выполняли с помощью коммерческих тест-систем «The Ray Bio Omentin Enzyme Immunoassay EIA» и «Human Adiponectin ELISA» (Германия) по инструкциям производителей. Результаты ИФА регистрировали на вертикальном фотометре

Униплан (Россия) при длине волны 450 нм. Для определения концентрации каждого из адипокинов в анализируемых образцах строили калибровочные графики по «средним» показателям оптической плотности каждого стандартного раствора.

2.2.4 Морфологическое исследование плаценты

Исследование плаценты заключалось в органометрии, макроскопическом и микроскопическом описании. При макроскопическом исследовании последов выполняли органометрию, при этом выполняли описание последа, как в целом, так и его компонентов: материнской, плодовой поверхности, оболочек, пуповины, учитывая ее место отхождения. Характеризовали состояние тканей на параллельных разрезах.

Приготовление гистологических препаратов включало следующие этапы: забор, фиксацию исследуемого материала с последующим его обезвоживанием и уплотнением.

Готовили срезы, проводили окрашивание препаратов с заключением их в консервирующую среду. Перед забором материала каждый послед подвергали макроскопическому исследованию с описанием патологических изменений.

Проводилась визуализация последа. После освобождения его от сгустков крови осуществляли определение линейных параметров (два диаметра и толщину плаценты), масса плаценты без оболочек с культей пуповины не более 0,5 см, а также площади материнской поверхности и объема макропатологии (наличие зон инфарктов, кровоизлияний, петрификатов и гематом).

При фиксации биологического материала учитывались топографические особенности плаценты, а именно взятие материала из центральных, парацентральных и краевых отделов плаценты.

Дополнительно исследовали патологически измененные участки плаценты, пуповина и фрагменты плодных оболочек.

Из плаценты вырезали 5 кусочков размерами 0,5 см × 0,5 см × 0,5 см, забор проводили из краевой, парацентральной и центральной зоны. Фиксацию материала осуществляли в 10 %-м растворе нейтрального забуференного формалина (pH = 7,2) в течение 24 часов. Полученные образцы обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации (70–96 %), помещали в жидкий парафин.

Осуществляли проводку с последующим изготовлением парафиновых блоков на автоматической станции заливки Leica EG 1160.

При помощи микротомы Rotary 3002 Pfm были изготовлены парафиновые срезы толщиной 3,0–5,0 мкм, окраску срезов производили с использованием гематоксилина и эозина.

Исследование гистологических препаратов проводили на микроскопе Carl Zeiss Primo Star. Проводили оценку соответствия структурных компонентов плаценты сроку гестации, уточнялись морфологические признаки, которые могли свидетельствовать как о наличии плацентарной недостаточности, так и степени ее выраженности.

В ходе световой микроскопии оценивали амниотическую оболочку, хориальную и базальную пластины, краевую зону, ворсины хориона, состояние межворсинчатого пространства, количество терминальных, стволовых, зрелых и промежуточных незрелых ворсин хориона.

Оценивали микроциркуляторные особенности сосудистого русла виллезного дерева, наличие синцитиокапиллярных мембран, количество синцитиальных узелков, объем и отложение фибриноида, отложение депозитов солей кальция.

Также оценивали состояние и особенности хориальной и базальной пластинок.

Фотосъемка была произведена при увеличении × 40 (окуляр × 10, объектив × 40), с полным закрытием апертурной диафрагмы, при поднятом конденсоре, в режиме Photo.

Время экспозиции составило 1/20 с, чувствительность камеры – максимальная, размер изображения 1 280 × 1 024 пикселей, графический формат изображения JPEG (normal).

Фотосъемка была проведена по 5 полям зрения для каждого микропрепарата.

2.2.5 Иммуногистохимическое исследование плаценты

Изучали экспрессию VEGF-а на парафиновых срезах в плаценте у 6 женщин каждой из 4 групп с помощью кроличьих моноклональных антител. Использовали набор «UltraVision Quanto Detection System HRP» (Thermo Scientific) с диаминобензидином (DAB), ядра клеток докрашивали гематоксилином. Продукты ИГХ-реакции изучали в 15 полях зрения (т. е. 90 на группу) с помощью микроскопа Axio Scope.A1 с фотокамерой AxioCam MRc5 и программой анализа изображения Zen blue (C. Zeiss) при увеличении 400, отдельно акцентируя внимание на суммарной экспрессии (VEGF-аСУММ) в синцитиотрофобласте (VEGF-аСТБ) и капиллярах плода (VEGF-аКАП ПЛОДА), которые выражали в мкм². Полученные результаты были экстраполированы на всех участниц исследования.

2.3 Статистическая обработка полученных данных

Статистический анализ проведен в соответствии с рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством,

которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Оценка нормальности распределения количественных признаков, учитывая численность двух из четырех исследуемых групп равную менее 50 человек, проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представлены в виде медианы первого и третьего квартилей: Me (Q1; Q3). Ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису (H) применялся для сравнения четырех независимых групп по одному количественному признаку. При наличии статистически значимых различий, проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони.

Для определения корреляционных связей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока. Прогностические модели построены путем бинарной логистической регрессии. Для определения прогностической ценности значимых параметров и для разработки моделей использовали ROC-анализ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,00125$. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клинико-анамнестическая характеристика обследованных групп женщин

3.1.1 Возрастная характеристика групп

Возраст обследуемых 1-й группы составлял 30,5 (29,7; 31,0) лет, во 2-й группе – 29,0 (28,9; 31,2) лет, в 3-й группе – 34,0 (32,5; 34,6) лет, в группе контроля – 29,0 (27,5; 29,2) лет. В 3-й группе значительно чаще встречались беременные в возрасте от 32 до 39 лет, в то время как в группе контроля – от 25 лет до 31 года.

Согласно представленным данным, женщины всех 4 групп, находились в репродуктивном возрасте (Таблица 4).

Таблица 4 – Возрастная характеристика исследуемых групп

Возраст	Исследуемые группы				Тестовая статистика
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа контроля	
18–24 лет	19,1 % (20 / 105)	11,8 % (4 / 34)	6,5 % (2 / 31)	25,5 % (14 / 55)	$\chi^2 = 17,96;$ $df = 6;$ $p < 0,01$
25–31 лет	37,1 % (39 / 105)	44,1 % (15 / 34)	19,3 % (6 / 31)	45,5 % (25 / 55)	
32–39 лет	43,8 % (46 / 105)	44,1 % (15 / 34)	74,2 % (23 / 31)	29,0 % (16 / 55)	

3.1.2 Антропометрия

М (SD) индекса массы тела (ИМТ) у беременных с ожирением составил в 1-й группе 31,51 (1,13) кг/м², во 2-й группе – 36,70 (1,27) кг/м² и в 3-й группе –

41,86 (1,89) кг/м², что статистически значимо превышает показатель контрольной группы 20,90 (1,93) кг/м² и отличается при попарном сравнении групп с ожирением между собой ($p < 0,0001$) (Рисунок 3).

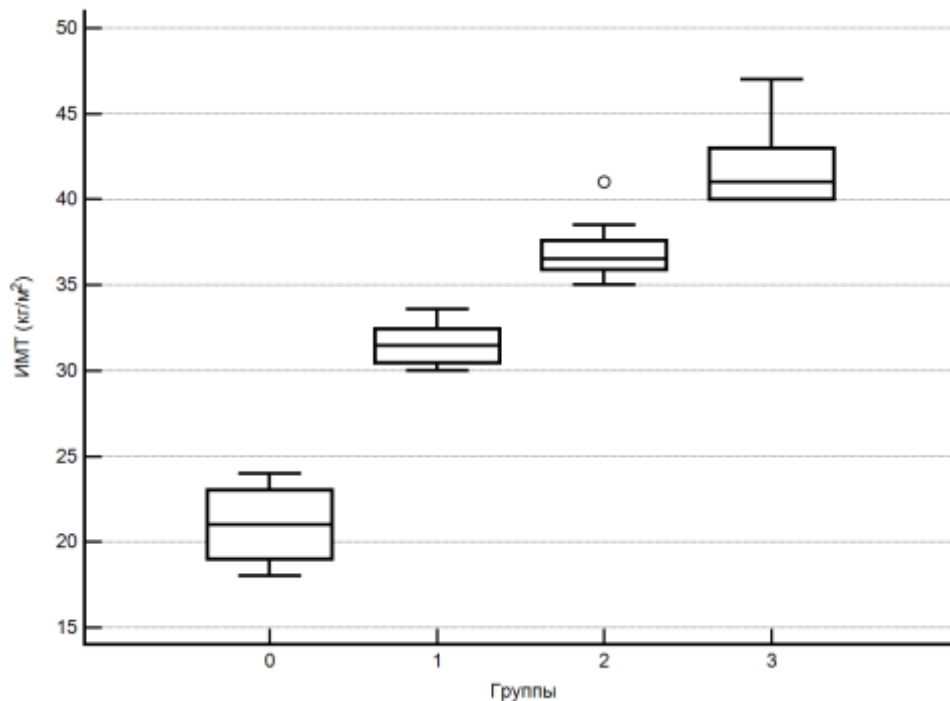


Рисунок 3 – Характеристика ожирения у рожениц. Индекс массы тела (ИМТ) до беременности: 0 – контрольная группа, 1-я, 2-я и 3-я группы – женщины с ожирением I, II и III степени. Показатели всех групп статистически значимо отличаются от контрольной группы и при попарном сравнении между собой ($p < 0,0001$)

3.1.3 Наследственность

Анализ наличия ожирения у родителей исследуемых женщин показал, что в группе 1 (беременные с ожирением I степени), наличие в семье родственников I степени родства с ожирением составляло 30,6 % (40,0 % – по материнской линии, 35,7 % – по отцовской линии, 24,3 % – по материнской и отцовской линиям).

Большинство беременных в группах с ожирением отмечали постепенное увеличение массы тела с детского возраста, связанное с особенностями пищевого поведения (преобладание легкоусвояемых углеводов), гиподинамией.

В группе с ожирением II степени у родственников первой линии ожирение отмечалось в 93,6 % случаев (35,8 % – по материнской линии, 14,2 % – по отцовской линии, 50 % – по материнской и отцовской линиям), и в группе с ожирением III степени – в 95,5 % случаев (36,3 % – по материнской линии, 18,2 % – по отцовской линии, 45,5 % – по материнской и отцовской линиям). Следует отметить, что у большей части пациенток этих групп имелись родственники с данной патологией как по материнской, так и по отцовской линиям. В группе сравнения родственники первой линии в 4,6 % случаев страдали ожирением (2,8 % – по материнской линии, 0,6 % – по отцовской линии, 1,2 % – по материнской и отцовской линиям) (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Сравнительная характеристика вклада наследственных факторов в формирование ожирения у пациенток исследуемых групп

Выявлены статистически значимые различия 2-й и 3-й групп в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Наше наблюдение не противоречит и данным литературы: по мнению [156], избыточный вес матери является предиктором развития ожирения у родившихся детей. По мнению большинства авторов, ожирение варьируется в пределах 40–70 % в популяции. Идентифицировано большое количество генов, программирующих работу звеньев регуляции массы тела [214, 224, 228, 235]

3.1.4 Анализ климатогеографических факторов, трудового, социального статусов женщин

Все женщины, вошедшие в исследование, проживали в одинаковых климатических условиях (Новосибирск, Новосибирская область) в благоустроенных квартирах и домах.

Наибольшее количество беременных имели высшее образование, в 1-й группе – 76,2 % (80 / 105), против 51,7 % (16 / 31) в 3-й группе, но различие по данному признаку статистически не значимо (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика распределения групп по уровню образования

Группы	Уровень образования				Тестовая статистика
	Начальное	Среднее	Высшее	Послевузовское	
Группа 1	5,7 % (6 / 105)	14,3 % (15 / 105)	76,2 % (80 / 105)	3,8 % (4 / 105)	$\chi^2 = 10,11$ $df = 9$ $p > 0,05$
Группа 2	8,8 % (3 / 34)	11,8 % (4 / 34)	76,5 % (26 / 34)	2,9 % (1 / 34)	
Группа 3	16,1 % (5 / 31)	29,0 % (9 / 31)	51,7 % (16 / 31)	3,2 % (1 / 31)	
Контрольная группа	5,5 % (3 / 55)	14,5 % (8 / 55)	76,4 % (42 / 55)	3,6 % (2 / 55)	

Профессиональные вредности в трудовой деятельности отсутствовали во всех группах.

Социальный статус женщин 3 опытных групп и контрольной группы имел значимые отличия ($p < 0,01$). Пациентки с ожирением в сравнении с группой контроля чаще занимаются домашним хозяйством, что определяется образом жизни данной категории женщин. У женщин с высоким ИМТ отмечается общее снижение физической активности, они ведут малоподвижный образ жизни, имеют нарушенный суточный ритм приема пищи. А профессиональная нереализованность в большинстве случаев, вероятно, вызывает у них хронический стресс, который является весомым патогенетическим фактором, приводящим к усугублению степени ожирения [232, 269]. Структура профессиональной активности женщин исследуемых групп представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика распределения групп по социальному положению

Группы	Социальное положение			Тестовая статистика
	Служащие	Рабочие	Домохозяйки	
Группа 1	22,9 % (24 / 105)	18,1 % (19 / 105)	59,0 % (62 / 105)	$\chi^2 = 23,87$ df = 6, $p < 0,01$
Группа 2	17,6 % (6 / 34)	17,6 % (6 / 34)	64,8 % (22 / 34)	
Группа 3	25,8 % (8 / 31)	19,3 % (6 / 31)	54,9 % (17 / 31)	
Контрольная группа	56,4 % (31 / 55)	14,5 % (8 / 55)	29,1 % (16 / 55)	

В зарегистрированном браке состояли более 70 % (157 / 225) женщин всех исследуемых групп, при этом сожительство наиболее часто встречалось в группе женщин со II степенью ожирения – 15 % (5 / 34) ($p > 0,05$).

Наибольшее количество одиноких женщин встречалось в 3-й группе – 21 % (6 / 31) пациенток в сравнении с контрольной группой, где данная категория составляла 5 % (9 / 55).

Данные о семейном положении пациенток представлены на рисунке 5.

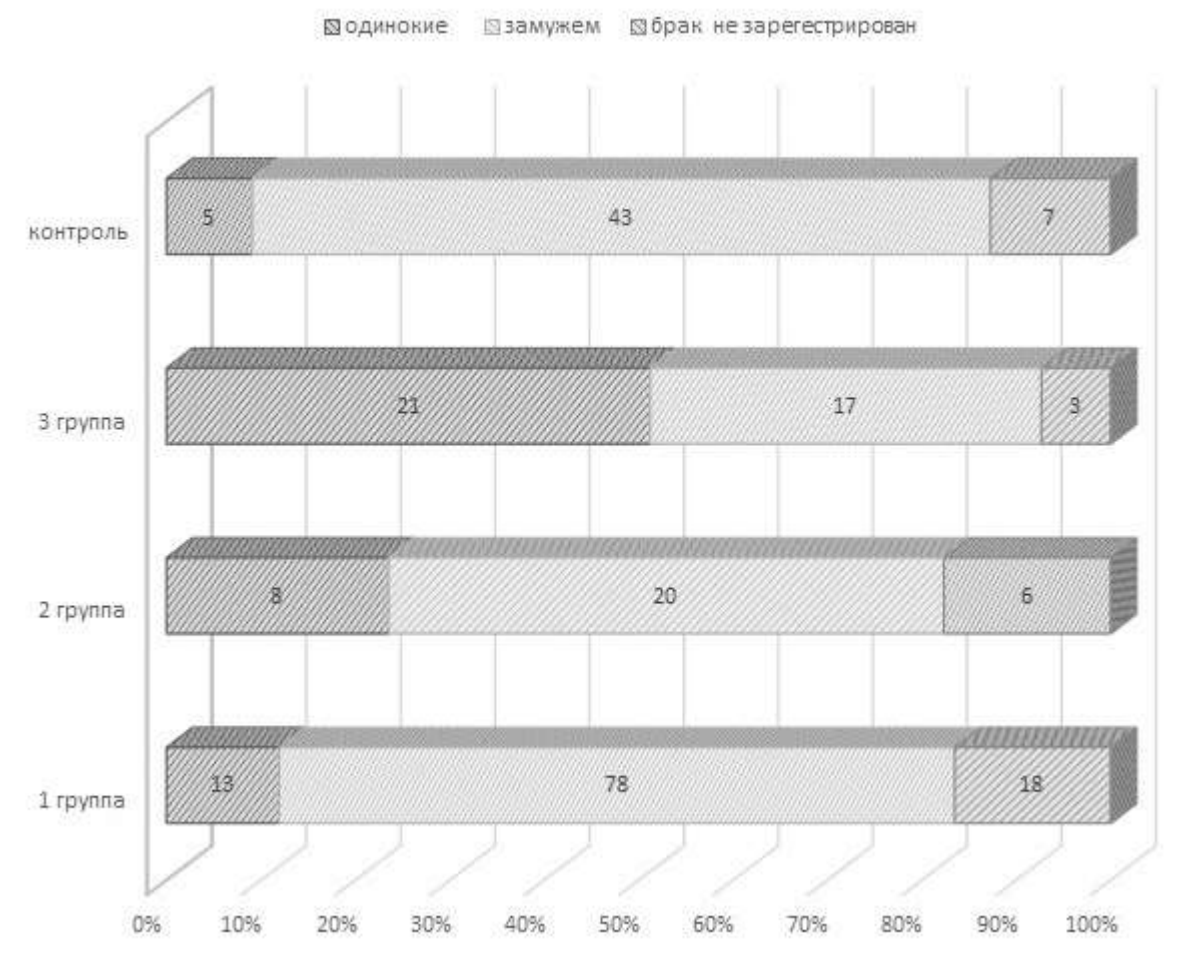


Рисунок 5 – Сравнительная характеристика семейного положения женщин исследуемых групп

3.1.5 Анализ соматической патологии и акушерско-гинекологического анамнеза у женщин обследуемых групп

Сравнительная характеристика соматической патологии у обследуемых групп женщин представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика соматической патологии у обследуемых групп женщин

Структура заболеваемости	Исследуемые группы				Тестовая статистика, df = 3
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа контроля	
Миопия разной степени	21,9 % (23 / 105)	8,8 % (3 / 34)	16,1 % (5 / 31)	16,4 % (9 / 55)	$\chi^2 = 3,22$ p = 0,36
Варикозная болезнь вен и нижних конечностей	20,0 % (21 / 105)	5,9 % (2 / 34)	6,4 % (2 / 31)	5,4 % (3 / 55)	$\chi^2 = 10,33$ p = 0,016
Хроническая ЖДА	22,9 % (24 / 105)	29,4 % (10 / 34)	19,3 % (6 / 31)	3,6 % (2 / 55)	$\chi^2 = 11,99$ p = 0,008
Хронический тонзиллит	4,8 % (5 / 105)	2,9 % (1 / 34)	25,8 % (8 / 31)	1,8 % (1 / 55)	$\chi^2 = 21,7$ p < 0,001
Патология почек	10,5 % (11 / 105)	8,8 % (3 / 34)	6,4 % (2 / 31)	0,0 % (0 / 55)	$\chi^2 = 6,18$ p = 0,1
Заболевания щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит)	0,9 % (1 / 105)	2,9 % (1 / 34)	6,4 % (2 / 31)	0,0 % (0 / 55)	$\chi^2 = 5,55$ p = 0,14
Бронхиальная астма	0,9 % (1 / 105)	0,0 % (0 / 34)	3,2 % (1 / 31)	0,0 % (0 / 55)	$\chi^2 = 2,72$ p = 0,44
Дисфункция желчевыводящих путей	0,0 % (0 / 105)	0,0 % (0 / 34)	3,2 % (1 / 31)	0,0 % (0 / 55)	$\chi^2 = 6,29$ p = 0,1

Анализ соматической патологии свидетельствует о том, что у женщин основной группы статистически значимо чаще (p = 0,008) регистрировалась хроническая железодефицитная анемия (ЖДА) (в 1-й группе в 6 раз чаще; во 2-й группе в 8 раз чаще; в 3-й группе в 5 раз чаще) в сравнении с контрольной группой, что соответствует литературным данным. Авторы отмечают снижение уровня сывороточного железа, процента насыщения трансферрина у женщин, страдающих ожирением. Увеличение жировой массы является негативным

предиктором развития хронической ЖДА [230]. Хронический тонзиллит статистически значимо чаще встречается в 3-й группе в сравнении с контрольной группой. По данным исследователей, на фоне хронического тонзиллита достаточно часто встречается ожирение [63].

Других статистически значимых соматических заболеваний у женщин с ожирением в нашей работе не зафиксировано, т. к. в исследование включены только беременные женщины с «метаболически здоровым ожирением». К группе «метаболически здорового ожирения» как правило относят лиц, имеющих помимо ожирения не более одного дополнительного ассоциированного патологического состояния на фоне нормальной чувствительности тканей к инсулину [123].

Сравнительная характеристика возраста наступления менструации и начала половой жизни представлена на рисунке 6.

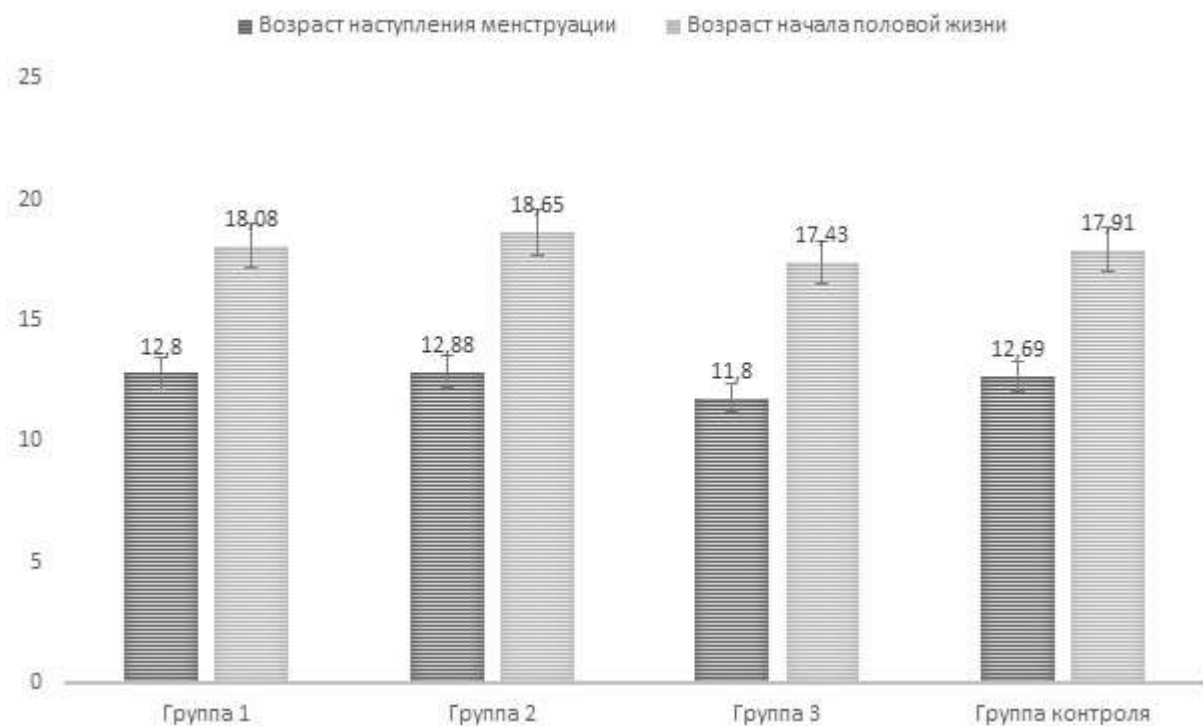


Рисунок 6 – Сравнительная характеристика возраста наступления менструальной функции и начала половой жизни у женщин исследуемых групп

Согласно представленным данным, возраст менархе значимо не различался между группами, тем не менее, в группе 3 данный показатель в среднем был меньше на 1 год – 11,8 (11; 12), – что согласуется с данными о более раннем наступлении половой зрелости у девочек с большим объемом жировой ткани, а большинство пациенток данной группы указывало на развитие ожирения с детского или подросткового возраста.

В связи с тем, что наличие гинекологической патологии может оказывать негативное влияние на наступление и течение беременности [159], был проведен ее анализ, представленный в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика гинекологических заболеваний у женщин исследуемых групп

Гинекологические заболевания	Исследуемые группы				Тестовая статистика, df = 3
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа контроля	
СПКЯ (гипоменструальный синдром)	2,86 % (3 / 105)	5,88 % 2 (2 / 34)	3,23 % (1 / 31)	0,0 % (0 / 55)	$\chi^2 = 2,91$ p = 0,41
Миома тела матки	6,67 % (7 / 105)	11,76 % (4 / 34)	22,58 % (7 / 31)	3,64 % (2 / 55)	$\chi^2 = 10,04$ p = 0,02
Внутренний эндометриоз (гиперменорея)	1,90 % (2 / 105)	2,94 % (1 / 34)	9,68 % (3 / 31)	3,64 % (2 / 55)	$\chi^2 = 4,26$, p = 0,23

По основной гинекологической патологии статистически значимых различий между исследуемыми группами не обнаружено. Однако обращает на себя внимание рост встречаемости миомы тела матки у женщин с крайней степенью ожирения в сравнении с контрольной группой (в 6,2 раза) (Рисунок 7).

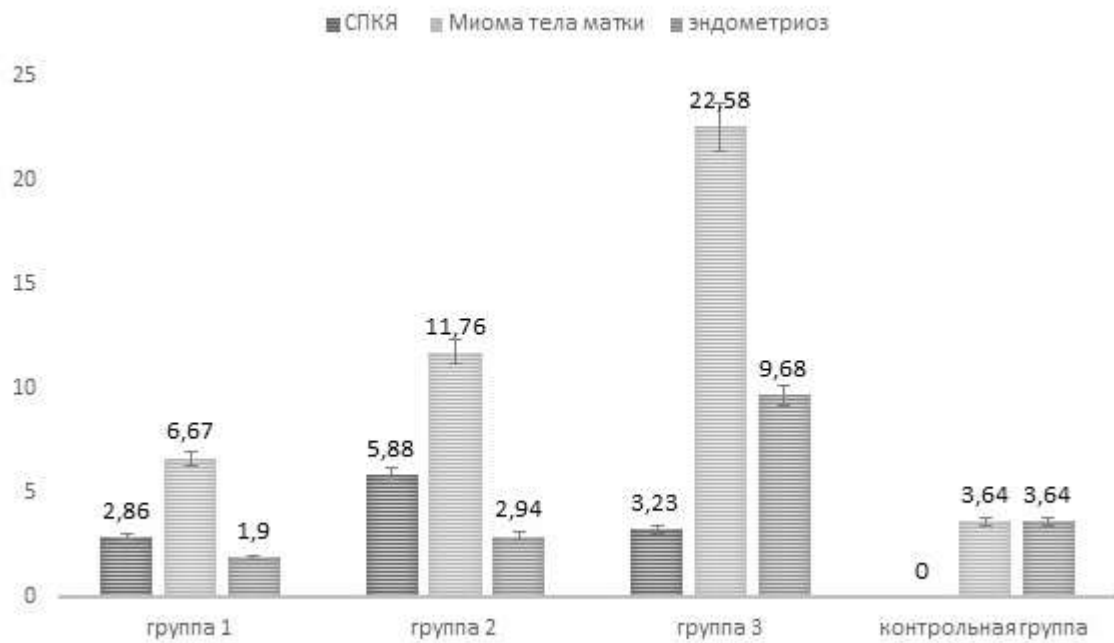


Рисунок 7 – Сравнительная характеристика гинекологических заболеваний у обследуемых групп женщин

Причина данной тенденции кроется в увеличение массы тела и увеличение жировой ткани, особенно в центральной части тела, что нарушает баланс стероидных гормонов, таких как андрогены, эстрогены и глобулин, связывающего полового гормона. Это способствует изменению высвобождения андрогенов и эстрогенов в тканях-мишенях [21, 38]. По литературным данным, ожирение является самостоятельным фактором риска развития миомы матки, что обусловлено развитием ИР у женщин с избыточной массой тела [173]. Так И. С. Сидорова показала в своем исследовании, что миома тела матки в два раза чаще встречается у женщин, страдающих ожирением [284]. Полученные нами результаты совпадают с данными литературы, что подтверждает значимое сочетание ожирения и миомы матки.

При анализе репродуктивного анамнеза обследованных женщин обращало на себя внимание, что количество первобеременных было наибольшим в группе контроля, а по количеству повторнобеременных лидировала группа 3. При этом различия не были статистически значимы (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительная характеристика репродуктивного анамнеза обследуемых женщин

Паритет родов	Исследуемые группы				Тестовая статистика
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа контроля	
Первородящие	28,6 % (30 / 105)	38,2 % (13 / 34)	19,3 % (6 / 31)	40,0 % (22 / 55)	$\chi^2 = 5,09$ $pf = 3$ $p = 0,17$
Повторнородящие	71,4 % (75 / 105)	61,8 % (21 / 34)	80,7 % (25 / 31)	60,0 % (33 / 55)	

3.2 Сравнительный анализ плацентарных нарушений у женщин исследуемых групп

В плаценте длительное время реализуются компенсаторно-приспособительные механизмы. При длительном воздействии повреждающего фактора (воздействие свободных радикалов кислорода) у женщин с ожирением компенсаторные процессы в плаценте угнетаются и развиваются патологические (Савельева Г. М., 1991).

Признаки ПН были выявлены у 68,2 % (116 / 170) женщин с ожирением. Клинические проявления хронической компенсированной ПН выявлены у 44,7 % (76 / 170) беременных основной группы (раннее созревание плаценты, снижение ИАЖ без задержки роста плода по данным УЗ-исследования, нарушение маточно-плацентарного кровотока по данным доплерометрии); хронической субкомпенсированной ПН – у 19,4 % (33 / 170) беременных опытных групп (ЗРП I-II степеней, нарушение плодово-плацентарного кровотока I Б-II степеней по данным доплерометрии, начальные признаки дистресса плода по данным КТГ, в сочетании с меконияльным характером околоплодных вод); декомпенсированной ПН – 4,1 % (7 / 170) в опытных группах (нарушение плодово-плацентарного кровотока III степени, ЗВРП III степени). В группе контроля в 16,4 % (9 / 55) случаев выявлена компенсированная ПН, в 5,4 % (3 / 55) субкомпенсированная ПН (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительная характеристика структуры плацентарной недостаточности у женщин исследуемых групп

Структура ПН	Исследуемые группы				Тестовая статистика
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Контрольная группа	
Хроническая компенсированная ПН	39,0 % (41 / 105)	52,9 % (18 / 34)	54,8 % (17 / 31)	16,4 % (9 / 55)	$\chi^2 = 58,66$ df = 9 p < 0,01
Хроническая субкомпенсированная ПН	19,1 % (20 / 105)	20,6 % (7 / 34)	19,4 % (6 / 31)	5,4 % (3 / 55)	
Хроническая декомпенсированная ПН	1,9 % (2 / 105)	5,9 % (2 / 34)	9,7 % (3 / 31)	0,0 % (0 / 55)	
Без ПН	40,0 % (42 / 105)	20,6 % (7 / 34)	16,1 % (5 / 31)	78,2 % (43 / 55)	

Признаки хронической компенсированной ПН статистически значимо преобладали в группах с ожирением, в сравнении с контрольной группой, в 1-й группе в 2,4 раза, во 2-й и 3-й группах в 3,3 раза.

У женщин с ожирением субкомпенсированная ПН встречалась статистически значимо чаще (практически в 3,6 раза) в сравнении с пациентками с нормальным ИМТ. Хроническая декомпенсированная ПН статистически значимо преобладала в группах 2, 3 в сравнении с группой с I степенью ожирения (Рисунок 8).

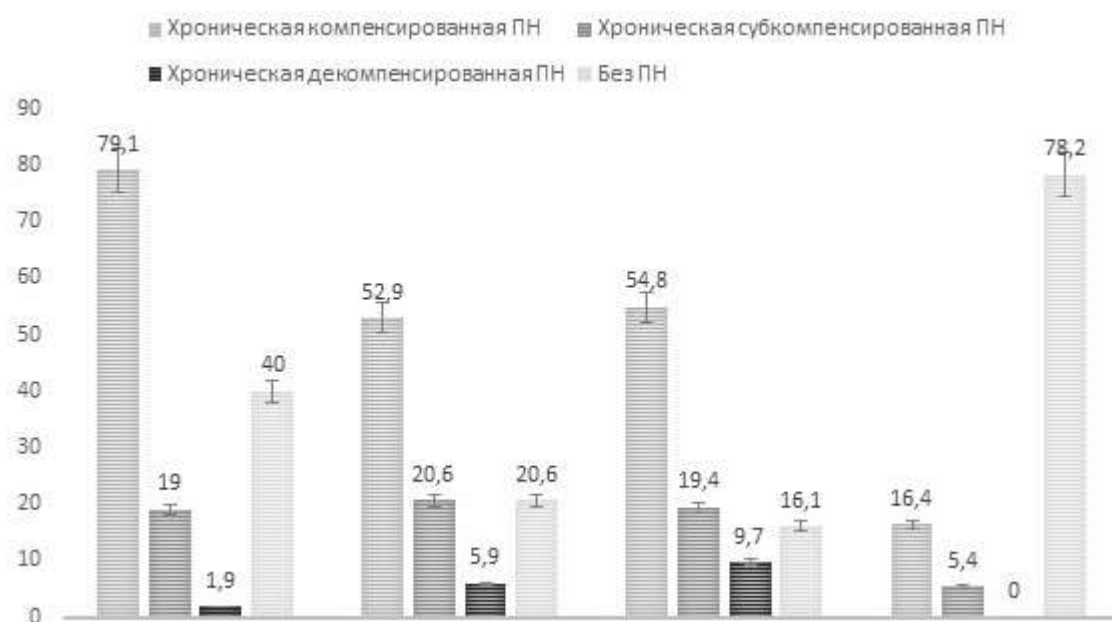


Рисунок 8 – Характеристика структуры плацентарной недостаточности у женщин исследуемых групп (в процентном соотношении)

По данным некоторых авторов, частота развития ПН у женщин, страдающих ожирением, колеблется от 25 % до 86 %. Выявлено, что у беременных с алиментарным ожирением компенсированная форма ПН зафиксирована в 48 % случаях, субкомпенсированная форма ПН – в 36 % случаев, декомпенсированная ПН – в 4,2 % случаев. При прогрессировании ожирения частота данного осложнения увеличивается, и составляет при I степени ожирения – 28,87 %; при III степени ожирения – 86,66 % в группе с нормальной массой тела, частота ПН составила 11 % [8].

Сравнительная характеристика клинических проявлений ПН представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительная характеристика выраженных клинических проявлений плацентарной недостаточности в исследуемых группах

Показатели	Контрольная группа, n = 55	Беременные с ожирением I-III степени			Тестовая статистика
		1 группа	2 группа	3 группа	
Задержка роста плода, I степени	0,0 % (0 / 55)	2,8 % (3 / 105)	14,7 % (5 / 34)	3,2 % (1 / 31)	$\chi^2 = 28,89$ df = 9 p < 0,01
Задержка роста плода, II степени	0,0% (0 / 55)	1,0 % (1 / 105)	8,8 % (3 / 34)	6,5 % (2 / 31)	
Задержка роста плода III степени	0,0 % (0 / 55)	1,0 % (1 / 105)	2,94 % (1 / 34)	6,5 % (2 / 31)	
Хроническая гипоксия плода, N (%)	5,4 % (3 / 55)	17,1 % (18 / 105)	20,6 % (7 / 34)	25,8 % (8 / 31)	$\chi^2 = 7,4$ df = 3 p = 0,006
Маловодие	0,0 % (0 / 55)	14,3 % (15 / 105)	20,6 % (7 / 34)	19,4 % (6 / 31)	$\chi^2 = 11,57$ df = 3 p = 0,01

Задержка развития плода (ЗРП) I степени статистически значимо чаще встречается в группе со II степенью ожирения. Задержка развития плода (ЗРП) II степени в группе с максимальным ожирением встречается в 6 раз чаще, чем в 1-й группе; во 2-й группе – в 8 раз чаще, чем в 1-й группе. Задержка развития плода (ЗРП) III степени в 3-й группе встречается в 6 раз чаще в сравнении с 1-й группой, и в 2,5 раза чаще, чем во 2-й группе. Наши данные частично совпадают с мнением Макарова И. О. и соавторов 2011 г., которые считают, частота задержки роста плода прогрессивно увеличивалась по мере увеличения степени ожирения с 6,66 % в 1 группе с начальной степенью ожирения до 25,00 % при ожирении III степени [41].

Хроническая гипоксия плода статистически значимо чаще встречается в группах с ожирением в сравнении с контрольной группой. По данным исследователей внутриутробная гипоксия плода является самым частым осложнением беременности у женщин с ожирением и встречается у 60 %

беременных [41]. Маловодие статистически значимо чаще (1,5 раза) встречалось во 2-й и 3-й группах, в сравнении с 1-й группой. В группе контроля снижения количества амниотической жидкости не отмечено. Можно предположить, что при увеличении степени ожирения чаще встречается маловодие. В литературе подтверждения данного утверждения не найдено.

3.3 Особенности течения беременности и родов у женщин обследуемых групп

3.3.1 Основные осложнения течения беременности

Сравнительная характеристика основных осложнений течения беременности у исследуемых групп женщин приведена в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнительная характеристика основных осложнений течения беременности у исследуемых групп женщин

Осложнения беременности	Исследуемые группы				Тестовая статистика, df = 3
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа контроля	
Отеки беременных	24,76 % (26 / 105)	32,35 % (11 / 34)	38,71 % (12 / 31)	1,82 % (1 / 55)	$\chi^2 = 20,53$, p < 0,001
Угроза прерывания беременности	21,9 % (23 / 105)	26,4 % (9 / 34)	41,9 % (13 / 31)	7,2 % (4 / 55)	$\chi^2 = 23,6$, p < 0,001
Протеинурия без гипертензии	0,0 % (0 / 105)	2,94 % 1 (1 / 34)	6,45 % (2 / 31)	0,0 % (0 / 55)	$\chi^2 = 9,0$, p = 0,03
Умеренная преэклампсия	0,0 % (0 / 105)	0,0 % (0 / 34)	3,23 % (1 / 31)	0,0 % (0 / 55)	$\chi^2 = 6,29$, p = 0,1
Многоводие	10,47 % (11 / 105)	8,8 % (3 / 34)	16,13 % (5 / 31)	0,0 % (0 / 55)	$\chi^2 = 7,97$, p = 0,047

Особенности акушерского анамнеза женщин, страдающих ожирением, такие как угроза прерывания беременности, указывают на этиологию нарушения

функционирования и развития ФПК. Прогестероновая недостаточность и гиперандрогения сопутствуют ожирению. В этих условиях развивается нарушение созревания ворсинчатого дерева и формирование гипоплазии плаценты [85]. По данным авторов угроза прерывания беременности встречается в 1,5 раза чаще у женщин с ожирением в отличии от группы сравнения [41].

Отеки статистически значимо чаще встречались во всех 3 опытных группах в сравнении с контрольной группой.

Представленные данные свидетельствуют о том, что такие осложнения, как протеинурия, умеренная преэклампсия и многоводие чаще, регистрировались в 3-й группе пациентов. Данное утверждение совпадает с мнением большинства исследователей [34, 166, 130].

3.3.2 Методы родоразрешения беременных

В работе был выполнен подробный анализ особенностей родоразрешения пациенток для того, чтобы оценить влияние ожирения на течение и исходы родов. В первую очередь, был проанализирован метод родоразрешения беременных (см. рисунок 8, Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнительная характеристика особенностей родоразрешения у женщин исследуемых групп

Метод родоразрешения	Исследуемые группы				Тестовая статистика
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа контроля	
Самопроизвольные срочные роды	72 % (75 / 105)	65 % (22 / 34)	58 % (18 / 31)	82 % (45 / 55)	$\chi^2 = 59,24$ df = 6 p < 0,01
Экстренное КС (в родах)	10 % (11 / 105)	12 % (4 / 34)	19 % (6 / 31)	7 % (4 / 55)	
Плановое КС	18% (19 / 105)	23 % (8 / 34)	23 % (7 / 31)	11 % (6 / 55)	

Представленные данные свидетельствуют о том, что статистически значимо наиболее физиологично протекали роды в группе сравнения, а в основных группах частота самопроизвольных родов снижалась, составляя наименьшее количество в 3-й группе (Рисунок 9).

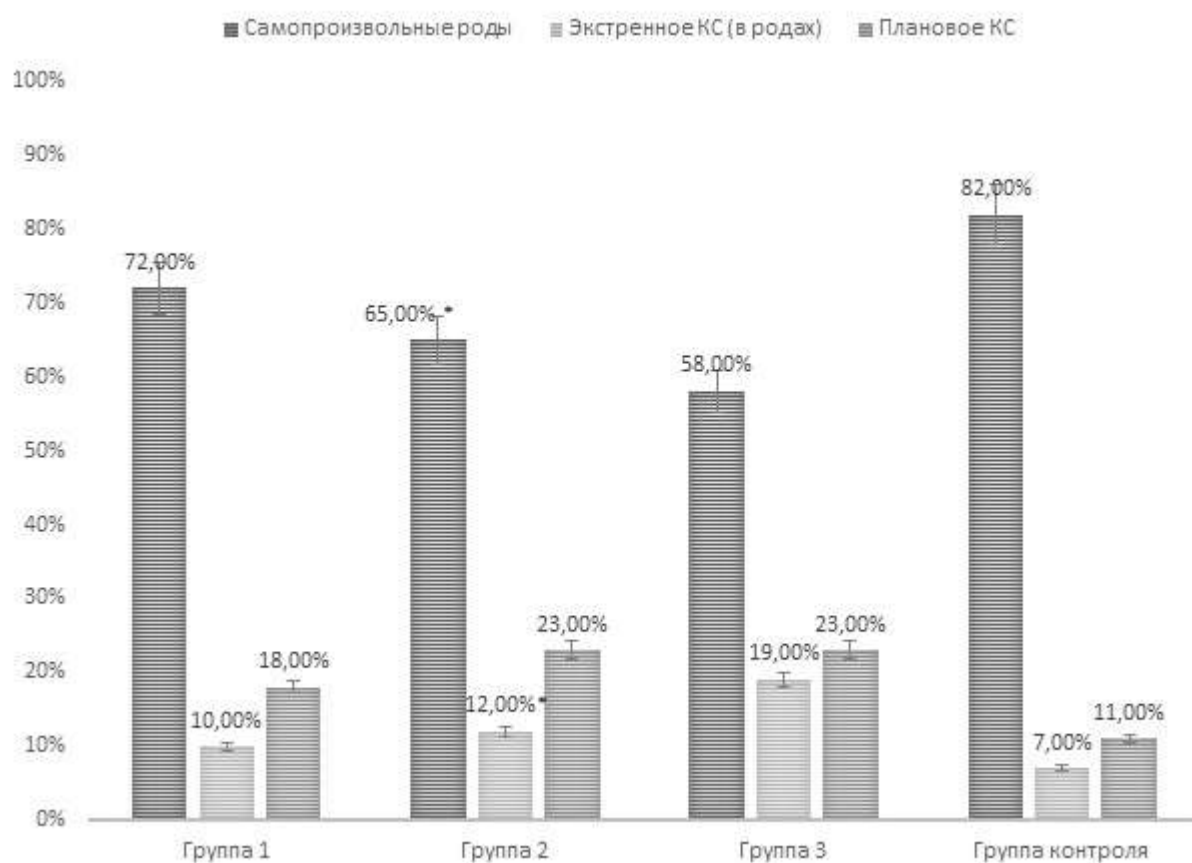


Рисунок 9 – Сравнительная характеристика особенностей родоразрешения у женщин исследуемых групп (в процентном соотношении)

По результатам многочисленных исследований наличие ожирения у матери повышает риск проведения операции КС в 2 раза [127, 238].

Статистически значимых различий в структуре показаний к операции кесарева сечения между исследуемыми группами не найдено. Однако, ведущим показанием для плановой операции кесарева сечения в опытных группах является неполноценный рубец матки: 1-я группа – 42,1 %, 2-я группа – 37,5 %, 3-я группа – 57,1 % в отличие от контрольной группы, где данное показание не встречается.

Далее комплекс относительных показаний, высокий пренатальный риск: 1-я группа – 31,5 %, 2-я группа – 37,5 %, 3-я группа – 28,6 %, в контрольной группе данное показание отсутствует. Наиболее часто в контрольной группе встречается ножное предлежание плода – 67 %, что в 4,5 раза чаще, чем в группе с максимальным ожирением (Таблица 14).

Таблица 14 – Структура показаний к плановым операциям кесарева сечения

Показание	Исследуемые группы				Тестовая статистика
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Контрольная группа	
Неполноценный рубец матки	42,1 % (8 / 19)	37,5 % (3 / 8)	57,1 % (4 / 7)	0,0 % (0 / 6)	$\chi^2 = 16,31$, df = 9, p > 0,05
Комплекс относительных показаний*	31,6 % (6 / 19)	37,5 % (3 / 8)	28,6 % (2 / 7)	0,0 % (0 / 6)	
Миопия высокой степени	5,2 % (1 / 19)	12,5 % (1 / 8)	0,0 % (0 / 7)	33 % (2 / 6)	
Ножное предлежание плода	21,1 % (4 / 19)	12,5 % (1 / 8)	14,3 % (1 / 7)	67 % (4 / 6)	

Имеется более одного относительного показания к проведению операции кесарева сечения, одним из основных условий является живой и жизнеспособный плод.

В структуре показаний для экстренной операции кесарева сечения в контрольной группе преобладает клинически узкий таз, в сравнении с опытной группой 2. По литературным данным, одной из наиболее значимых проблем является высокая частота возникновения аномалий родовой деятельности у женщин с высоким ИМТ. Слабость родовой деятельности наблюдалась в 14 % случаев родов женщин, страдающих ожирением, результаты нашего исследования совпадают с данным утверждением. В группах с ожирением чаще встречалась слабость родовой деятельности в сравнении с группой пациенток с нормальным

ИМТ – 7,6 % (13 / 170). Статистически значимых различий по данному признаку найдено не было (Таблица 15).

Таблица 15 – Структура показаний к экстренным операциям кесарева сечения

Показания	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Контрольная группа	Тестовая статистика, df = 3
Клинически узкий таз	0,0 % (0 / 11)	25,0 % (1 / 4)	0,0 % (0 / 6)	50,0 % (2 / 4)	$\chi^2 = 6,02$ $p > 0,05$
Дистресс плода	36,4 % (4 / 11)	25,0 % (1 / 4)	33,3 % (2 / 6)	25,0 % (1 / 4)	
Слабость родовой деятельности	63,6 % (7 / 11)	50,0 % (2 / 4)	66,7 % (4 / 6)	25,0 % (1 / 4)	

При анализе характера околоплодных вод отмечено, что в подавляющем большинстве случаев у исследуемых женщин трех основных групп были светлые околоплодные воды. Мекониальные околоплодные воды чаще встречались в группах с ожирением, в сравнении с контрольной группой, но статистических различий между группами по данному признаку не обнаружено (Таблица 16).

Таблица 16 – Сравнительная характеристика околоплодных вод у женщин исследуемых групп

Характер околоплодных вод	Исследуемые группы				Тестовая статистика
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа контроля	
Светлые	84,8 % (89 / 105)	79,4 % (27 / 34)	87,1 % (27 / 31)	98,2 % (54 / 55)	$\chi^2 = 8,53$ $df = 3$ $p = 0,037$
Мекониальные	15,2 % (16 / 105)	20,6 % (7 / 34)	12,9 % (4 / 31)	1,8 % (1 / 55)	

3.3.3 Характеристика новорожденных

Все новорожденные, которые были включены в исследование, находились под наблюдением неонатологов с момента рождения и до момента выписки из стационара.

Сразу после рождения производился осмотр неонатологом и измерение роста-весовых показателей. Статистически значимых различий по росту и весу новорожденных выявлено не было (Таблица 17), а состояние новорожденного оценивалось по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни.

Таблица 17 – Сравнительная характеристика массо-ростовых параметров новорожденных

Показатель	Исследуемые группы				Тестовая статистика
	Группа 1 (n – 105)	Группа 2 (n – 34)	Группа 3 (n – 31)	Группа контроля (n – 55)	
Масса новорожденного, г	3 500,0 (3 369,1; 3 500,0)	3 100,0 (3 003,0; 3 225,5)	3 300,0 (3 266,3; 3 507,2)	3 300,0 (3 270,2; 3 381,6)	H = 10,75 df = 3 p = 0,01
Длина тела новорожденного, см	52,0 (51,6; 52,2)	50,0 (49,0; 50,3)	51,0 (50,1; 52,0)	51,5 (51,2; 51,7)	H = 14,59 df = 3 p = 0,02

В таблице данные о массе и росте плода представлены: медиана, верхний и нижний квартили. Me (Q1-Q3).

Однако, наибольший разброс по массе плода зафиксирован в 3-й группе с максимальным ожирением (от 4 600 грамм до 1 200 грамм), тогда как в группе контроля он минимальный (от 4 200 грамм до 2 800 грамм) (Рисунок 10), то есть наши данные совпадают с мнением большинства исследователей. В результате гиперинсулинемии усугубляются нарушением обменных процессов, в частности

на уровне ФПК, что может привести как к развитию ЗРП, так и к формированию крупного плода [153].

Рисунок 10 отражает разброс величин массы тела новорожденных, встречаемый в каждой из групп женщин.

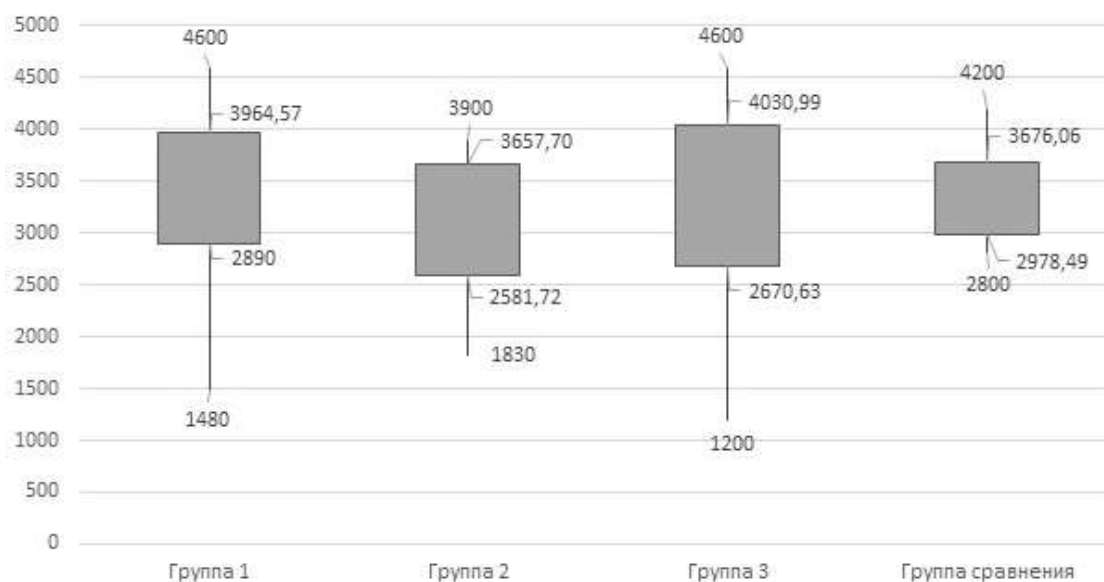


Рисунок 10 – Сравнительная характеристика массы тела новорожденных

Согласно результатам, выполненного структурированного межгруппового анализа массы тела новорожденных с выделением наиболее значимых весовых категорий были статистически значимые различия между группой контроля и группой 3 (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительная характеристика весовых категорий у пациентов исследуемых групп

Весовые категории	Исследуемые группы				Тестовая статистика
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа контроля	
< 2 500 г	1,9 % (2 / 105)	2,95 % (1 / 34)	6,5 % (2 / 31)	0,0 % (0 / 55)	$\chi^2 = 35,99$ df = 9 p < 0,01

Продолжение таблицы 18

Весовые категории	Исследуемые группы				Тестовая статистика
	Группа 1	Группа 1	Группа 1	Группа 1	
2 500–3 499 г	44,8 % (47 / 105)	35,29 % (12 / 34)	32,26 % (10 / 31)	50,91 % (28 / 55)	$\chi^2 = 35,99$ df = 9 p < 0,01
3 500–3 999 г	35,24 % (37 / 105)	61,8 % (21 / 34)	25,81 % (8 / 31)	47,27 % (26 / 55)	
> 4 000 г	18,09 % (19 / 105)	0,0 % (0 / 34)	35,5 % (11 / 31)	1,82 % (1 / 55)	

Масса тела новорожденных детей от 2 500 г до 3 499 г статистически значимо чаще встречалась в группе контроля. Масса тела новорожденных менее 2 500 г – статистически значимо чаще встречалась в 3-й опытной группе. Масса выше средней (3 500–3 999 г) чаще встречалась у детей, рожденных от матерей со II степенью ожирения. Большее количество детей, имеющих массу тела более 4 000 г, были рождены от женщин 3-й группы. Существующие по этому поводу мнения (Дмитриева Н. В. с соавт. (1980), Добротина А. Ф. (1991) и Heiskanen N. et al. (2006) подтверждают и наши результаты. Так случаи рождения детей как с гипотрофией, так и с массой тела более 4 000 г и более в группе женщин с наибольшим ИМТ почти в 2 раза превышали аналогичные показатели как в группе с I степенью ожирения, так и в группе контроля. Влияние избыточного веса беременной на метаболический статус плода можно представить в модели «порочного круга»: ожирение и избыточное питание беременной женщины повышают уровень глюкозы и инсулина у плода, затем увеличивается синтез лептина и его секреция адипоцитами, вследствие чего нарастает гликемия, гиперинсулинемия, что, в свою очередь, моделирует метаболический ответ нейронов гипоталамуса с развитием макросомии плода и новорожденного [160].

В связи с тем, что наиболее информативным является показатель оценки состояния новорожденного по шкале Апгар на 5-й минуте, именно он и был подвергнут анализу (Таблица 19).

Таблица 19 – Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на 5-й минуте

Оценка состояния новорожденных	Исследуемые группы				Тестовая статистика
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа контроля	
8–10 баллов	89,53 % (94 / 105)	85,29 % (29 / 34)	83,87 % (26 / 31)	92,73 % (51 / 55)	$\chi^2 = 2,1$ df = 3 p = 0,55
7 баллов	10,47 % (11 / 105)	14,71 % (5 / 34)	16,13 % (5 / 31)	7,27 % (4 / 55)	

Как видно из приведенной таблицы, значимых различий по этому показателю между группами выявлено не было.

Для младенца макросомия увеличивает риск дистонии плечиков, переломов ключицы, формирования кефалогематом теменной кости и травм плечевого сплетения, а также увеличивает частоту госпитализаций в отделение интенсивной терапии новорожденных [243].

Следует отметить факт того, что статистически значимые различия были выявлены при анализе частоты родового травматизма новорожденных (Рисунок 11), представленного переломами ключицы и кефалогематомами.



Рисунок 11 – Сравнительная характеристика родового травматизма у новорожденных от женщин исследуемых групп (в процентном соотношении)

Как видно из приведенных данных, частота травматизации была значимо выше в группе 3 – среди беременных с ожирением III степени. Различия были статистически значимы ($p < 0,01$) в сравнении с 1-й группой и группой контроля. Во 2-й группе статистически значимо встречались травмы новорожденного в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$). Кроме того, была выявлена положительная сильная корреляционная связь между рождением крупного плода и родовым травматизмом новорожденных ($p < 0,01$). Данные литературы подтверждают, что распространенность дистонии плечиков плода составляет 0,2–3 % и зависит от массы плода: 2 500–4 000 г в 0,6–1,4 % случаев, при массе плода более 4 000 г в 5–9 % случаев. Так же фактором риска развития дистонии плечиков является высокий ИМТ матери [165]. В нашем исследовании у детей пациенток диагноза дистонии плечиков не отмечено, но переломы ключицы у крупных плодов обычно формируются при затруднениях выведения плечиков. Обычно это поднадкостничный перелом в средней трети ключицы без смещения.

Плодово-плацентарный коэффициент (ППК) рассчитывался после родов на основании массы новорожденного и массы плаценты (Рисунок 12).

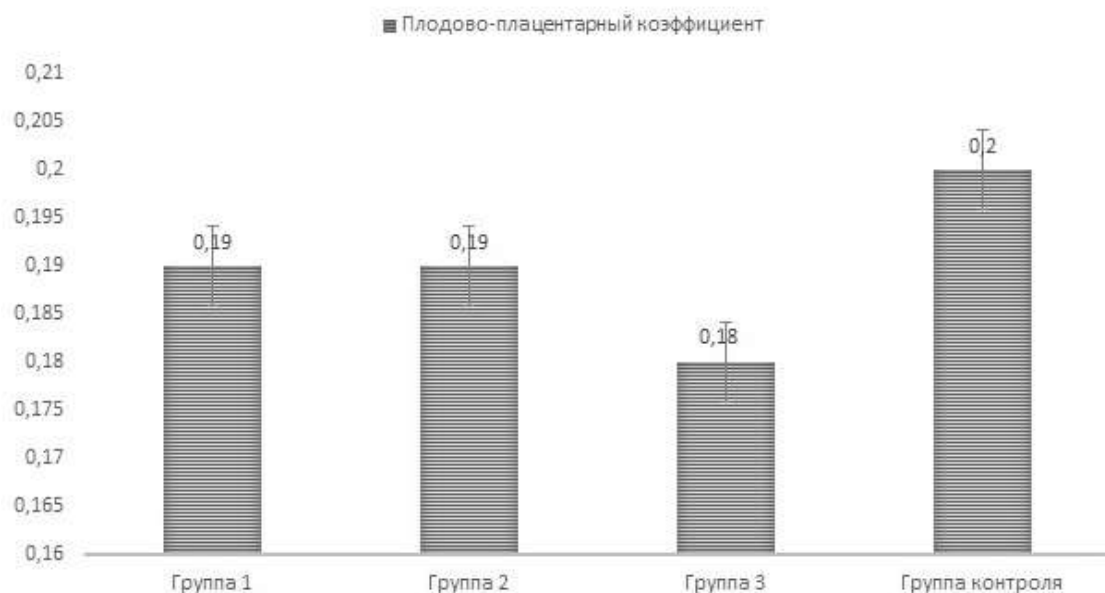


Рисунок 12 – Сравнительная характеристика плодово-плацентарного коэффициента у женщин исследуемых групп

Представленные данные свидетельствуют о том, что у женщин контрольной группы данный показатель находился в пределах нормы. Наибольшее снижение ($p \leq 0,01$) данного коэффициента отмечалось у женщин 3-й группы.

Также рассчитывался пондеральный индекс (ПИ, $\text{кг}/\text{м}^3$), равный массе тела новорождённого, делённой на длину тела новорождённого в кубе. Данный индекс характеризует показатель «гармоничности» развития или полноты новорождённого (Рисунок 13).

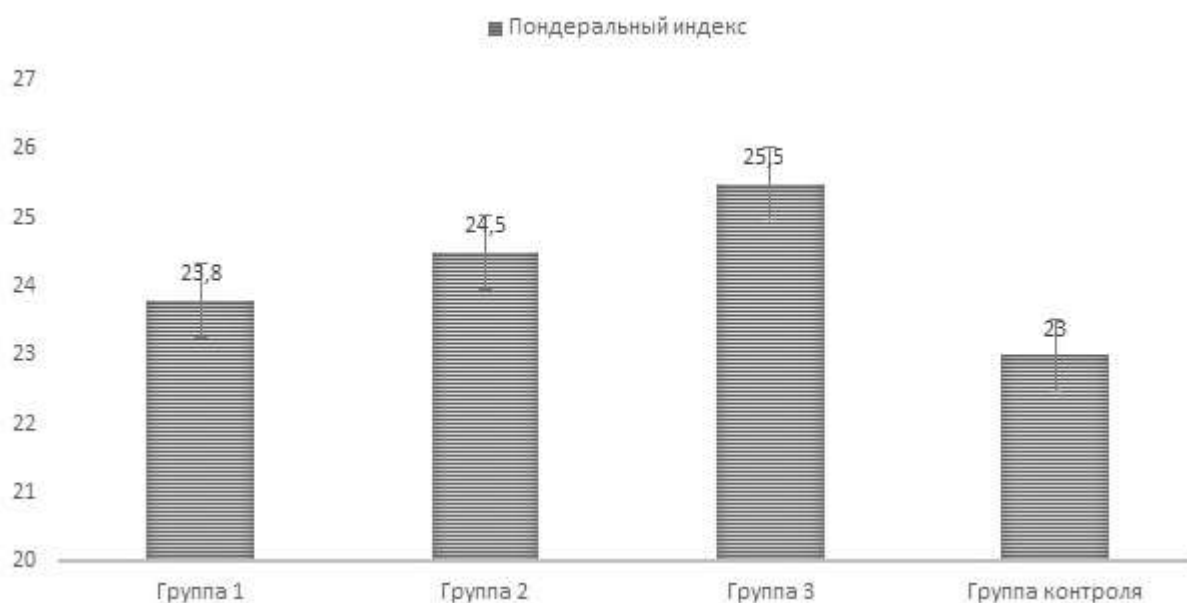


Рисунок 13 – Сравнительная характеристика показателя пондерального индекса детей женщин контрольной группы и основных ($\text{кг}/\text{м}^3$)

Отмечена статистически значимая ($p < 0,01$) регистрация более высокого значения показателя среди женщин 3-й основной группы в сравнении с группой контроля. В литературе описана отрицательная корреляция содержания оментина в сыворотке крови матерей с ожирением и пондерального индекса рожденных ими детей [153].

3.3.4 Течение послеродового периода (динамика инволюции матки)

Сравнительная характеристика течения послеродового периода с учетом развития осложнений представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Сравнительная характеристика осложнений послеродового периода

Осложнения послеродового периода	Исследуемые группы				Тестовая статистика
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа контроля	
Лохиометра (O90.8)	4,8 % (5 / 105)	11,8 % (4 / 34)	12,9 % (4 / 31)	1,8 % (1 / 55)	$\chi^2 = 48,41$ df = 9 p < 0,01
Эндометрит (O86.8)	2,9 % (3 / 105)	11,8 % (4 / 34)	19,3 % (6 / 31)	1,8 % (1 / 55)	
Субинволюция матки (N85.3)	2,9 % (3 / 105)	8,8 % (3 / 34)	22,6 % (7 / 31)	0,0 % (0 / 55)	

При анализе осложнений послеродового периода, зафиксированных в родильном доме, отмечалось статистически значимое повышение частоты развития лохиометры в группах с ожирением относительно группы сравнения; послеродового эндометрита, субинволюции матки во 2-й и 3-й группах женщин с высоким ИМТ в сравнении с 1-й группой, что полностью согласуется с данными литературы [34].

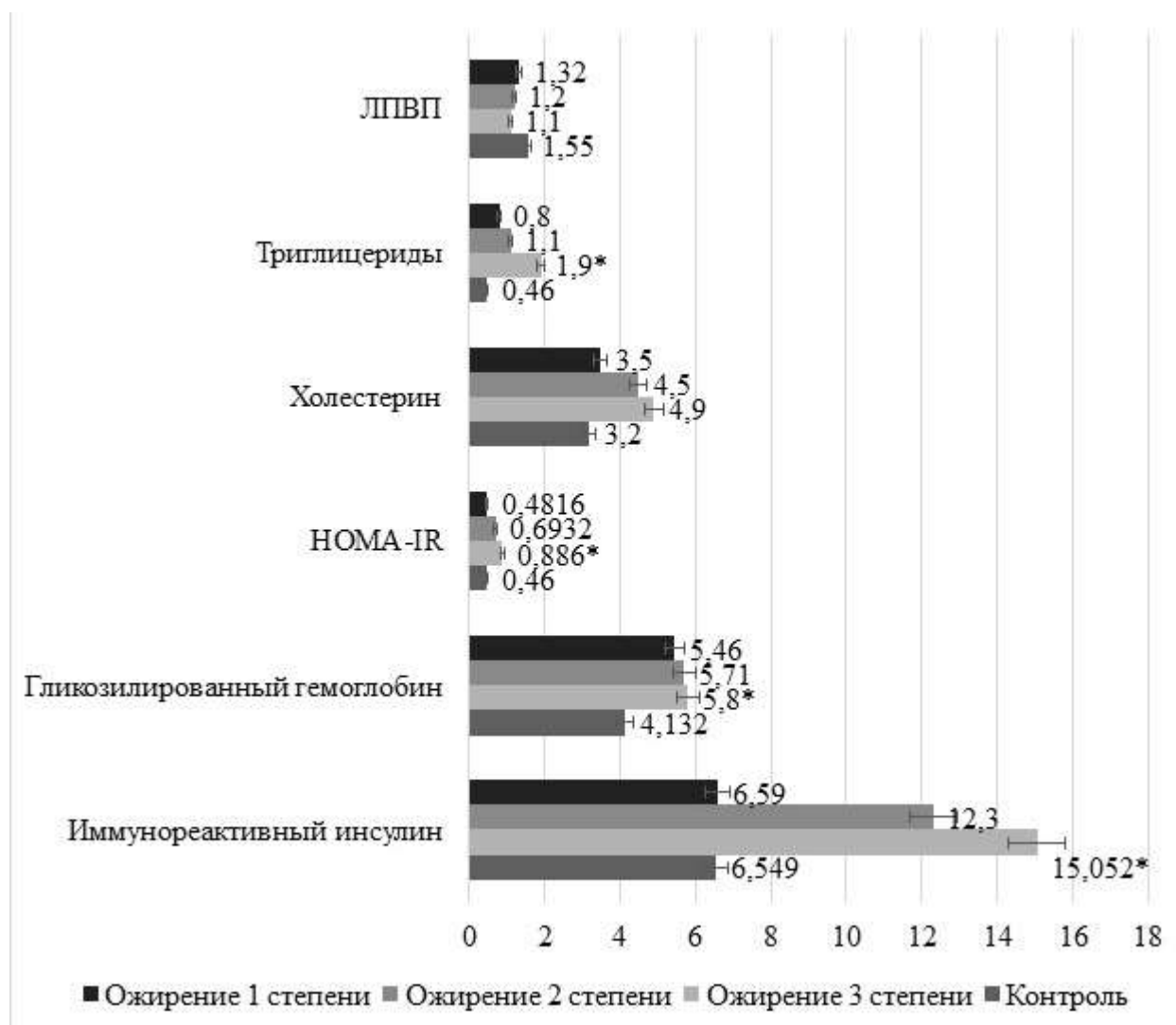
3.4 Клинико-лабораторные особенности обследованных женщин

А) Интерпретация основных биохимических показателей у женщин с ожирением и нормальным ИМТ.

Было проведено исследование липидного обмена беременных, страдающих ожирением, а также определение содержания специфических для нарушения

жирового обмена биохимических маркеров с целью проведения клинико-биохимических параллелей.

Результаты определения исследуемых показателей пациенток с ожирением и контрольной группы представлены на рисунке 14.



Примечание: * – $p < 0,01$ – статистически значимые различия признаков в 3-й группе и группе контроля.

Рисунок 14 – Сравнительная характеристика данных лабораторных показателей по группам в сравнении с группой контроля

Пациентки с ожирением имели статистически значимые более высокие концентрации холестерина, иммунореактивного инсулина, гликозилированного

гемоглобина, НОМА-IR и ТГ, а также более низкие концентрации ЛПВП по сравнению с контрольной группой. Достоверных различий по другим характеристикам между этими группами выявлено не было.

Б) Трактовка результатов исследования уровня адипонектина и оментина в сыворотке крови женщин с ожирением.

Адипонектин обладает антигипертензивным, антиатерогенным, гипогликемическим, антидиабетическим, противоопухолевым действиями. При дефиците адипонектина снижается эндотелийзависимая вазодилатация и усиливается инсулинорезистентность [268].

Уровни гормона жировой ткани адипонектина напрямую связаны с его количеством и секреторной функцией. Содержание адипонектина в крови (в сроке беременности 8-9 недель) женщин контрольной группы составило 41,17 (20,86) мкг/мл, что статистически значимо превышало показатели каждой из групп с ожирением: 1-й группы (26,66 (13,90) мкг/мл, $p = 0,0029$), 2-й группы (26,93 (16,55) мкг/мл, $p = 0,0031$) и 3-й группы (17,41 (9,82) мкг/мл, $p < 0,0001$). При попарном сравнении показатели 1-й группы превышали показатели 3-й группы ($p = 0,0202$) и показатели 2-й группы – показатели 3-й ($p = 0,0325$), однако 1-я и 2-я группы практически не различались между собой ($p = 0,9526$) (Рисунок 15).

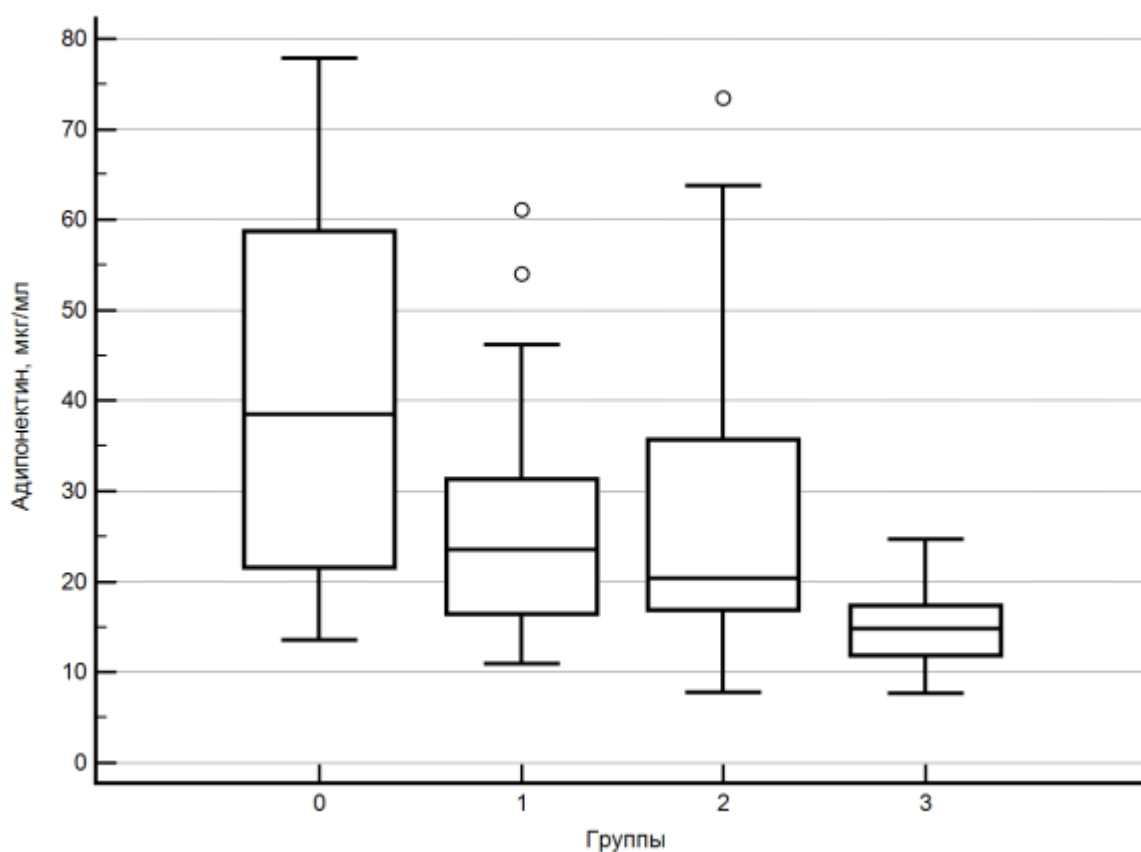


Рисунок 15 – Содержание адипонектина в крови (на сроке 8–9 нед).

0 – контрольная группа; 1, 2 и 3 группы – женщины с ожирением I, II и III степени соответственно. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3)

С целью выявления взаимосвязи между содержанием адипонектина в крови (на сроке 8–9 недель) и индексом массы тела (ИМТ) был проведен корреляционный анализ. Статистически значимые результаты получены только у женщин 2-й и 3-й групп с ожирением II и III степени (Рисунок 16): с нарастанием ИМТ содержание адипонектина снижалось. Коэффициент корреляции Спирмена $r_s = -0,46$, $p = 0,003$, ДИ от $-0,678$ до $-0,171$.

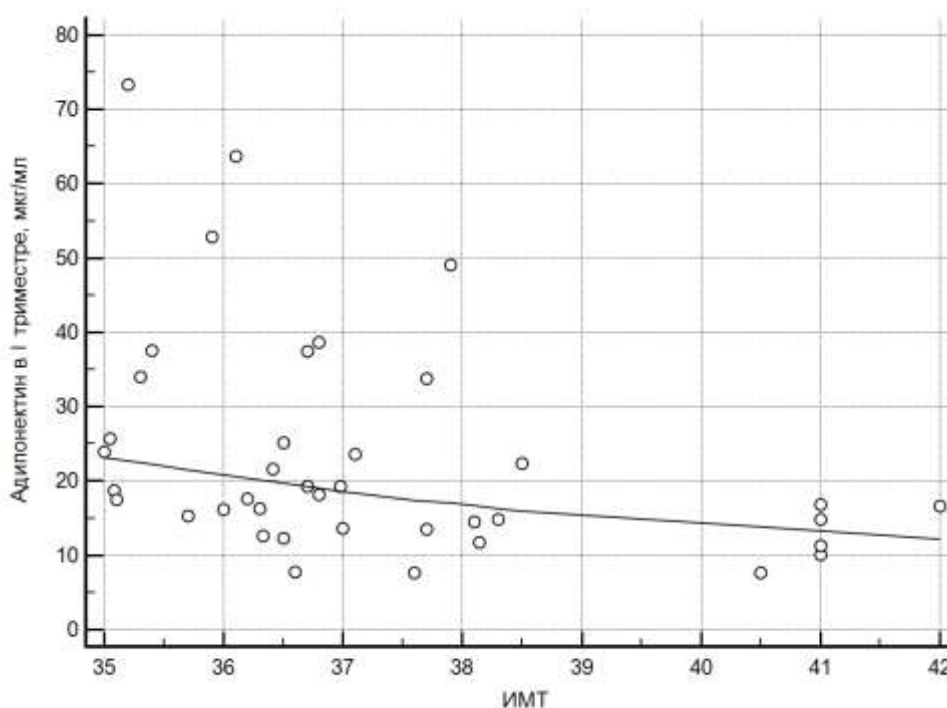


Рисунок 16 – Корреляционный анализ содержания адипонектина в крови (на сроке 8–9 недель) и индекса массы тела (ИМТ) у женщин 2-й и 3-й групп с ожирением II и III степени соответственно. Коэффициент корреляции Спирмена $r_s = -0,46$, $p = 0,0031$, ДИ от $-0,678$ до $-0,171$

Проведённый нами анализ сывороточной концентрации адипонектина в первом триместре беременности свидетельствует о том, что она уменьшается по мере нарастания ИМТ. Наибольший показатель содержания адипонектина в крови (в сроке беременности 8–9 недель) зафиксирован у женщин контрольной группы и статистически значимо превышает показатели каждой из групп с ожирением. При попарном сравнении показатели 1-й группы статистически значимо превышали показатели 3-й и 2-й групп, однако 2-я и 3-я группы практически не различались между собой. Это может свидетельствовать о снижении положительных эффектов адипонектина на метаболизм плаценты с ростом степени ожирения матери. Влияние адипонектина на обменные процессы в плаценте активно изучаются и мнения исследователей противоречивы.

Авторы показывают, что адипонектин матери может быть важным предиктором роста плода и массы тела ребенка при рождении независимо от её

индекса массы тела и резистентности к инсулину. Чем ниже уровень адипонектина в плазме крови, тем выше вероятность рождения крупного плода [189]. Полученные нами результаты частично совпадают с данным утверждением, так как мы видим наибольший разброс по массе плода в группе с максимальной степенью ожирения. Следовательно, стоит учитывать ИМТ совместно с адипонектином при прогнозировании плацентарных нарушений.

Недавно несколько исследований показали, что физическая активность во время беременности усиливает окислительный метаболизм и улучшает функцию плаценты, при этом повышается уровень адипонектина в плазме крови беременных [132]. Распространенность малоподвижного образа жизни среди будущих матерей со II и III степенями ожирения наиболее высока в сравнении с беременными с нормальным ИМТ и с I степенью ожирения и, соответственно, в нашей работе показано, что уровень адипонектина в плазме крови у последних выше.

Адипонектин регулирует перенос питательных веществ через плаценту плоду. Высокий уровень адипонектина у женщин с нормальным ИМТ ограничивает перенос питательных веществ через плаценту и рост плода, особенно когда уровень инсулина высок после приема пищи. Напротив, низкий уровень циркулирующего адипонектина у матерей с ожирением не будет эффективно ограничивать влияние инсулина на функцию плаценты, что приведет к увеличению переноса питательных веществ через плаценту и росту плода.

По данным литературы, экспрессия переносчиков питательных веществ в плаценте увеличивается при беременности у женщин с ожирением и сильно коррелирует с весом ребенка при рождении. Эта взаимосвязь была описана для большинства макроэлементов, глюкозы [121], жирных кислот (Лагер и др., 2016) и переносчиков аминокислот (Янссон и др., 2013) в плаценте женщин с различным ИМТ до беременности. Лежащие в основе механизмы регуляции экспрессии этих плацентарных переносчиков сложны и недостаточно изучены. Однако исследования на мышах показывают, что повышение уровня адипонектина у матерей с ожирением может служить эффективной стратегией

вмешательства для предотвращения чрезмерного роста плода и внутриутробной передачи ожирения и метаболических заболеваний следующему поколению [256].

Оментин – это новый растворимый лектин, экспрессируемый главным образом в стромально-сосудистых клетках висцеральной жировой ткани, обладающий сосудорасширяющим действием в изолированных кровеносных сосудах. Оментин также является одним из важнейших противовоспалительных адипоцитокинов, вырабатываемых жировой тканью. Содержание ОМ-1 в крови (на сроке 8–9 недель) женщин контрольной группы составило 346,49 (78,26) мкг/мл и статистически значимо не отличалось от 1-й группы (308,72 (110,88) мкг/мл, $p = 0,0826$), при этом средние значения и контрольной, и 1-й групп превышали показатели групп с ожирением: 2-й группы (179,63 (88,25), $p < 0,0001$ при обоих сравнениях) и 3-й группы (191,16 (90,26) мкг/мл, $p < 0,0001$ и $p = 0,0006$, соответственно). При этом содержание оментина-1 в крови женщин с ожирением II и III степени практически не отличалось, $p = 0,6717$ (Рисунок 17).

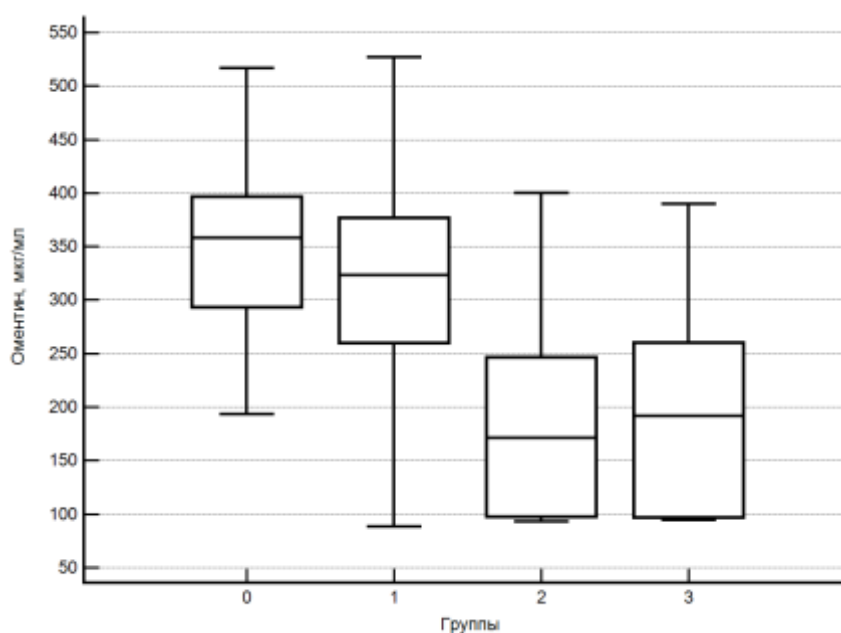


Рисунок 17 – Содержание оментина-1 в крови (на сроке беременности 8–9 недель). 0 – контрольная группа; 1, 2 и 3 группы – женщины с ожирением I, II и III степени соответственно. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3)

Выявлена умеренная отрицательная корреляция между ИМТ женщин всех 4 групп и содержанием оментина-1: $r_s = -0,565$, $p < 0,0001$ (Рисунок 18).

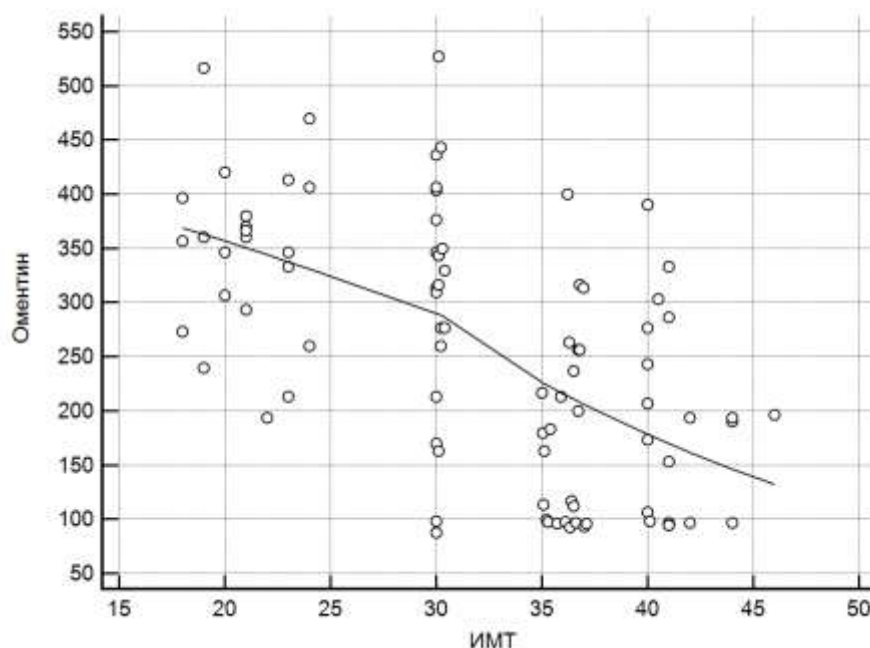


Рисунок 18 – Умеренная отрицательная корреляция между содержанием оментина-1 в крови на 8–9 неделе беременности и ИМТ женщин всех 4 групп (ранговый коэффициент корреляции Спирмена $r_s = -0,565$, $p < 0,0001$)

Наши результаты совпадают с мнением авторов, утверждающих, что снижение уровня оментина-1 в плазме и плаценте обратно коррелирует со степенью ожирения матери и массой тела новорожденного [234]. Концентрация циркулирующего в крови оментина-1 отрицательно коррелировала с ИМТ, лептином, окружностью талии, инсулином натощак и положительно – с адипонектином и ЛПВП [112].

Концентрация оментина-1 в сыворотке крови также показала отрицательную корреляцию с ИМТ и HOMA-IR.

Данный факт свидетельствует о том, что даже на ранних сроках беременности уровень оментина-1 при различных степенях ожирения различается и взаимосвязан с инсулинрезистентностью и нарушением липидного обмена, что подтверждается данными ряда работ [233, 240, 255].

Как само ожирение, так и ассоциированные с ним заболевания и метаболические нарушения (инсулинрезистентность, гиперлипидемия, повышение активности факторов воспаления, сосудистая дисфункция) негативно

воздействуют на фетоплацентарный комплекс и значительно повышают риск развития плацентарной недостаточности [93].

3.5 Результаты инструментальных исследований

Для оценки функционального состояния системы «мать-плацента-плод» у беременных с ожирением исследовали маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровотоки с помощью ультразвукового доплеровского исследования, проводился анализ ультразвукового исследования плаценты, количества околоплодных вод, анализ кардиотокограмм (КТГ) и морфологических характеристик последов. Допплерометрия позволяет раньше диагностировать признаки хронического дистресса плода в сравнении с КТГ [285].

Проводилось трансабдоминальное доплерометрическое исследование. Изучался маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровотоки в маточных артериях с определением индекса резистентности (ИР) артерии пуповины; изучался ИР средней мозговой артерии (СМА) плода с определением пульсационного индекса (ПИ в СМА); изучалось определение пульсационного индекса артерии пуповины (ПИ АП); определяли церебро-плацентарное отношение (ЦПО) как отношение ПИ в СМА к ПИ в артерии пуповины.

Сравнительный анализ усредненных значений указанных показателей представлен в таблице 21.

Таблица 21 – Сравнительная характеристика результатов доплерометрии маточно-плацентарного кровотока у обследованных женщин

Показатель	Группа 1 (n – 105)	Группа 2 (n – 34)	Группа 3 (n – 31)	Контрольная группа (n – 55)	Тестовая статистика Df = 3
ИР правой маточной артерии	0,55 (0,45; 0,55)	0,59 (0,58; 0,61)	0,66 (0,65; 0,67)	0,45 (0,43; 0,50)	H = 96,9 p < 0,0001
ИР левой маточной артерии	0,49 (0,44; 0,50)	0,51 (0,48; 0,55)	0,59 (0,57; 0,61)	0,41 (0,39; 0,51)	H = 94,9 p < 0,0001
ИР артерии пуповины	0,63 (0,60; 0,65)	0,69 (0,67; 0,70)	0,74 (0,72; 0,76)	0,56 (0,52; 0,60)	H = 115,8 p < 0,0001
ЦПО	1,9 (1,8; 2,1)	1,8 (1,6; 2,0)	1,4 (1,3; 1,6)	2,1 (1,9; 2,3)	H = 94,6 p < 0,0001
ПИ артерии пуповины	0,92 (0,89; 0,96)	0,88 (0,86; 0,90)	0,76 (0,68; 0,76)	1,08 (0,87; 1,35)	H = 87,1 p < 0,0001
ПИ в средней мозговой артерии	1,94 (1,92; 1,95)	1,88 (1,74; 1,90)	1,83 (1,81; 1,89)	2,06 (1,90; 2,10)	H = 8,7 p < 0,034

При проведении доплерометрического исследования в сосудах маточно-плацентарно-плодового кровотока (МППК) было выявлено статистически значимое повышение резистентности в маточных артериях и артерии пуповины у беременных с ожирением 2-й и 3-й групп. Показатели ИР правой маточной артерии превышали показатели ИР левой маточной артерии в каждой группе беременных, что объясняется анатомическими особенностями кровоснабжения матки. Максимальная разница показателей ИР правой и левой маточных артерий отмечена в группе 2. Нарушение кровотока в маточных артериях тесно связано с дезадаптацией организма матери к развивающейся беременности, приводящей к нарушениям плацентарно-плодового кровотока.

Снижение значения ПИ СМА при нарастании степени ожирения свидетельствуют о том, что у плода на фоне плацентарной недостаточности в результате вазодилатации сосудов головного мозга снижается нагрузка на левый желудочек. Кровь притекает к данному желудочку, мозговое кровообращение

улучшается, что можно рассматривать, как адаптационный механизм плода в условиях снижения поступления кислорода, связанное с нарастанием степени ожирения [178, 246]. Проведён сравнительный анализ между сниженными показателями ПИ СМА и данными фетометрии плодов женщин с ожирением. Сниженный ПИ СМА коррелировал с задержкой внутриутробного развития плода (зависимость прямая, сильная, достоверная; $p = 0,01$).

Снижение ЦПО по мнению исследователей коррелирует с возможностью развития дистресса плода [179]. При сравнении ЦПО и ПИ АП был сделан вывод, что специфичность ЦПО в несколько раз выше, следовательно, данный показатель более информативен для прогнозирования нарушений плодово-плацентарного кровотока. В нашем исследовании ЦПО при сравнении в исследуемых группах статистически значимо снижается при нарастании ИМТ.

Результаты исследования маточно-плодово-плацентарного кровотока в третьем триместре беременности у женщин исследуемых групп представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Результаты исследования маточно-плодово-плацентарного кровотока в третьем триместре беременности у женщин, исследуемых групп

Степень нарушения МППК Группа	IБ степени	II степени	III степени	Тестовая статистика
Группа 1 (n – 105)	7,6 % (8 / 105)	2,9 % (3 / 105)	0 % (0 / 105)	$\chi^2 = 42,4$ df = 3 p < 0,01
Группа 2 (n – 34)	11,8 % (4 / 34)	2,9 % (1 / 34)	0 % (0 / 34)	
Группа 3 (n – 31)	12,9 % (4 / 31)	6,5 % (2 / 31)	3,2 % (1 / 31)	
Группа сравнения (n – 550)	1,8 % (1 / 55)	0 % (0 / 55)	0 % (0 / 55)	

При доплерометрическом исследовании маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения у беременных с ожирением и нормальным ИМТ было выявлено повышение показателей резистентности сосудов в системе мать-плацента-плод (см. таблицу 22)

Нарушение плодово-плацентарного кровотока IБ степени статистически значимо чаще встречается в группах женщин с ожирением в отличии от группы сравнения. Нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока II степени статистически значимо чаще зафиксированы в группах 2 и 3 со II и III степенями ожирения. Критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока III степени однократно выявлено в группе с максимальной степенью ожирения. Наши результаты согласуются с данными литературы, подобные нарушения по доплерометрии выявлены при преэклампсии, внутриутробном инфицировании, угрозе прерывания беременности (Баев О. Р. и др., 2006).

По данным литературы утолщение плаценты встречается при сахарном диабете, гемолитической болезни плода, инфекционных заболеваниях беременных. Гипоплазия плаценты наблюдается при приэклампсии, ЗРП, выраженном многоводии. Гипоплазия и гиперплазия плаценты являются ультразвуковыми маркерами плацентарной недостаточности (Зыкин Б. И., 1990; Фукс М. А, 1987).

У беременных с ожирением выявлено большее количество ультразвуковых маркеров нарушения формирования и функционирования ФПК (Таблица 23).

Таблица 23 – Сравнительная характеристика ультразвуковых маркеров изменений структуры плаценты при сроке гестации 35–37 недель

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Контрольная группа	Тестовая статистика
Гипертрофия плаценты	6,67 % (7 / 105)	23,53 % (8 / 34)	25,81 % (8 / 31)	1,82 % (1 / 55)	$\chi^2 = 26,28$ df = 6 p < 0,01
Гипоплазия плаценты	0,0 % (0 / 105)	0,0 % (0 / 34)	3,23 % (1 / 31)	0,0 % (0 / 55)	

Продолжение таблицы 23

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Контрольная группа	Тестовая статистика
Дегенеративные изменения в плаценте (кальцинаты, инфаркты)	12,38 % (13 / 105)	20,59 % (7 / 34)	35,48 % (11 / 31)	1,82 % (1 / 55)	$\chi^2 = 19,84$ df = 3 p < 0,001

По данным литературы инволютивно-дистрофические изменения в плацентах женщин с ожирением встречаются достаточно часто от 95,4 % до 57,1 %. У пациенток с ожирением, родивших детей с гипотрофией плода 2-й и 3-й степеней в плацентах преобладали инволютивно-дистрофические изменения средней степени выраженности (70,6 %) и высокой степени выраженности (17,6 %) [342].

В нашем исследовании статистически значимо чаще встречалась гипоплазия плаценты в 3-й группе женщин с ожирением, в сравнении с 1-й, 2-й группами и группой контроля. Гипертрофия плаценты статистически значимо чаще отмечена в 3-й опытной группе в сравнении с 1-й и 2-й группами и группой контроля. Кальцинаты и инфаркты плаценты статистически значимо чаще встречались во II группе женщин с ожирением в сравнении с группой контроля, в III опытной группе статистически – значимо чаще в сравнении с 1-й группой и контрольной группой. Это согласуется с данными о наличии наибольшего количества ЗРП в группе с максимальной степенью ожирения и, соответственно, выраженностью признаков ПН, и подтверждает выводы многих авторов о том, что ожирение матери можно считать весомым фактором риска развития плацентарных нарушений.

При анализе КТГ, согласно международным стандартам, выделены «нормальные», «сомнительные», «патологические» записи (Рисунок 19).

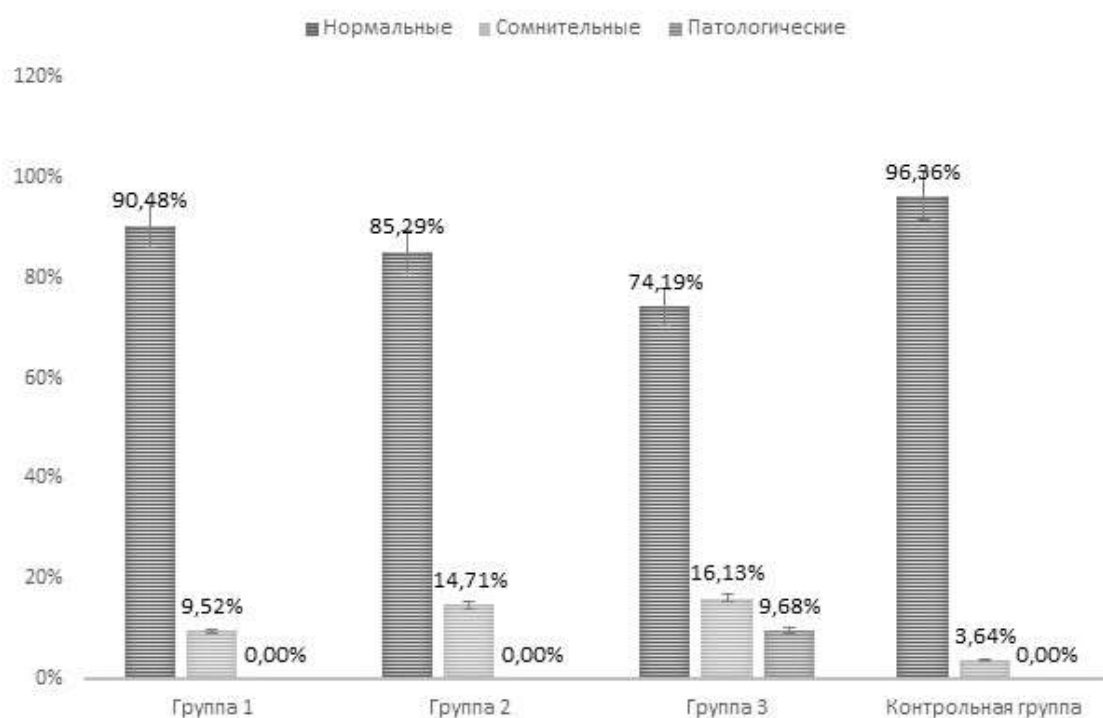


Рисунок 19 – Сравнительная характеристика данных КТГ
у женщин исследуемых групп

«Нормальные» КТГ в абсолютном большинстве имели 96,36 % беременных группы контроля, 90,48 % беременных группы I, 85,29 % беременных группы 2, 74,19 % группы 3.

У беременных с ожирением 1-й группы были записаны «сомнительные» КТГ в 9,52 % случаев, 2-й группы – в 14,71 % случаев, 3-й группы – в 16,13 % случаев. Кроме того, среди женщин 3-й группы в 9,68 % случаев были зарегистрированы патологические КТГ ($p \leq 0,01$). При записи «сомнительных» и «патологических» КТГ проводился скальп-лактат-тест в 65,6 % случаев в основных группах и в 5,4 % случаев в группе контроля определялся преацидоз. Выставлен диагноз дистресс плода, показано родоразрешение путем кесарева сечения.

Неонатальный период детей от матерей с ожирением характеризуется нарушениями адаптации, наиболее выраженными при ожирении III степени (Таблица 24).

Таблица 24 – Характеристика раннего неонатального периода у новорожденных детей от матерей с высоким и нормальным индексом массы тела

Признак	Группа 1 (n – 105)	Группа 2 (n – 34)	Группа 3 (n – 31)	Группа сравнения (n – 55)	Тестовая статистика df = 3
Морфо-функциональная незрелость	9,5 % (10 / 105)	11,8 % (4 / 34)	16,1 % (5 / 31)	1,8 % (1 / 55)	p < 0,5
Желтуха	11,4 % (12 / 105)	14,7 % (5 / 34)	22,6 % (7 / 31)	7,2 % (4 / 55)	p < 0,3
Отечный синдром	10,5 % (11 / 105)	23,5 % (8 / 34)	22,6 % (7 / 31)	3,6 % (2 / 55)	p < 0,5
Гипогликемия	5,7 % (6 / 105)	20,6 % (7 / 34)	19,3 % (6 / 31)	10,9 % (6 / 55)	p < 0,5
Снижение массы тела менее 10 %	32,3 % (34 / 105)	44,1 % (15 / 34)	38,7 % (12 / 31)	10,9 % (6 / 55)	p < 0,45
Асфиксия легкой степени	0 % (0 / 105)	0 % (0 / 34)	6,5 % (2 / 31)	0 % (0 / 55)	p < 0,01

Асфиксия легкой степени зафиксирована в группе с максимальной степенью ожирения. Проявления нарушения адаптации у новорожденных: отечный синдром, тахикардия, акроцианоз, гипогликемия – статистически значимых различий между группами не имели. Снижение массы тела новорожденных не превышало 10 % в опытных группах и в группе сравнения, статистически значимых различий по данному признаку не зафиксировано.

Значение билирубинемии статистически значимо не различались во всех исследуемых группах. Однако более длительное течение желтухи отмечено в группах II и III. В раннем неонатальном периоде у новорожденных от матерей с высоким ИМТ отмечается гипогликемия. Наши данные не противоречат описаным в литературе. Проявления гипогликемии необходимо дифференцировать с поражением ЦНС (тремор конечностей, цианоз, тотальная гипотония). В данном случае важна лабораторная диагностика, при

несвоевременной диагностике возможно развитие отдаленных последствий – психоневрологических расстройств [101].

3.6 Морфологические особенности плацент женщин с ожирением и нормальным индексом массы тела

Органометрические показатели плацент представлены в таблице 25 и рисунке 20.

Таблица 25 – Сравнительная характеристика параметров плаценты у пациентов исследуемых групп

Показатели	Контрольная группа, n – 55	Родильницы с ожирением I–III степени			Тестовая статистика
		1-я группа, n – 105	2-я группа, n – 34	3-я группа, n – 31	
Масса плаценты, г	680,0 (663,0; 690,7)	500,0 (450,2; 587,5)	480,0 (400,0; 540,0)	400,0 (310,0; 595,0)	H = 21,89 df = 3 p = 0,001

Установлены статистически значимые различия по массе плацент с постепенным уменьшением от контрольной группы до 3-й группы (беременные с самым высоким ИМТ).

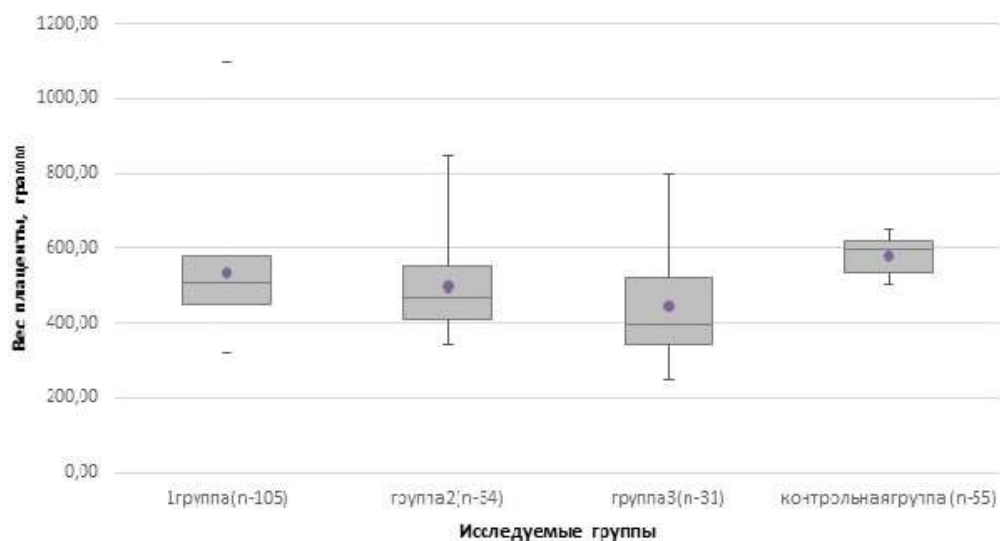


Рисунок 20 – Сравнительная характеристика массы плацент исследуемых групп

По мнению большинства авторов, проявления плацентарной недостаточности обусловлены преимущественно дефицитом эндотелиальных факторов (простоциклина, оксида азота и др.), благодаря которым в норме происходит релаксация сосудов плаценты. Со снижением влияния факторов эндотелиальной релаксации связан спазм сосудов ФПК. В результате в плаценте развиваются циркуляторные нарушения, связанные со снижением скорости кровотока и отеком тканей, а также склеротические процессы. По данным Карелиной О. Б. (2008), как следствие сокращается как масса, так и объем плаценты с увеличением ИМТ женщины. Результаты нашего исследования совпадают с данным утверждением. Установлены статистически значимые различия по массе плацент с постепенным уменьшением от контрольной группы до 3-й группы (беременные с самым высоким ИМТ).

Провели обзорную светооптическую микроскопию плацент и морфометрию структурных компонентов по методу Г. Г. Автандилова [120], оценивая состояние сосудистого русла терминальных ворсин, плотность симпластических узелков, формирование синцитио-капиллярных мембран. Для этого на микропрепаратах определяли строение ворсинчатого дерева: среднее количество и численную плотность ворсин (N_{ai}), объемную плотность терминальных ворсин (V_v), объемную плотность симпластических почек (V_v), объемную плотность

свободного цитотрофобласта (Vv), объемную плотность бессосудистых ворсин (Vv), среднее количество и численную плотность капилляров ворсин (Nai), объемную плотность синцитио-капиллярных мембран (Vv), объемную плотность центральных капилляров, объемную плотность МВП, объемную плотность фибриноида. Результаты представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Результаты морфологического исследования структурной организации плаценты у беременных женщин с разными степенями ожирения

Показатели (1мкм ²)	Контрольная группа, n – 55	Исследуемые группы			Тестовая статистика, df = 3
		1-я группа, n – 105	2-я группа, n – 34	3-я группа, n – 31	
Среднее количество и численная плотность ворсин	7,0 (6,7; 7,0)	6,0 (5,9; 6,3)	5,0 (4,7; 5,1)	5,0 (4,7; 5,0)	H = 121,3 p < 0,001
Объемная плотность терминальных ворсин	69,0 (67,1; 69,6)	14,0 (13,3; 15,0)	14,0 (13,3; 14,4)	18,5 (17,9; 19,3)	H = 286,8 p < 0,001
Объемная плотность симпластических узелков	3,0 (3,0; 3,6)	2,5 (2,5; 2,9)	3,0 (3,0; 3,4)	3,5 (3,4; 3,9)	H = 15,8 p = 0,001
Объемная плотность свободного цитотрофобласта	0,0 (0,0; 0,2)	0,0 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0; 0,2)	0,0 (0,0; 0,4)	H = 21,9 p < 0,001
Объемная плотность бессосудистых ворсин	0,0 (0,0; 1,0)	3,0 (2,4; 3,1)	2,0 (1,5; 2,0)	3,0 (2,9; 3,8)	H = 68,8 p < 0,001
Среднее количество и численная плотность капилляров ворсин	14,0 (13,6; 14,5)	7,0 (6,8; 7,7)	6,0 (6,0; 6,8)	6,0 (6,0; 6,9)	H = 177,0 p < 0,001
Объемная плотность синцитио- капиллярных мембран	12,0 (11,6; 12,6)	3,0 (2,7; 3,2)	3,0 (2,8; 3,1)	3,0 (2,5; 3,0)	H = 246,0 p < 0,001
Объемная плотность центральных капилляров	2,5 (2,3; 2,7)	2,0 (2,0; 2,5)	2,0 (1,6; 2,0)	2,0 (2,0; 2,3)	H = 16,5 p = 0,001

Продолжение таблицы 26

Показатели (1мкм ²)	Контрольная группа, n – 55	Исследуемые группы			Исследуемые группы
		1-я группа, n – 105	1-я группа, n – 105	1-я группа, n – 105	
Объемная плотность МВП	30,0 (29,5; 31,3)	20,0 (20,0; 23,2)	24,0 (23,8; 26,1)	28,0 (27,0; 28,9)	H = 49,2 p < 0,001
Объемная плотность фибриноида	0,0 (0,0; 0,9)	3,0 (2,8; 4,3)	5,0 (4,4; 5,8)	1,5 (1,1; 1,9)	H = 69,4 p < 0,001

Увеличение количества терминальных ворсин, гиперплазия и периферическое расположение капилляров, уменьшение толщины плацентарного барьера, истончение синцития, формирование синцитиокапиллярных мембран, образование и гиперплазия синцитиальных почек являются проявлением компенсаторно-приспособительных процессов в плаценте в III триместре беременности (Милованов А. П., 1999).

При исследовании структурной организации плацент беременных женщин с ожирением, обращает внимание статистически значимое снижение объёмной плотности терминальных ворсин с увеличением степени ожирения (в 1-й группе – в 3,7 раза, во 2-й группе – в 4,8 раза, в 3-й группе – в 5 раз в сравнении с показателем контрольной группы). Основными в обеспечении питания плода являются терминальные ворсины плаценты. Структура терминальных ворсин в норме характеризуется большим количеством широких капилляров на периферии, наличием синцитиальных почек и синцитио-капиллярных мембран (Глуховец Н. Г., 2002).

Одновременно установлено прогрессирующее снижение количества и численной плотности капилляров в терминальных ворсинах плацент женщин с ожирением: в 1-й группе – в 2 раза, во 2-й группе – в 2,2 раза, в 3-й группе – в 2,5 раза в сравнении с показателем в группе контроля (p < 0,001), – что свидетельствует о редукции васкулогенеза. Полученный результат позволяет предполагать существование иного, чем описано ранее, возможного ведущего

морфологического субстрата для развития плацентарной недостаточности в условиях ожирения – нарушения васкулогенеза.

Установлено, что с увеличением степени ожирения все более выражено нивелируются проявления адаптационных процессов в плаценте. В сравнении с группой контроля статистически значимо снизилась объёмная плотность хориальных симпластов в зависимости от степени ожирения: в 1-й группе – в 1,5 раза, во 2-й группе – в 2,2 раза, в 3-й группе – в 2,4 раза. При наличии ожирения у беременных также уменьшалась объёмная плотность синцитио-капиллярных мембран существенно в сравнении с показателем в контрольной группе (в 1-й группе – в 4 раза, во 2-й группе – в 4,7 раза, в 3-й группе – в 5,4 раз), и менее значимо от I степени ожирения к III. Напротив, с увеличением ИМТ объёмная плотность склерозированных бессосудистых ворсин в сравнении с показателем в контрольной группе нарастает: в 1-й группе – в 2,5 раза, во 2-й группе – в 3,8 раза, в 3-й группе – в 4,7 раза (см. таблицу 26).

Как следует из полученных данных, в плацентах женщин с ожирением были выявлены инволютивно-дистрофические изменения в различных сочетаниях с компенсаторно-приспособительными реакциями (полнокровие ворсин, большое количество хориальных симпластов, развитые синцитио-капиллярные мембраны), что можно расценивать как проявление смены тканевого типа адаптации на клеточный [287]. Стоит отметить, что морфологические проявления компенсаторно-приспособительных реакций были более выражены при ожирении I степени (Рисунок 23), убывая при нарастании степени ожирения.

С целью подтверждения связи между адипокинами и ПН выявлены следующие закономерности. Умеренная прямая корреляционная связь между объёмной плотностью терминальных ворсин и содержанием оментина-1 и адипонектина в сыворотке крови женщин исследуемых групп. Выявлена заметная обратная корреляционная связь между количеством сосудов в ворсинах плаценты и сывороточной концентрацией адипонектина в I триместре беременности в группах 2 и 3 (Рисунок 21).

Выявлена умеренная обратная корреляционная связь между количеством сосудов в ворсинах плаценты и сывороточной концентрацией оментина-1 в I триместре беременности в группе 3 (Рисунок 22).

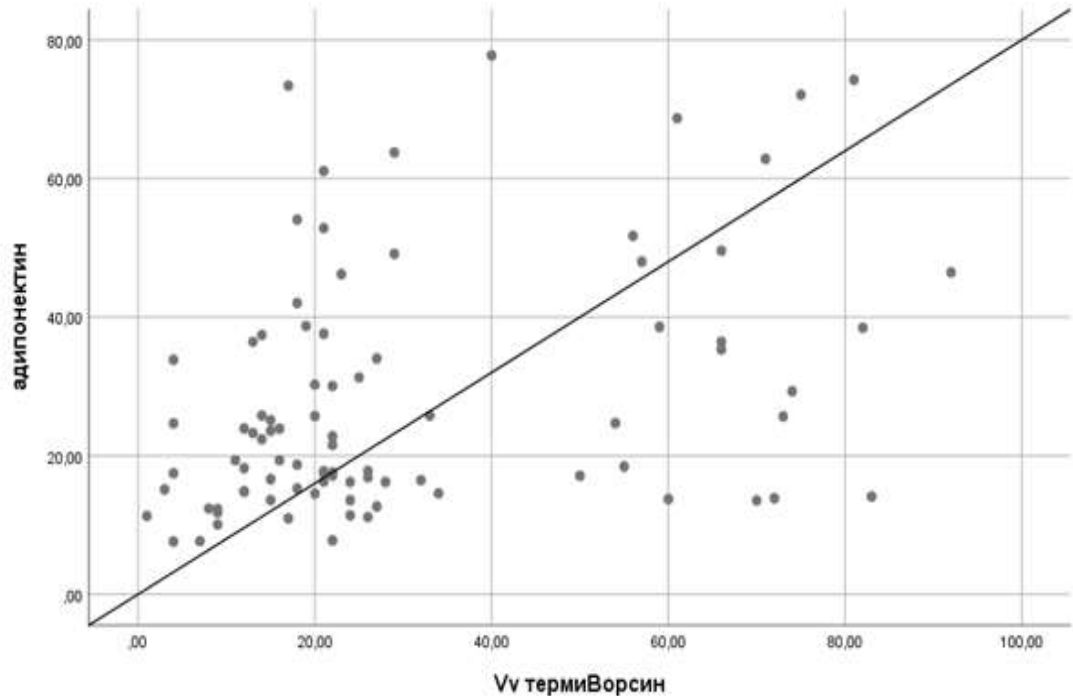


Рисунок 21 – Корреляционный анализ между содержанием адипонектина в крови (на сроке 8–9 недель) и объемной плотностью терминальных ворсин плаценты (V_v терминальных ворсин) у женщин исследуемых групп. Коэффициент корреляции Спирмена $r_s = -0,346$, $p = 0,001$

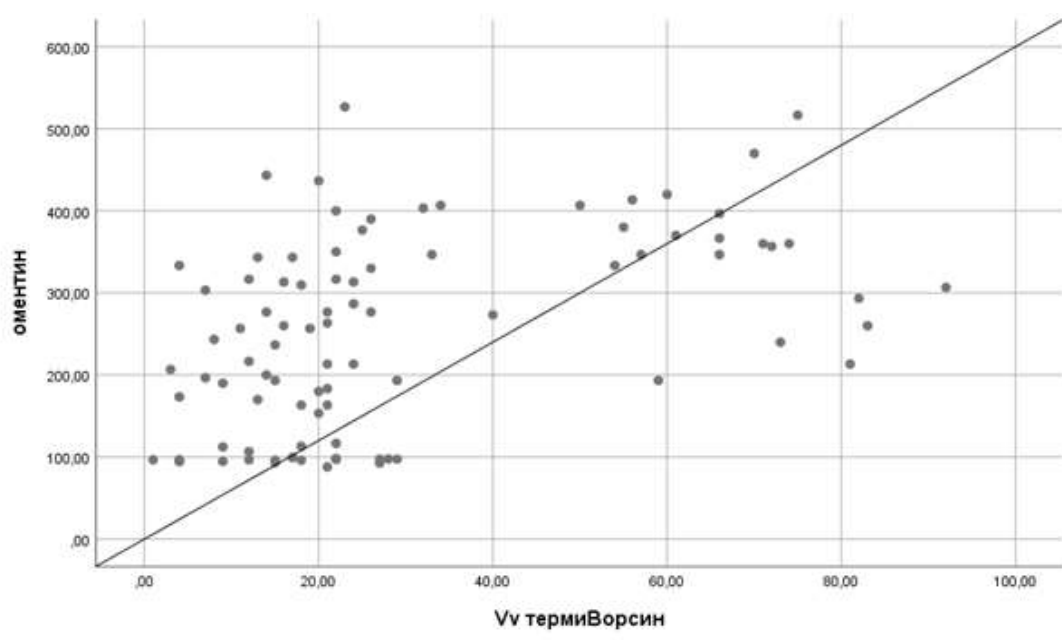


Рисунок 22 – Корреляционный анализ между содержанием оментина-1 в крови (на сроке 8–9 недель) и объемной плотностью терминальных ворсин плаценты (V_v терминальных ворсин) у женщин исследуемых групп. Коэффициент корреляции Спирмена $r_s = -0,476$, $p < 0,001$

Как следует из полученных данных в плацентах женщин с ожирением были выявлены инволютивно-дистрофические изменения в различных сочетаниях с компенсаторно-приспособительными реакциями (полнокровие ворсин, большое количество хориальных симпластов, развитые синцитио-капиллярные мембраны), что можно расценивать как проявление смены тканевого типа адаптации на клеточный [287]. Стоит отметить, что морфологические проявления компенсаторно-приспособительных реакций были более выражены при ожирении I степени (Рисунок 23), убывая при нарастании степени ожирения.

По мере нарастания степени ожирения у женщин в плаценте наряду с компенсаторно-приспособительными процессами отмечали прогрессирующие патологические изменения, такие как фибриноидный некроз ворсин, отложение масс фибриноида с замуровыванием ворсин, склероз ворсин, уменьшение числа синцитиальных почек, что является следствием ишемии тканей, и, в итоге, приводит к декомпенсированной плацентарной недостаточности,

формированию фибриноидных тромбов в межворсинчатом пространстве, уменьшению массы плаценты и снижению плацентарно-плодового коэффициента. Данные структурные изменения в плаценте были наиболее характерны для 3-й группы (Рисунок 24). За счет гибели части цитотрофобласта происходит образование межворсинчатого фибриноида. Это является нормой для третьего триместра беременности и является проявлением старения плаценты (Милованов А. П., 1999).

О прогрессирующем угнетении компенсаторно-приспособительных реакций в плацентах женщин при нарастании степени ожирения свидетельствует и полученное уменьшение площади плацентарной мембраны (Таблица 27), что, следовательно, приводит к снижению диффузии газов и питательных веществ через плацентарный барьер, способствуя нарастанию плацентарной недостаточности. Интересно, что аналогичные изменения морфологической структуры плаценты описаны при умеренной и тяжёлой преэклампсии [59].

Описанные выше нарушения сосудистого русла и ворсинчатого дерева в плацентах женщин, имеющих избыточную массу тела, были наиболее выражены при III степени ожирения в сравнении с плацентами женщин с нормальным ИМТ.

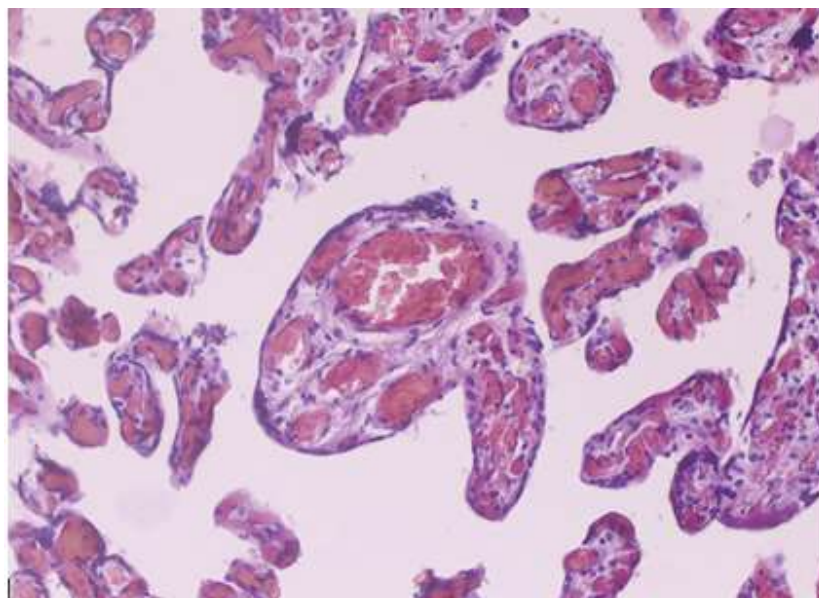


Рисунок 23 – Полнокровные капилляры ворсин плаценты роженицы с ожирением I степени. Окраска гематоксилином и эозином; ув. $\times 200$ раз

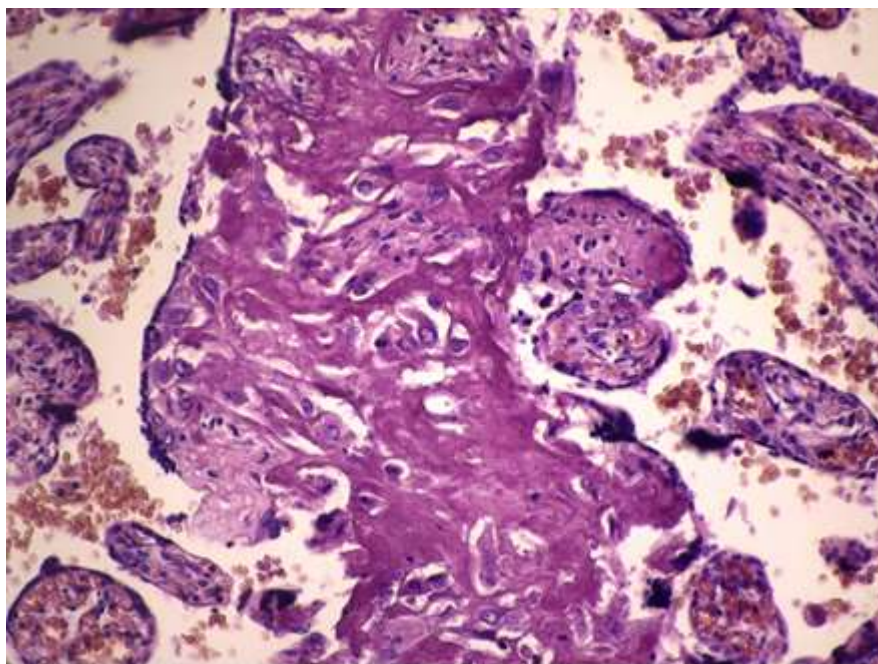


Рисунок 24 – Отложение масс фибриноида с замуровыванием и дегенерацией ворсин, единичные склерозированные ворсины в плаценте родильницы с ожирением III степени. Окраска гематоксилином и эозином; ув. $\times 200$ раз

Резюме. Патоморфологические проявления плацентарной недостаточности при ожирении обусловлены нарушениями в формировании сосудистого русла ворсин и определяется степенью ожирения. Формирование плацентарной недостаточности при нарастании степени ожирения сопровождается снижением выраженности компенсаторно-приспособительных реакций и преобладанием патологических изменений структуры плаценты.

3.7 Иммуногистохимическое исследование плаценты

При ИГХ исследовании образцов плацент отмечено варьирование экспрессии VEGF-а в терминальных и вторичных ворсинах с уменьшением DAB-позитивного окрашивания при прогрессировании ожирения, в т. ч. за счет большей выраженности атрофии и фиброза (Рисунок 25).

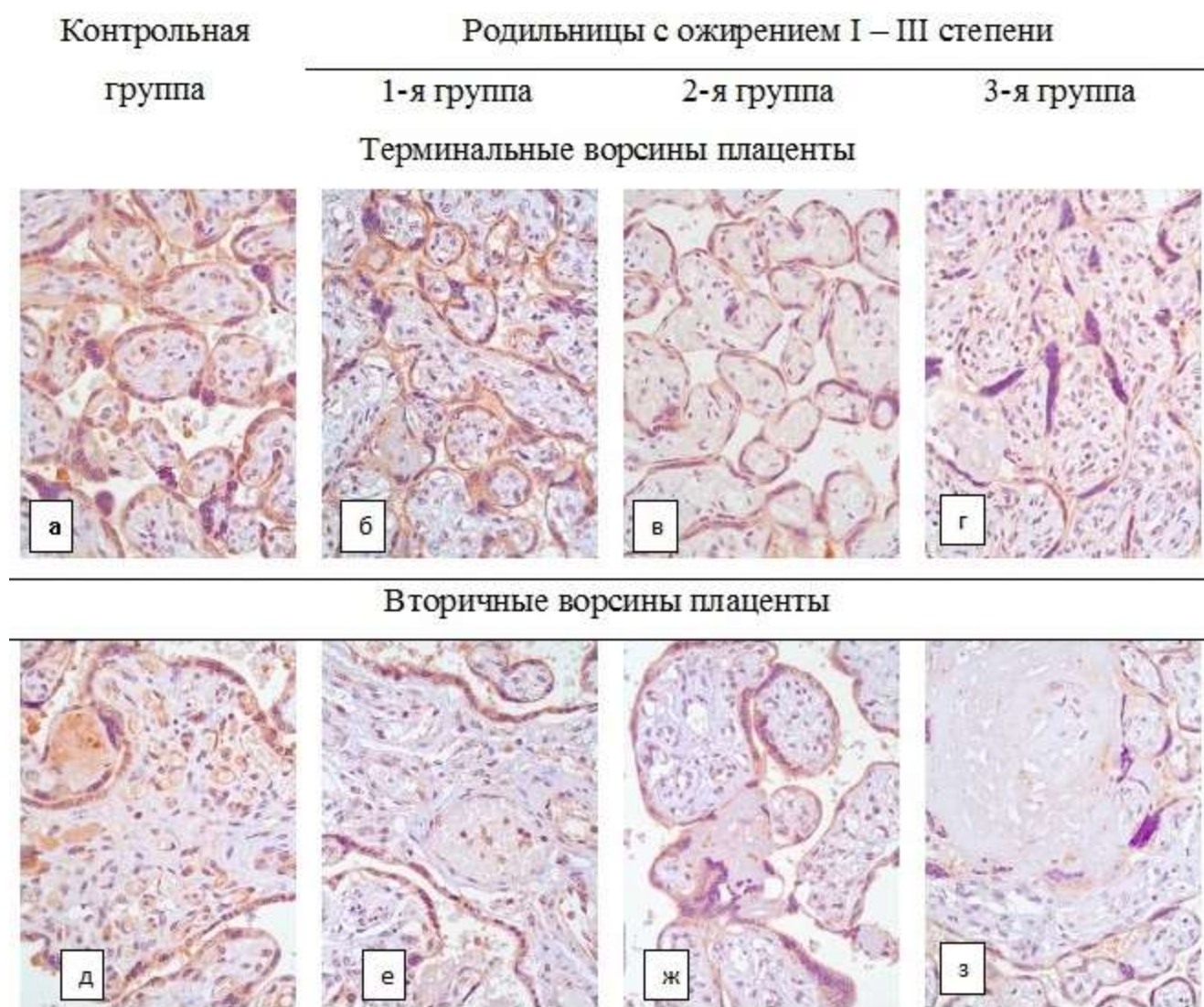


Рисунок 25 – Иммуногистохимическое исследование экспрессии VEGF-а в плаценте родильниц с ожирением I, II и III степени по сравнению с родильницами без ожирения. Ув. $\times 400$

Изучение экспрессии VEGF-а в плаценте родильниц при помощи автоматического анализа изображения (Рисунок 26) выявило статистически значимое ($p < 0,0001$) уменьшение площади DAB-позитивных зон у женщин с ожирением (508 809 (228 264) мкм^2 в 1-й группе, 368 556 (225 529) мкм^2 во 2-й и 349 441 (148 609) мкм^2 в 3-й группе) по сравнению с контрольной группой (864 662 (230 605) мкм^2), при этом 2-я и 3-я группы не различались между собой ($p = 0,4572$), имея меньшие показатели по сравнению с 1-й группой ($p < 0,0001$).

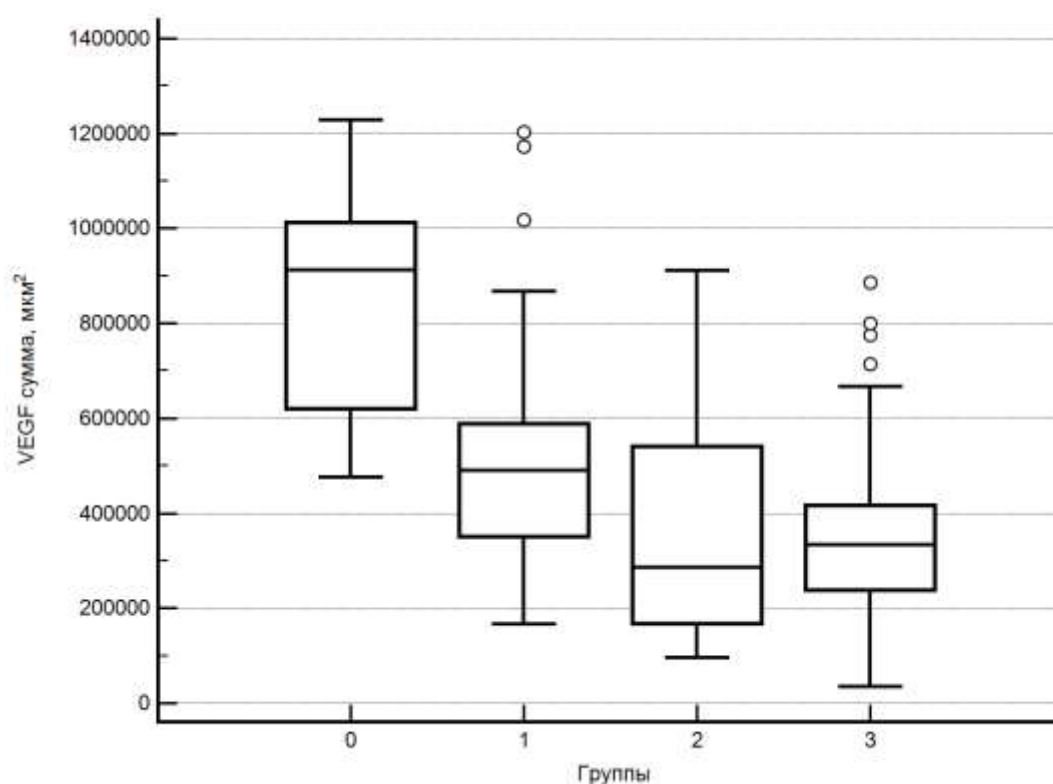


Рисунок 26 – Суммарная экспрессия VEGF-а в терминальных ворсинах плаценты родильниц по данным автоматического анализа изображения: 0 – контрольная группа, 1-я, 2-я и 3-я группы – женщины с ожирением I, II и III степени соответственно. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3)

При выделении зон плодовых капилляров и автоматической оценке в них площади экспрессии VEGF-а получены результаты, аналогичные особенностям суммарной экспрессии в 4 группах (Рисунок 27). Так, по сравнению с контрольной группой (311 810 (107 857) мкм²), выявлено статистически значимое ($p < 0,0001$) уменьшение площади DAB-позитивных зон у родильниц с ожирением (114 607 (58 286) мкм² в 1-й группе, 56 906 (41 221) мкм² во 2-й и 51 531 (45 571) мкм² в 3-й группе), при этом 2-я и 3-я группы не имели различий между собой ($p = 0,5049$), но были меньше по сравнению с 1-й группой ($p < 0,0001$).

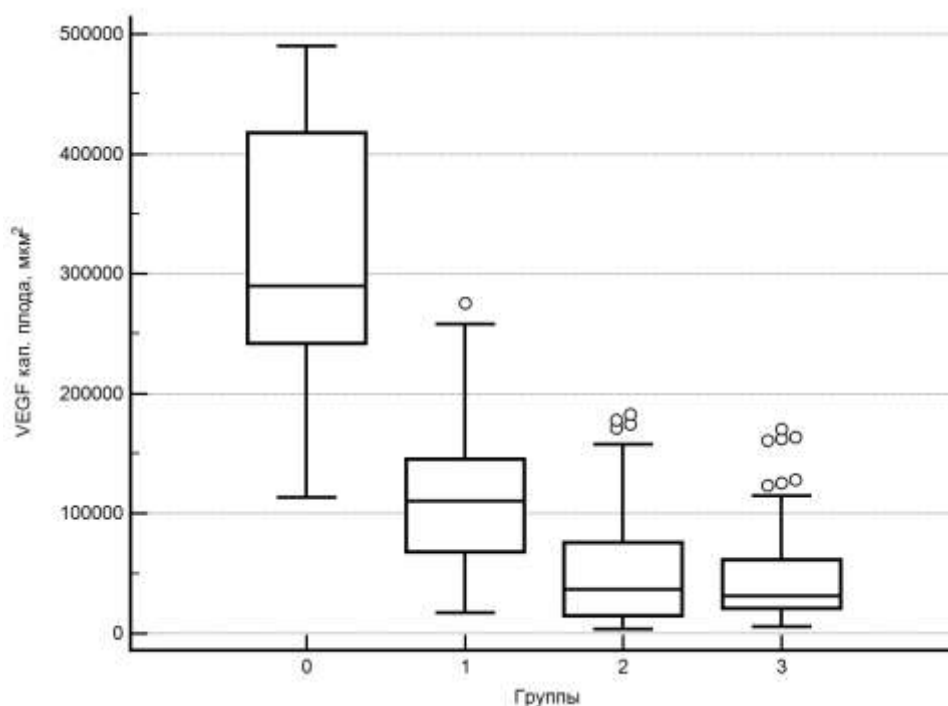


Рисунок 27 – Экспрессия VEGF-а в плодовых капиллярах терминальных ворсин плаценты родильниц по данным автоматического анализа изображения:

0 – контрольная группа; 1, 2 и 3-я группы – женщины с ожирением

I, II и III степени соответственно. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3)

Поскольку VEGF-а интенсивно экспрессировался в синцитиотрофобласте (см. рисунок 25), были отдельно проанализированы закономерности его экспрессии (Рисунок 28), полученные при вычитании показателей каждого поля зрения ($VEGF\text{-}a_{\text{СТБ}} = VEGF\text{-}a_{\text{СУММ}} - VEGF\text{-}a_{\text{КАП ПЛОДА}}$). VEGF-а_{СТБ} в контрольной группе (552 853 (208 553) мкм²) статистически значимо ($p < 0,0001$) превосходил показатели каждой из групп родильниц с ожирением: 1-й группы (394 203 (200 193) мкм², 2-й (311 649 (193 567) мкм² и 3-й группы (297 910 (134 180) мкм². При этом при этом 2-я и 3-я группы не имели различий между собой ($p = 0,5414$), но были меньше по сравнению с 1-й группой ($p < 0,001$).

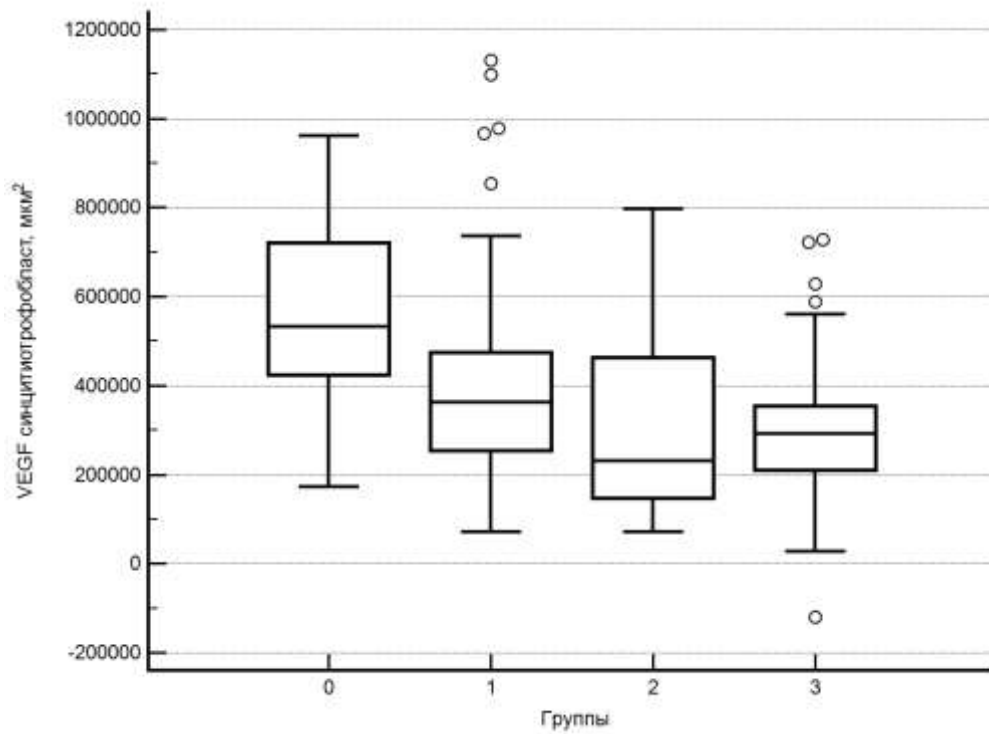


Рисунок 28 – Экспрессия VEGF-а в синцитиотрофобласте терминальных ворсин плаценты родильниц по данным автоматического анализа изображения:

0 – контрольная группа; 1, 2 и 3-я группы – женщины с ожирением

I, II и III степени соответственно. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3)

Полностью аналогичные закономерности выявлены при изучении соотношения $VEGF\text{-}a_{\text{КАП ПЛОДА}} / VEGF\text{-}a_{\text{СУММ}}$ (Рисунок 29).

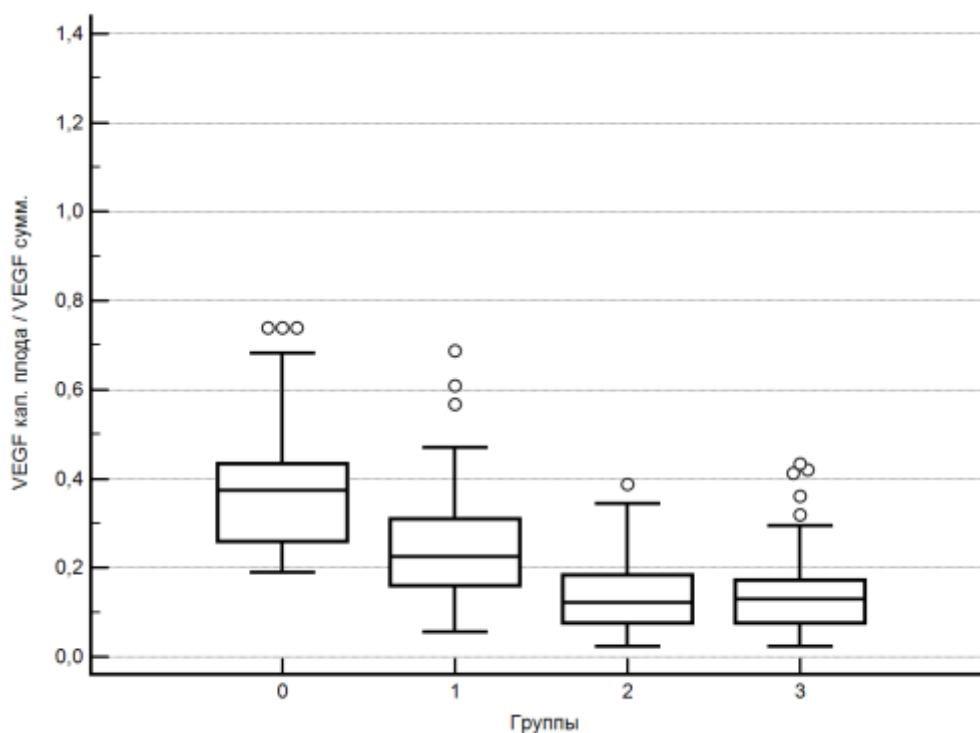


Рисунок 29 – Соотношение VEGF-а_{КАП ПЛОДА} / VEGF-а_{СУММ} в терминальных ворсинах плаценты родильниц: 0 – контрольная группа, 1, 2 и 3-я группы – женщины с ожирением I, II и III степени соответственно.

Данные представлены в виде Me (Q1; Q3)

В результате проведенного исследования также удалось установить умеренную отрицательную корреляцию во 2-й и 3-й группах с ожирением между ИТМ и экспрессией VEGF-а в капиллярах плода терминальных ворсин плаценты: $r_s = -0,67$, $p < 0,0001$, ДИ от $-0,786$ до $-0,509$ (Рисунок 30).

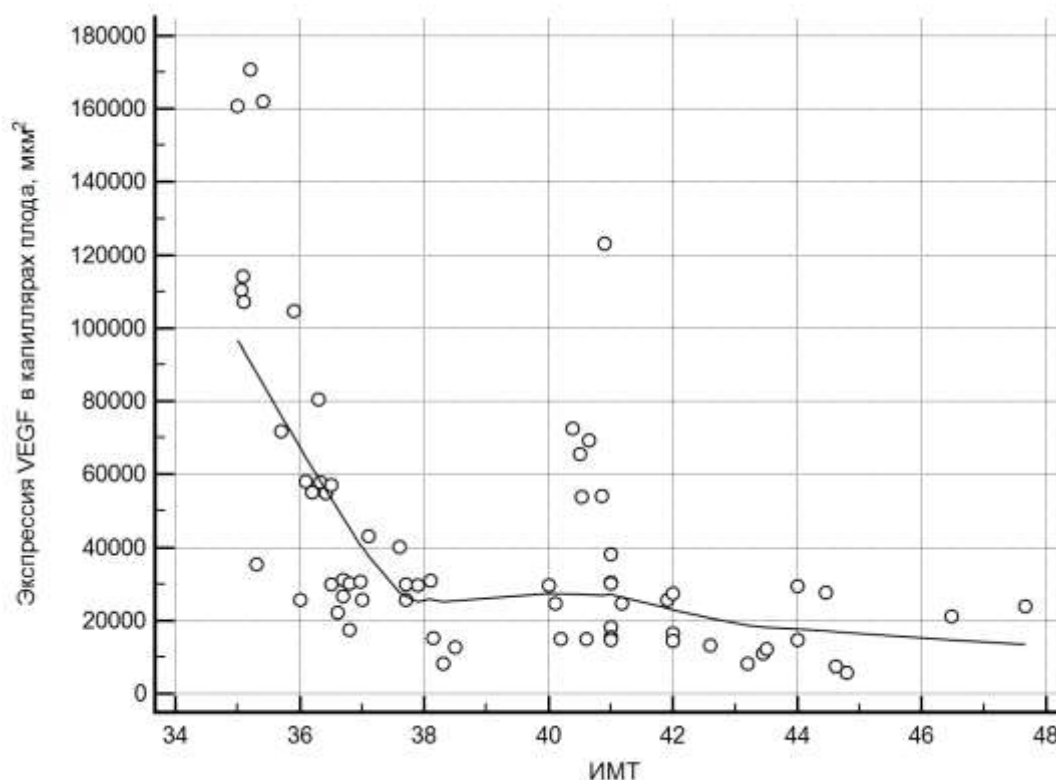


Рисунок 30 – Умеренная отрицательная корреляция ожирения II и III степени (по ИМТ) и экспрессии VEGF-а в капиллярах плода терминальных ворсин плаценты: ранговый коэффициент корреляции Спирмена $r_s = -0,67$, $p < 0,0001$, ДИ от $-0,786$ до $-0,509$

Ожирение II и III степени у беременных женщин способствует развитию плацентарной недостаточности, о чем свидетельствуют выявленные нами структурные изменения терминальных ворсин и фиброзные изменения вторичных ворсин по сравнению с контрольной группой и ожирением I степени (см. рисунок 25). Ожирение беременной женщины без коморбидной патологии может быть причиной плацентарной недостаточности, поскольку в начале беременности прегравидарное ожирение способствует формированию системного воспаления на протяжении всей беременности со снижением общей «антиоксидантной емкости», не сопровождающейся при этом окислительным повреждением плаценты [245]. Высокие адаптационные возможности плаценты продемонстрированы при различных патологических процессах [71, 93].

Ранее показано, что экспрессия VEGF-а возрастала в плаценте женщин с гестационным сахарным диабетом и сахарным диабетом I типа, что расценивалось как компенсаторная реакция [87] в условиях гипоксии. VEGF-а в норме высоко экспрессирован в плаценте как и в других тканях, данный фактор роста стимулирует рост, выживание и пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов. Механизм действия VEGF-а достаточно хорошо известен: в условиях гипоксии/ишемии ткани повышается продукция транскрипционного фактора HIF, который стимулирует высвобождение VEGF-а. Циркулирующий VEGF-а затем связывается с рецепторами VEGF на эндотелиальных клетках, активируя тирозинкиназу и молекулярные механизмы ангиогенеза. Наряду с этим VEGF-а является вазодилататором (опосредованно, через повышение синтеза оксида азота) [261].

У женщин с артериальной гипертензией по сравнению со здоровыми родильницами при исследовании экспрессии VEGF-а в капиллярах плода и других компартментах плаценты статистически значимые различия не выявлены, при этом у женщин с артериальной гипертензией увеличена экспрессия VEGF-а в синцитиотрофобласте, так же как и количество синцитиальных узелков, что предложено рассматривать как маркер артериальной гипертензии у родильниц [287]. Уменьшение ветвления сосудов в плаценте матерей с ожирением и гипертензивными расстройствами, такими как преэклампсия, может быть основным механизмом, ограничивающим рост плода при ожирении беременной [34].

Полученные нами результаты – синхронное снижение экспрессии VEGF-а при нарастании степени ожирения беременных женщин, – возможно, свидетельствуют об изменении типа компенсаторно-приспособительных реакций плаценты, подавлении сосудистого типа адаптации, который считается наиболее эффективным, с заменой его клеточным типом [104].

Таким образом у беременных женщин с прегравидарным ожирением I–III степени без гестационного сахарного диабета выявлено позитивное влияние двух адипокинов сыворотки крови, оцениваемое с помощью ИФА в I триместре беременности: чем выше содержание адипонектина и оментина-1 в I-м триместре,

тем меньше вероятность развития плацентарной недостаточности, диагностируемой на основании клинических данных и, косвенно, по экспрессии VEGF-а в терминальных ворсинах плаценты при срочных родах.

Согласно результатам нашего исследования, снижение содержания некоторых адипокинов в сыворотке крови в I триместре беременности, характерное для беременных женщин со II и III степенями ожирения, может служить предиктором снижения экспрессии VEGF-а в III триместре беременности у женщин с прегравидарным ожирением.

Резюме. Патоморфологические проявления ПН при ожирении обусловлены нарушениями в формировании сосудистого русла ворсин и определяются степенью ожирения. Формирование плацентарной недостаточности при нарастании степени ожирения сопровождается снижением выраженности компенсаторно-приспособительных реакций и преобладанием патологических изменений структуры плаценты. Также предгравидарное прогрессирование степени ожирения сопровождается последовательным снижением содержания адипонектина и оментина-1 в первом триместре беременности и редукцией экспрессии VEGF-а в плаценте в третьем триместре беременности. Вторая, третья степени ожирения без коморбидной патологии могут рассматриваться как фактор риска развития ПН.

3.8 Предиктивная ценность биохимических маркеров в прогнозировании развития плацентарной недостаточности у женщин с ожирением

Согласно результатам нашего исследования, снижение содержания оментина-1 и адипонектина в сыворотке крови в I триместре беременности, характерное для беременных женщин с ожирением, может служить предиктором развития плацентарной недостаточности.

В плане определения пороговых значений оптимален ROC-анализ. Точка отсечения для адипонектина – 22,5 мкг/мл. Чувствительность данного показателя

указанной точки отсечения составляет 0,63, специфичность – 0,82; площадь под ROC-кривой составляет 0,738 (95 %-й ДИ 0,614–0,862); стандартная ошибка составляет 0,063 (Рисунок 31)

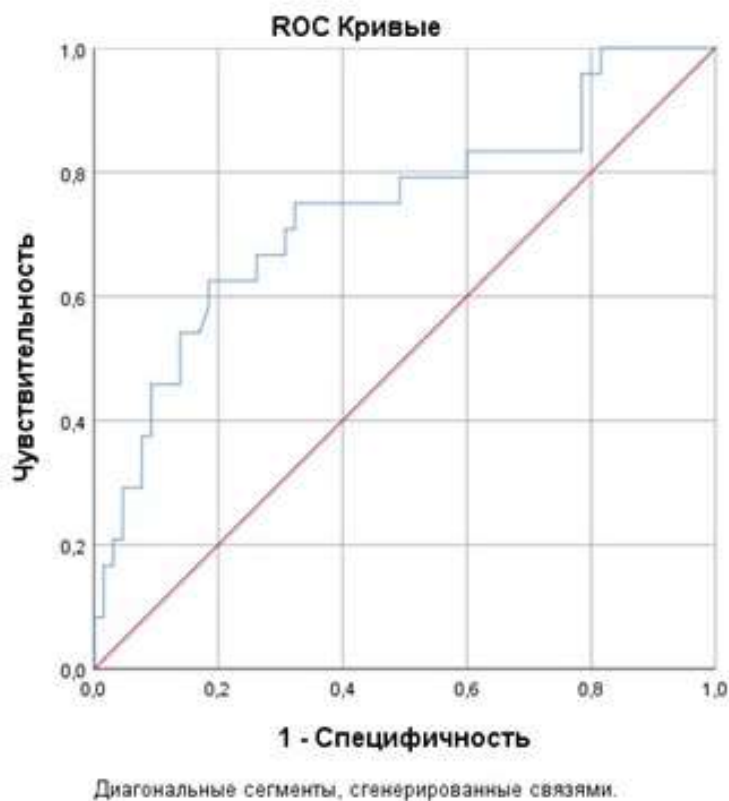


Рисунок 31 – Площадь под ROC-кривой для показателя адипонектина

Точка отсечения для оментина-1 – 191,2 мкг/мл. Чувствительность данного показателя указанной точки отсечения оставляет 0,68, специфичность – 0,81; площадь под ROC-кривой составляет 0,803 (95 %-й ДИ 0,709–0,897); стандартная ошибка составляет 0,048 (Рисунок 32).

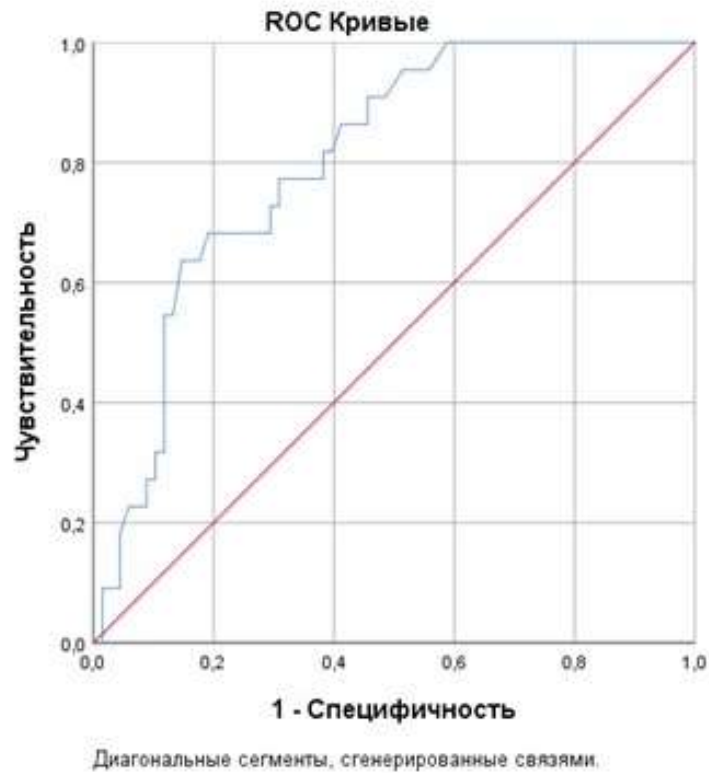


Рисунок 32 – Площадь под ROC-кривой для показателя оментина-1

Точка отсечения для глюкозы 3,65 ммоль/л. Чувствительность данного показателя указанной точки отсечения составляет 0,80, специфичность – 0,88; площадь под ROC-кривой составляет 0,821 (95 %-й ДИ 0,741–0,902); стандартная ошибка составляет 0,041 (Рисунок 33).

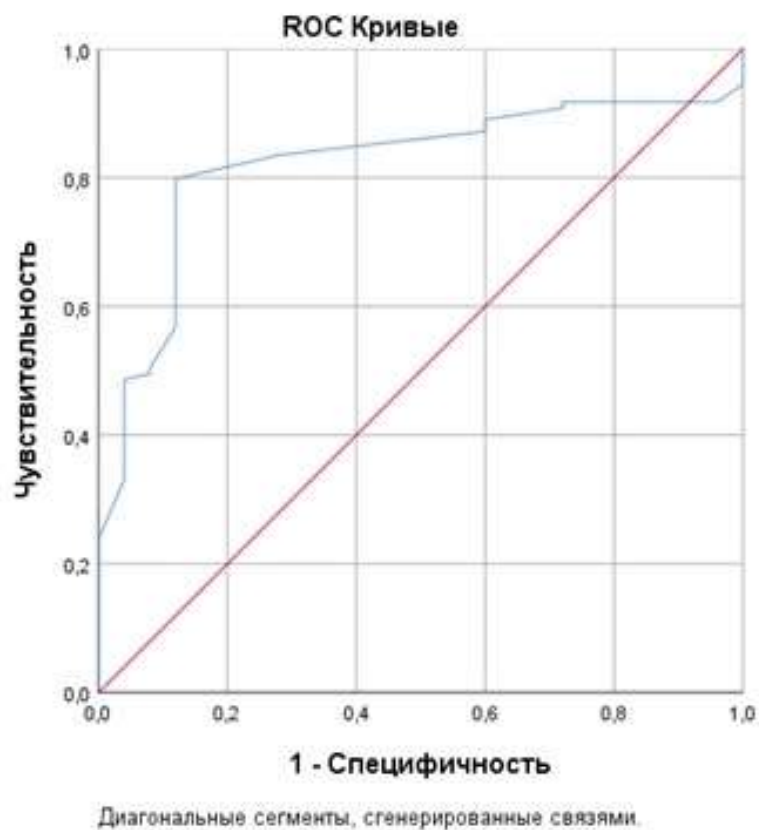


Рисунок 33 – Площадь под ROC-кривой для показателя глюкозы

Уровень глюкозы стоит учитывать, потому что концентрация ее в плазме меняется во время беременности, и он тесно связан с нарушением чувствительности рецепторов к инсулину и в дальнейшем с формированием осложнений беременности, в том числе плацентарных нарушений [53].

Далее проведен сравнительный анализ информативности адипонектина и оментина-1, выяснено, что наибольшей информативностью обладает оментин-1 (Таблица 27). Сравнения данных ROC-кривых представлены ниже (Рисунок 34). В результате сравнения площадей под ROC-кривыми приходим к выводу, что наиболее информативно использовать оба адипокина с целью прогнозирования ПН. Каждый из них имеет информативную ценность, однако, у оментина-1 она выше (Рисунок 34).

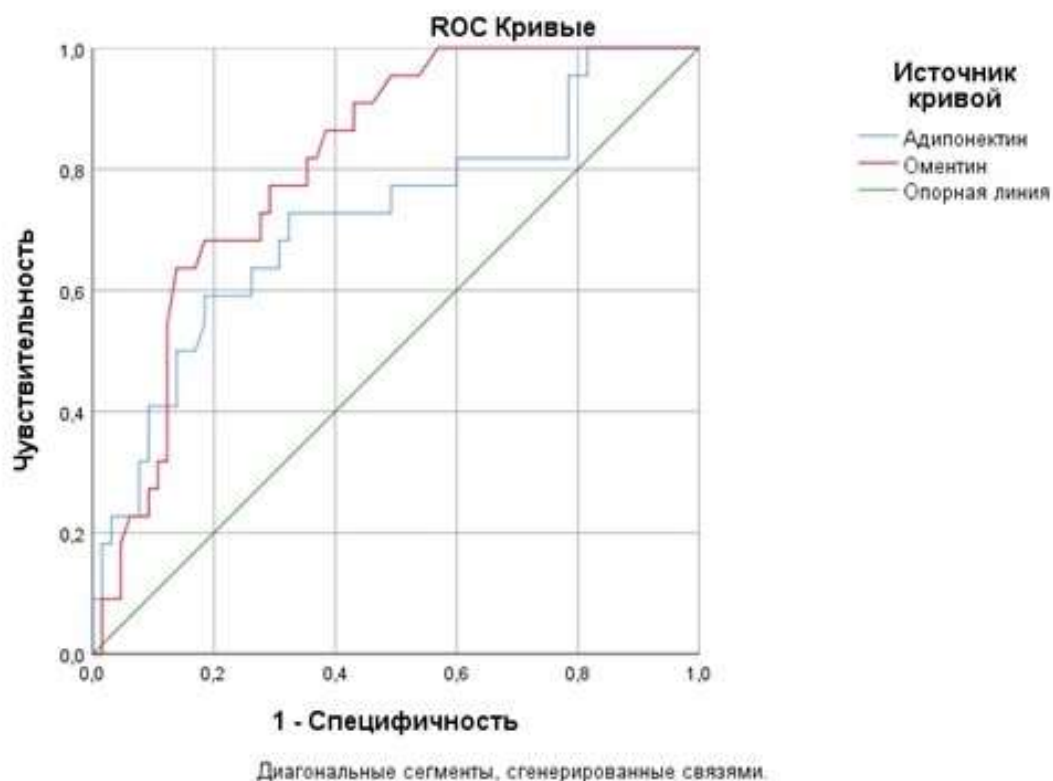


Рисунок 34 – Сравнение показателей под ROC-кривой для оментина-1 и адипонектина

На III этапе исследования на основе результатов логистической регрессии непрерывных и бинарных признаков были построены прогностические модели развития плацентарной недостаточности у беременных с ожирением.

Как описано выше, наиболее ценными предикторами возможности развития плацентарной недостаточности, подтвержденной гистологически, являются концентрации сывороточного оментина-1 (мкг/мл), адипонектина (мкг/мл) и глюкозы в I триместре беременности. Включение данных предикторов в прогностическую модель может позволить создать наиболее оптимальный способ прогнозирования развития ПН у женщин с высоким ИМТ (Таблица 27).

Таблица 27 – Значимость показателей в структуре прогностической модели

Модель	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальда	Степень свободы	Значимость	Exp (В)	95 %-й ДИ для EXP(В)	
							нижняя	верхняя
Константа	2,048	2,030	1,018	1	0,313	7,750	—	—
Адипонектин	–0,066	0,025	7,101	1	0,008	0,936	0,892	0,983
Оментин-1	–0,013	0,004	9,469	1	0,002	0,987	0,979	0,995
Глюкоза	1,151	0,476	5,844	1	0,016	3,160	1,243	8,032

Таким образом, было получено уравнение вида:

$$H = \frac{1}{1 + e^{2,048 - 1,151 \times \text{Глюкоза} + 0,066 \times \text{Адиопокин} + 0,013 \times \text{Оментин}}}$$

где H (*histological*) – коэффициент, отражающий вероятность развития плацентарной недостаточности;

$2,048$ – константа (регрессионный коэффициент b_0);

$1,151$ и $0,066$ – нестандартизованные коэффициенты b ;

Глюкоза – уровень глюкозы плазмы венозной крови натощак (ммоль/д);

Адипонектин – уровень в сыворотке крови в сроке беременности 8-9 недель гестации (мкг/мл);

Оментин – уровень в сыворотке крови в сроке беременности 8-9 недель гестации (мкг/мл);

e – основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$).

При N более 0,68 прогнозируют развитие плацентарной недостаточности. Значение N у пациенток без плацентарной недостаточности составляет 0,36 (0,28; 0,41), у пациенток с плацентарной недостаточностью – 0,86 (0,74; 0,84).

Чувствительность прогностической модели составляет 0,78, специфичность – 0,91; площадь под ROC-кривой составляет 0,895 (95 %-й ДИ 0,813–0,977); стандартная ошибка составляет 0,042 (Рисунок 35). Значение показателя AUC оказалось равным 0,895, что свидетельствует о высоком качестве полученного результата [53].

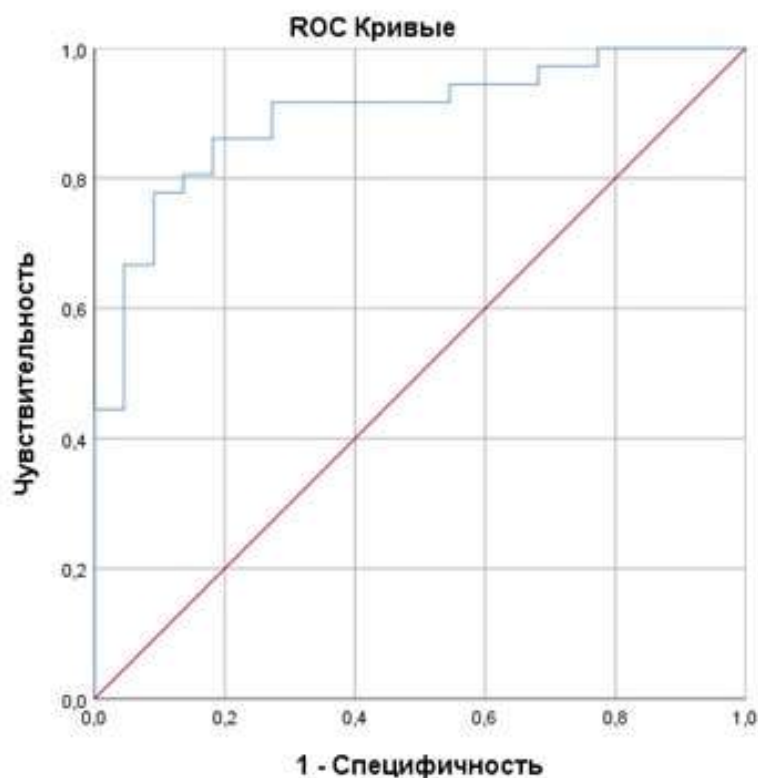


Рисунок 35 – ROC-анализ информативности коэффициента N в рамках оценки вероятности развития гистологических проявлений плацентарной недостаточности

Между тем было выяснено, что и изолированное определение уровня адипокинов в I триместре беременности позволяет прогнозировать развитие клинических проявлений плацентарной недостаточности (Таблица 28).

Таблица 28 – Значимость показателей в структуре прогностической модели

Модель	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальда	Степень свободы	Значимость	Exp (В)	95 %-й ДИ для EXP(В)	
							нижняя	верхняя
Константа	1,050	0,699	2,257	1	0,133	2,859	—	—
Адипонектин	–0,037	0,017	4,941	1	0,026	0,963	0,932	0,996
Оментин-1	–0,003	0,002	1,721	1	0,190	0,997	0,993	0,999

Уравнение регрессии для данной модели будет выглядеть следующим образом:

$$C = \frac{1}{1 + e^{0,037 \times \text{Адипонектин} + 0,003 \times \text{Оментин} - 1,05}}$$

где C (*clinical*) – коэффициент, отражающий вероятность развития клинических проявлений плацентарной недостаточности;

1,05 – константа (регрессионный коэффициент b_0);

0,037 и 0,003 – нестандартизованные коэффициенты b ;

Адипонектин – уровень в сыворотке крови в сроке беременности 8-9 недель гестации (мкг/мл);

Оментин – уровень в сыворотке крови в сроке беременности 8-9 недель гестациигестации (мкг/мл);

e – основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$).

При C более 0,365 прогнозируют развитие клинических проявлений плацентарной недостаточности. Значение C у пациенток без плацентарной недостаточности составляет 0,34 (0,30; 0,35), у пациенток с клиникой плацентарной недостаточности – 0,39 (0,39; 0,44).

Чувствительность прогностической модели составляет 0,74, специфичность – 0,55; площадь под ROC-кривой составляет 0,671 (95 %-й ДИ 0,554–0,787); стандартная ошибка составляет 0,059 (Рисунок 36).

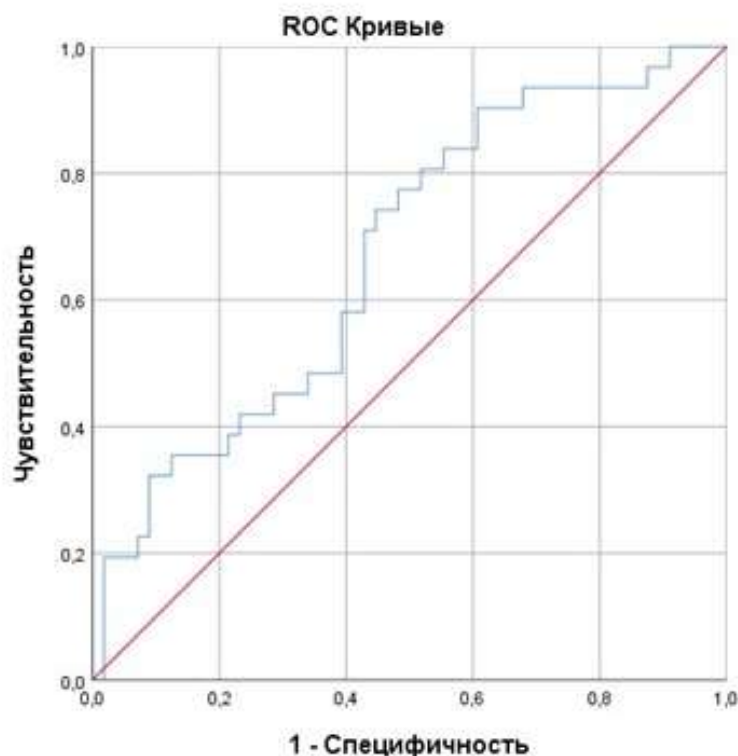


Рисунок 36 – ROC-анализ информативности коэффициента С в рамках оценки вероятности развития клинических проявлений плацентарной недостаточности

Резюме. Установлены дополнительные биомаркеры и их пороговые значения для прогнозирования развития ПН у женщин, страдающих ожирением. Для I триместра такими маркерами являются: уровень содержания отментина, адипонектина, глюкозы в сыворотке крови. Изучение взаимосвязи и установление наиболее важных факторов, влияющих на развитие ПН у женщин с повышенным ИМТ, дает возможность выделить дополнительные критерии для формирования групп высокого риска по развитию данной патологии и прогнозировать течение беременности. Таким образом, разработанная нами математическая модель, обладая высокой диагностической чувствительностью, специфичностью и эффективностью, позволяет успешно использовать ее на практике с целью прогнозирования хронической плацентарной недостаточности и улучшения перинатальных исходов у беременных с ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема негативного влияния ожирения на здоровье населения в большинстве стран мира продолжает расти [61, 171]. Особую значимость с каждым годом приобретает влияние ожирения матери на здоровье ребенка, так как все большее число исследований убедительно доказывают факт существования антенатального программирования [28] и, как следствие, формирования порочного замкнутого круга и резкого увеличения заболеваемости среди детей, рожденных женщинами с нарушениями жирового обмена [209]. Течение беременности у пациенток с ожирением, согласно данным большинства исследователей, сопровождается наибольшей частотой возникновения осложнений, что требует пересмотра подходов к ведению беременности у данной категории женщин [46, 80, 100].

Проведенное нами исследование было посвящено изучению клинικο-анамнестических данных, а также особенностям течения беременности, родов и послеродового периода, состоянию новорожденных у женщин с ожирением; оценке уровня адипонектина и оментина-1 в первом триместре беременности; изучение особенностей экспрессии VEGF-а в плацентах женщин с ожирением с целью прогнозирования развития ПН.

Нас заинтересовал вопрос возможности прогнозирования развития ПН у данной категории беременных женщин в I триместре беременности, используя биомаркеры. Биомаркеры определяются как «индикаторы нормальных биологических процессов, которые могут быть использованы для выявления заболеваний или других биологических состояний организмов» [228]. В последние годы наблюдается огромный интерес к исследованиям биомаркеров серьезных осложнений беременности, таких как преэклампсия, ГСД, что способствует усовершенствованию тактики ведения осложненных беременностей и помогает принимать правильные тактические решения.

Нами проведено выборочное клиническое техэтапное исследование. На первом этапе были определены особенности анамнеза, течения беременности,

родов у женщин с различными степенями ожирения и частота встречаемости у них плацентарных нарушений. Исследование первого этапа представляло собой выборочное клиническое проспективное наблюдение. В качестве возможных биомаркеров развития хронической ПН нами были предложены адипокины оментин-1 и адипонектин, уровни которых определялись в сыворотке крови методом ИФА-диагностики до 9 недель беременности. Выбраны именно эти гормоны жировой ткани, так как они отрицательно коррелируются с ИМТ, и известно их положительное действие на формирование и развитие ФПК. Адипонектин и оментин-1 обладают рядом свойств, необходимых для биомаркера. Они связаны с прогрессированием ожирения и развитием ПН, легко измеряются в плазме или сыворотке крови и могут быть количественно определены с помощью экономически эффективных, надежных и воспроизводимых тестов.

Таким образом, у беременных женщин с прегравидарным ожирением I–III степеней нами выявлено позитивное влияние двух адипокинов сыворотки крови в I-м триместре беременности. Чем выше содержание адипонектина и оментина-1 в I-м триместре, тем меньше вероятность развития плацентарной недостаточности, диагностируемой на основании клинических данных и, косвенно, по экспрессии VEGF-а в терминальных ворсинах плаценты при срочных родах.

Согласно результатам нашего исследования снижение содержания адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови в I триместре беременности, характерное для беременных женщин со II и III степенями ожирения, может служить предиктором снижения экспрессии VEGF-а в III триместре беременности у женщин с прегравидарным ожирением.

На втором этапе исследования был проведен анализ предсказательной ценности отобранных биомаркеров. В результате поэтапного отбора переменных в итоговую статистически значимую модель вошло 3 предиктора – уровни оментина-1, адипонектина в сыворотке крови в первом триместре беременности и уровень глюкозы натощак при постановке беременной на учет. Определены их

пороговые значения, при которых развивается хроническая ПН.

В исследованиях последних лет большое внимание уделяется разработке математических моделей при различных патологиях у беременных, которые бы обладали высокой диагностической чувствительностью, специфичностью и эффективностью для успешного их применения на практике [16, 54, 78, 95].

На III этапе нашей работы также была построена математическая модель прогнозирования развития плацентарной недостаточности у беременных, страдающих ожирением, и впервые была проанализирована зависимость от показателей значений оментина-1, адипонектина, глюкозы полученных в первом триместре беременности.

Таким образом, разработка математической модели вероятности развития плацентарной недостаточности у беременных женщин с ожирением в зависимости от уровня адипонектинов и глюкозы в первом триместре беременности при использовании в практической деятельности может способствовать прогнозированию течения беременности, выбору оптимальной тактики ведения и предотвращению развития осложнений как со стороны матери, так и плода.

Ожирение матери – это фактор, который отрицательно влияет на исходы беременности, увеличивая риск развития плацентарных нарушений. Идентификация специфических биомаркеров, генерируемых на ранних стадиях беременности, открывает огромные возможности для ранней диагностики плацентарной недостаточности и побуждает к началу профилактики данного осложнения у женщин с высоким ИМТ.

ВЫВОДЫ

1. У беременных женщин с ожирением II и III степени при сроке гестации 8–9 недель содержание в сыворотке крови оментина-1 ($r_s = -0,565$, $p < 0,0001$) и адипонектина ($r_s = -0,46$, $p = 0,001$) статистически значимо снижено по сравнению с беременными женщинами с нормальным индексом массы тела.

2. Снижение содержания оментина-1 и адипонектина в сыворотке крови в I триместре беременности у женщин со II и III степенью ожирения является предиктором структурных изменений ворсин плаценты со снижением экспрессии VEGF-а в III триместре беременности ($r_s = -0,67$, $p < 0,0001$, ДИ от $-0,786$ до $-0,509$).

3. Пороговыми значениями адипокинов в сыворотке крови как предикторов плацентарной недостаточности являются: для адипонектина – 22,5 мкг/мл (чувствительность 0,63; специфичность 0,82; 95 % ДИ 0,614–0,862); для оментина-1 – 191,2 мкг/мл (чувствительность 0,68, специфичность 0,81; 95 % ДИ 0,709–0,897).

4. Разработана математическая модель (чувствительность 0,78; специфичность 0,91) и создана программа ЭВМ для определения риска развития плацентарной недостаточности у женщин с избыточной массой тела в зависимости от содержания оментина-1 и адипонектина в сыворотке крови в I триместре беременности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У беременных женщин с ожирением II–III степени (с индексом массы тела более 35) при сроке гестации 8–9 недель необходимо определять в сыворотке крови содержание оментина-1 и адипонектина для прогнозирования плацентарной недостаточности. Снижение содержания в сыворотке крови оментина-1, адипонектина как предикторов плацентарной недостаточности позволяет провести раннее прогнозирование этого осложнения и тем самым улучшить исходы беременности для матери и плода у женщин с ожирением без гестационного сахарного диабета.

2. Для определения индивидуального риска развития плацентарной недостаточности у женщин с ожирением в I триместре беременности следует использовать предложенную прогностическую модель путем внесения результатов обследования (показатели оментина-1 и адипонектина) в программу ЭВМ, совместимую с Android и iOS, для расчета риска развития плацентарной недостаточности у беременных женщин с ожирением I–III степени.

3. Женщинам с предполагаемым «высоким» и «средним» риском развития плацентарной недостаточности целесообразно в условиях женской консультации проводить дополнительно фетометрию и доплерометрию в сроке гестации 32–34 недели с целью раннего выявления и своевременной коррекции признаков плацентарной недостаточности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМРК	АМФ-зависимая киназа
АТФ	аденозинтрифосфорная кислота
ВЗРП	внутриутробная задержка роста плода
ГСД	гестационный сахарный диабет
ДИ	доверительный интервал
ИЛ-6	интерлейкин 6
ИМТ	индекс массы тела
ИР	индекс резистентности
КС	кесарево сечение
КТГ	кардиотокография
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛС	лекарственные средства
МСР	моноцитарный хемотаксический белок
МППК	маточно-плацентарно-плодовый кровоток
ОР	относительный риск
ПИ	пульсационный индекс
СДО	систолю-диастолическое отношение
СМА	средняя мозговая артерия
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФНО	α -фактор некроза опухоли
ФПК	фетоплацентарный комплекс
NO	оксид азота
ONOO	пероксинитрит
PlGF	плацентарный фактор роста
TLR	toll-подобные рецепторы
VEGF	фактор роста эндотелия сосудов
ПН	плацентарная недостаточность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азизова, Э. Д. Течение беременности и родов у женщин с ожирением / Э. Д. Азизова // Open Innovation : сборник статей Международн. науч.-практ. конф., 23 окт. 2017 г. – Пенза : МЦНС «Наука и просвещение». – 2017. – Ч. 2 – 236 с.
2. Алиева, Ф. Х. Оценка липидного профиля у пациенток с ожирением и гестационным сахарным диабетом / Ф. Х. Алиева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 5–8.
3. Анализ образа жизни, питания и социально-гигиенических факторов в развитии нарушений беременности / И. О. Маринкин, Т. М. Соколова, В. М. Кулешов [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2019. – № 2. – С. 4–17.
4. Андреева, Е. Н. Ожирение - угроза репродуктивного потенциала России / Е. Н. Андреева, Е. В. Шереметьева, В. А. Фурсенко // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 20–28.
5. Баева, И. Ю. Клинико-анатомическая оценка динамики ультразвуковых параметров крупных плодов во II-III триместрах беременности / И. Ю. Баев // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 229–231.
6. Башмакова, Н. В. Связь исходов беременности с метаболизмом аминокислот у плода и ожирением у матери / Н. В. Башмакова, П. Б. Цывьян, Л. А. Пестряева // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 6. – С. 46–53.
7. Беременность – естественная модель метаболического синдрома: Результаты динамического исследования физиологической гестации / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков, Р. Г. Шмаков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 9. – С. 88–96.
8. Боровкова, Е. И. Ведение беременности у пациенток с избыточным весом и ожирением / Е. И. Боровкова // Человек и лекарство : материалы XVII Российского национального конгресса, 12–16 апр. 2010 г. – Москва, 2010.

– С. 23–28.

9. Буштырев, В. А. Ожирение и гестационный сахарный диабет - опасный тандем / В. А. Буштырев, Н. Б. Кузнецова, Е. А. Федорченко // Главный врач юга России. – 2016. – Т. 51, № 4. – С. 13–17.

10. Веселовская, Н. Г. Ожирение и беременность: сердечно-сосудистые и метаболические риски / Н. Г. Веселовская, Г. А. Чумакова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 48–52.

11. Взаимосвязь сердечно-легочной дисфункции, абдоминального ожирения и фетоплацентарной недостаточности / С. Н. Царева, Н. В. Царева, Е. А. Павлович, В. П. Царев // Медицинский журнал. – 2019 – № 3. – С. 111–116.

12. Влияние массы и характера распределения жировой ткани на содержание лептина у беременных в различные сроки гестации / Н. Б. Чабанова, Т. Н. Василькова, В. А. Полякова, С. И. Матаев // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 55–61.

13. Влияние ожирения и метаболического синдрома на течение беременности, родов и состояние новорожденных / И.И. Иванов, Е.Н. Ляшенко, Н.В. Косолапова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 2-2. – С. 35–39.

14. Влияние ожирения и чрезмерной гестационной прибавки массы тела на исходы родов / З. С. Ходжаева, И. В. Тимошина, Е. И. Дегтярева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 9. – С. 62–66.

15. Влияние ожирения на репродуктивное здоровье женщины / О. Б. Калинкина, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 5–6. – С. 55–61.

16. Воронина, И. Д. Прогностическая модель расчета развития хронической плацентарной недостаточности у беременных с железодефицитной анемией / И. Д. Воронина, Л. В. Боровкова // Медицинский альманах. – 2017. – Т. 51, № 6. – С. 25–27.

17. Выраженность синцитиальных узелков и экспрессии VEGF в ворсинах плаценты рожениц с COVID-19 зависит от степени её тяжести /

А. И. Щеголев, Г. В. Куликова, В. М. Ляпин [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 171. № 3. – С. 386–390.

18. Гендер-специфическое влияние лептина во время беременности на развитие ожирения в потомстве и экспрессию генов в плацентах и мозге плодов у мышей / Е. Н. Макарова, Е. И. Денисова, В. В. Кожевникова, А. Е. Кулешова // Материалы XXIII съезда физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 2351–2353.

19. Гестационный сахарный диабет: Скрининг и диагностические критерии в ранние сроки беременности / М. Е. Абрамова, З. С. Ходжаева, К. А. Горина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 5. – С. 28725–32.

20. Глуховец, Б. И. Клиническая морфология базальной пластины плаценты / Б. И. Глуховец, Л. А. Иванова, В. А. Махинов // Материалы IV съезда Российского общества детских патологоанатомов. – Выборг, 2010. – С. 241–243.

21. Горбатенко, Н. В. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин (аналитический обзор литературы) / Н. В. Горбатенко, В. Ф. Беженарь, М. Б. Фишман // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, №. 1 – С. 3–8.

22. Демидова, Т. Ю. Роль ожирения в развитии репродуктивных нарушений и возможности преодоления рисков / Т. Ю. Демидова, Е. Ю. Грицкевич // РМЖ. – 2018. – Т. 26, № 11-2. – С. 105–109.

23. Дзгоева, Ф. Х. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома / Ф. Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 10–14.

24. Доброхотова, Ю. Э. Неразвивающаяся беременность: тромбофилические и клинико-иммунологические факторы: руководство / Ю. Э. Доброхотова, Э. М. Джобава, Р. И. Озерова. – Москва : ГЭОТАР Медиа, 2010. – 144 с.

25. Должиков, А. А. Морфология последа человека / А. А. Должиков, С. В. Заболотная // Москва, 2006. – 260 с.

26. Емелин, К. Э. Расстройства пищевого поведения, приводящие к

избыточному весу и ожирению: Классификация и дифференциальная диагностика / К. Э. Емелин // РМЖ. – 2015. – Т. 23, № 29. – С. 12–15.

27. Жабченко, И. А. Пути минимизации акушерских рисков у беременных с ожирением / И. А. Жабченко, Т. Н. Коваленко, О. Р. Сюдмак // Охрана материнства и детства. – 2016. – № 2. – С. 69–75.

28. Жабченко, И. А. Репродуктивные проблемы у женщин с ожирением / И. А. Жабченко, О. Р. Сюдмак, Т. Н. Коваленко // Охрана материнства и детства. – 2018. – Т. 31, № 1. – С. 53–59.

29. Изучение ассоциации полиморфизмов генов с риском развития ожирения у детей / Э. С. Егорова, А. Т. Шакирова, И. Я. Лутфуллин, И. И. Ахметов // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – Т. 10, № 6. – С. 41–47.

30. Изучение полиморфизма генов при ожирении у жителей России / А. К. Батурин, А. В. Погожева, Е. Ю. Сорокина [и др.] // РМЖ. – 2015. – Т. 23, № 29. – С. 7–10.

31. Иловойская, И. А. Влияние ожирения у женщин на фертильность и вынашивание беременности / И. А. Иловойская // РМЖ. – 2016. – Т. 24, № 1. – С. 32–37.

32. К вопросу о патогенезе репродуктивных нарушений у женщин с ожирением / Э. Р. Ведзижева, И. В. Кузнецова, Ю. Б. Успенская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С. 18–25.

33. Кажина, М. В. Беременность на фоне ожирения: Дебют метаболического синдрома матери и программирование метаболического синдрома плода (клиническая лекция) / М. В. Кажина // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 6. – С. 1241–1250.

34. Калинкина, О. Б. Особенности течения гестоза у женщин с избыточной массой тела и ожирением / О. Б. Калинкина, Н. В. Спиридонова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10, Ч. 2. – С. 247–249.

35. Каратаева, О. В. Качество жизни у пациентов среднего возраста, страдающих ожирением, и его особенности в зависимости от типа ожирения /

О. В. Каратаева, А. О. Ковалева, Е. И. Панова // Сахарный диабет – пандемия XXI века. Сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием. – М., 2018. – С. 509.

36. Карелина, О. Б. Факторы риска асфиксии новорожденных у женщин с ожирением / О. Б. Карелина, Н. В. Артымук // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 30–37.

37. Клинико-лабораторные закономерности течения беременности на фоне ожирения и метаболического синдрома / С. А. Леваков, Е. И. Боровкова, А. И. Щеголев [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2014. – Т. 2, № 1. – С. 19–25.

38. Ковалева, Ю. В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функций / Ю. В. Ковалева // Росс. вестник акушера-гинекол. – 2014. – № 2. – С. 43–51.

39. Коколина, В. Ф. Фетоплацентарная недостаточность. Патогенез, диагностика, терапия, профилактика. Руководство для врачей / В. Ф. Коколина, А. В. Картелишев, О. А. Васильева. Москва : Медпрактика, 2006. – 270 с.

40. Колесникова, Е. А. Механизм развития ожирения и роль лечебной физической культуры в борьбе с ожирением / Е. А. Колесникова, А. В. Жильцова, А. В. Емельянов // Вестник научных конференций. – 2018. – № 11–4. – С. 69–70.

41. Комшилова, К. А. Беременность и ожирение / К. А. Комшилова, Ф. Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 4. – С. 9–13.

42. Конышко, Н. А. Ремоделирование почек у женщин с ожирением в период беременности / Н. А. Конышко, Т. Е. Морозова // Медицинский совет. – 2015. – № 2. – С. 25–27.

43. Кузнецова, О. Л. Ведение беременности у женщин с избыточным весом и ожирением / О. Л. Кузнецова, Н. В. Опарей // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2019. – Т. 80, № 2. – С. 41–42.

44. Леваков, С. А. Беременность на фоне ожирения и метаболического синдрома / С. А. Леваков, Е. И. Боровкова // Вопросы гинекологии, акушерства и

перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 5–10.

45. Лукьянова, Е. В. Состояние фетоплацентарного комплекса при различных вариантах нарушений формирования ворсинчатого дерева / Е. В. Лукьянова, О. И. Михайлова, В. Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 27–31.

46. Ляличкина, Н. А. Осложнения беременности и родов у женщин с ожирением и с чрезмерной прибавкой массы тела / Н. А. Ляличкина, Е. А. Иванова // XLV Огарёвские чтения : материалы науч. конф. : в 3 ч. / Ч. 2 : Естественные науки. – Саранск : Мордовский гос. ун-т, 2017. – С. 246–250.

47. Макаров, И. О. Течение беременности и родов у пациенток с ожирением / И. О. Макаров, Е. И. Боровкова, М. Ю. Байрамова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – № 1. – С. 22–28.

48. Макарова, Е. Л. Влияние гормонов жировой ткани беременной женщины на состояние здоровья новорожденного / Е. Л. Макарова, Н. А. Терехина, М. М. Падруль // Актуальные вопросы педиатрии : Материалы научно-практической краевой конференции с международным участием, посвященной 95-летию Городской детской клинической больницы № 3. – Москва, 2018. – С. 108–111.

49. Макарова, Е. Л. Дисбаланс адипокинов в крови беременных при ожирении / Е. Л. Макарова, Н. А. Терехина, М. М. Падруль // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, № 5. – С. 38–42.

50. Макарова, Е. Л. Течение беременности у пациенток с ожирением в Пермском крае / Е. Л. Макарова, М. М. Падруль, А. А. Олина // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии, неонатологии и неонатальной хирургии : сборник трудов науч.-практ. конф., посвященной 100-летию мед. образов. в Перм. кр., 09 апр. 2015 г. – Пермь, 2015. – С. 37–44.

51. Макарова, Е. Н. Влияние гиперлептинемии во время беременности на массу эмбрионов и развитие ожирения в потомстве у мышей с мутацией *agouti yellow* / Е. Н. Макарова, М. С. Сырачева, Н. М. Бажан // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т. 100, № 3. – С. 370–379.

52. Макросомия плода: Современное состояние проблемы / Р. С. Геворкян, А. Н. Рымашевский, А. Е. Волков, В. В. Маркина // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 142.

53. Макушева, М. А. Свободнорадикальный статус материнского организма на фоне абдоминальной декомпрессии при физиологическом течении беременности : специальность 03.03.01 «Физиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Макушева Марина Александровна; Нижегородская государственная медицинская академия. – Нижний Новгород, 2013. – 136 с. : ил. – Библиогр. : с. 21–22. – Место защиты : Нижегородская гос. сельхоз. академ. – Текст : непосредственный.

54. Математические модели прогнозирования течения фибрилляции предсердий при беременности / Н. Е. Дятлов, Н. Ю. Митрохина, Ф. К. Рахматуллов, М. А. Митрохин // Модели, системы, сети в экономике, технике, природе и обществе. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 139–146.

55. Медведев, М. В. Основы доплерографии в акушерстве : практическое пособие для врачей / М. В. Медведев. – Москва : Реал Тайм, 2015. – 80 с.

56. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – № 18 (1). – С. 5–99. DOI: 10.14341/omet12714.

57. Милованов, А. П. Морфологическая характеристика второй волны цитотрофобластической инвазии / А. П. Милованов, А. К. Кириченко // Архив патологии – 2010. – № 1. – С. 3–6.

58. Могилина, М. Н. Влияние повышенной массы тела и ожирения на гинекологическую заболеваемость и беременность / М. Н. Могилина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 395–399.

59. Морфологическая характеристика воспалительных изменений в последах в зависимости от степени тяжести гестоза / Е. В. Проценко,

С. С. Манис, Л. П. Перетятко, Н. Ю. Борзова // Мать и Дитя : материалы 8-го всероссийского форума, 03–06 окт. 2006 г. – Москва, 2006. – С. 210.

60. Нарушения внутриматочного кровообращения и их прегравидарная коррекция у пациенток с тяжелым гестозом в анамнезе / Г. М. Савельева, Е. Ю. Бугеренко, О. Б. Панина, П. А. Клименко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 5–9.

61. Несват, В. А. Проблема ожирения и индивидуально-психологические особенности больных ожирением / В. А. Несват // Международный научный альманах. – 2016. – № 2. – С. 89–94.

62. Нетребенко, О. К. Жирные кислоты в питании беременной женщины и ребенка: Роль длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот в процессах программирования питанием / О. К. Нетребенко // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 1. – С. 74–82.

63. Овчинников, А. Ю. Хронический тонзиллит и сопряженные с ним заболевания / А. Ю. Овчинников, А. Н. Славский, И. С. Фетисов // Российский медицинский журнал. – 1999. – № 7. – С. 4.

64. Ожирение – глобальная угроза беременности / В. А. Буштырев, И. О. Буштырева, Н. В. Землянская, М. С. Приходько // Главный врач юга России. – 2015. – Т. 45, № 3. – С. 49–51.

65. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Д. Деев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 123–130.

66. Ожирение у женщин репродуктивного возраста: Влияние на течение беременности, родов и здоровье новорождённых детей / А. В. Симонян, Н. Е. Верисокина, Р. А. Атанесян [и др.] // Вестник молодого ученого. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 37–45.

67. Определение лактата в крови из подлежащей части плода. алгоритм действий во время родов / О. Н. Вихарева, О. Р. Баев, Н. Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 4. – С. 16.

68. Осложнения беременности у женщин с метаболическим синдромом / О. В. Папышева, Г. А. Котайш, А. А. Оразмурадов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 3. – С. 18–22.

69. Особенности медицинской помощи при гестационном сахарном диабете (на примере специализированного акушерского стационара) / В. Е. Радзинский, О. В. Папышева, Л. Н. Есипова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 2. – С. 108–114.

70. Особенности углеводного обмена и системы гемостаза при преэклампсии и синдроме задержки роста плода у беременных с гестационным сахарным диабетом / Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева, Ю. А. Петров [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 2. – С. 69–76.

71. Патоморфологическое исследование ворсин при плацентарной недостаточности инфекционного генеза / Н. А. Илизарова, Т. М. Жорник, И. О. Маринкин [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2009. – № 5. – С. 92–96.

72. Переход на новый уровень ведения гипертензивных и метаболических осложнений при беременности: Современные критерии диагностики гестационного сахарного диабета / Г. Т. Сухих, В. И. Краснопольский, Н. К. Рунихина [и др.] // Акушерство и Гинекология. – 2013. – № 3. – С. 4–9.

73. Петренко, Ю. В. Ожирение у матерей и здоровье детей разного возраста / Петренко Ю. В., Новикова В. П., Полунина А. В. // Педиатрия. – 2018. – Т. 9, № 3. – С. 24–27.

74. Плацента человека. Морфофункциональные основы / А. В. Колобов, В. А. Цинзерлинг, Е. А. Смирнова, И. А. Рощупкина. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2011. – 92 с.

75. Плацентарная недостаточность / Е. М. Савельева, М. В. Федорова, П. А. Клименко, Л. Е. Сичинава. – Москва : Медицина, 2005. – 272 с.

76. Полунина А.В. Здоровье подростков, рожденных от матерей с ожирением // Научный Диалог: Вопросы Медицины : сб. научн. трудов по

материалам VIII междунар. научн. конф. – Москва, 2017. – С. 34–38.

77. Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть II. Соотношение проангиогенных и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности / М. М. Зиганшина, Л. В. Кречетова, Л. В. Ванько [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4-1. – С. 4–9.

78. Прогноз преждевременных родов у беременных женщин с внутриматочной инфекцией / В. Ф. Долгушина, И. В. Курносенко, Е. А. Мезенцева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 66.

79. Профилактика неблагоприятных перинатальных исходов плацентарной недостаточности и задержки роста плода / П. В. Буданов, А. А. Чурганова, З. М. Мусаев [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – № 12. – С. 34–39.

80. Радынова, С. Б. Осложнения беременности и родов у женщин с ожирением / С. Б. Радынова, Е. А. Иванова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 45.

81. Роль адипокинов в патогенезе перинатальных осложнений при нарушениях углеводного обмена у матери / Р. В. Капустин, О. Н. Аржанова, С. А. Сельков [и др.] // Молекулярная медицина. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 14–23.

82. Роль адипокинов и генов-регуляторов адипокинов в эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с избыточной массой тела / Н. В. Долгушина, Н. В. Десяткова, А. Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 2. – С. 71–78.

83. Роль алиментарных факторов и ожирения у беременных женщин в развитии акушерской и перинатальной патологии / Н. Б. Чабанова, С. И. Матаев, Т. Н. Василькова [и др.] // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86, № 4. – С. 6–21.

84. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением / Н. Б. Чабанова, С. И. Матаев, Т. Н. Василькова, Т. П. Шевлюкова // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 10. – С. 12–18.

85. Серов, В. Н. Ожирение и репродуктивное здоровье / В. Н. Серов, Н. И. Кан // Проблемы репродукции. – 2004. – № 3. – С. 16–20.
86. Серов, В. Н. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности / В. Н. Серов, В. Л. Тютюнник, О. И. Михайлова // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 18 (4). – С. 157–162.
87. Сравнительная иммуногистохимическая оценка фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов в ворсинах плаценты при гестационном и сахарном диабете 1-го типа / А. И. Щеголев, Е. А. Дубова, К. А. Павлов [и др.] // Архив патологии. – 2013. – № 75 (5). – С. 13–18.
88. Сухих, Г. Т. На пути к Европейскому консенсусу по гестационному сахарному диабету: Рациональное руководство по обследованию, лечению и уходу / Г. Т. Сухих, М. Ход // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 4. – С. 5–12.
89. Тагиева, Ф. А. Влияние ожирения на риск развития осложнений беременности / Ф. А. Тагиева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2019. – Т. 156, № 1. – С. 30–33.
90. Терехина, Н. А. Влияние ожирения на содержание витамина D в сыворотке крови беременных / Н. А. Терехина, М. М. Падруль, Е. Л. Макарова // Медицинский алфавит. – 2017. – № 2 (21). – С. 37–39.
91. Течение беременности и родов, перинатальные исходы у женщин с ожирением / А. М. Баймусаева, Н. М. Демеева, С. Серікқызы, А. К. Хасенова // Научный аспект. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 940–947.
92. Тимохина, Е. В. Синдром задержки роста плода: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика : специальность 14.01.01. «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Тимохина Елена Владимировна ; Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова. – Москва, 2012. – 46 с. : ил. – Библиогр.: с. 46-48. – Место защиты : Первый Московский гос. мед. ун-т им. И. М. Сеченова. – Текст : непосредственный.
93. Ультраструктурные модификации эндотелия при плацентарной

недостаточности и микроангиопатиях / С. В. Айдагулова, Т. М. Жорник, Д. Л. Непомнящих [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – № 147 (5). – С. 583.

94. Факторы кардиометаболического риска у женщин с анамнезом артериальной гипертензии во время беременности / О. А. Тарасова, В. С. Чулков, С. П. Сеницын [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 97–104.

95. Факторы риска и математическая модель осложненного течения беременности на основании интегративного анализа / Л. А. Агаркова, И. Ю. Бухарина, Н. Г. Белова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 6–15.

96. Фослер, А. С. Влияние ожирения на родовой акт / А. С. Фослер // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 158.

97. Фролова, Е. Р. Частота ожирения среди беременных / Е. Р. Фролова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – № 5. – С. 48–50.

98. Хромылев, А. В. Ожирение, метаболический синдром и тромбофилия / А. В. Хромылев, А. Д. Макацария // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 10. – С. 27–33.

99. Чабанова, Н. Б. Профиль адипоцитокинов у беременных в зависимости от массы и характера распределения жировой ткани / Н. Б. Чабанова, Т. Н. Василькова // Цитокины и воспаление. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 28–33.

100. Чухарева, Н. А. Особенности течения беременности у женщин с ожирением / Н. А. Чухарева, Н. К. Рунихина, Е. Н. Дудинская // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 2. – С. 9–13.

101. Шабалов, Н. П. Неонатология : Учебное пособие / Н. П. Шабалов. – Москва : МЕДпрессинформ, 2004. – 608 с.

102. Шестопалов, А. В. Показатели инсулинорезистентности и уровень адипокинов у женщин при физиологической беременности, родоразрешенных

оперативным путем / А. В. Шестопалов, Ю. А. Мирошниченко, А. Н. Рымашевский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 4. – С. 141–145.

103. Юренева, С. В. Диагностические возможности антропометрических показателей для оценки ожирения у женщин в период менопаузального перехода / С. В. Юренева, В. И. Комедина, С. Ю. Кузнецов // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 2. – С. 72–79.

104. Якимова, А. В. Морфологические изменения плаценты человека при туберкулезе легких / А. В. Якимова, В. А. Шкурупий, И. О. Маринкин // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2014. – № 34 (2). – С. 34–38.

105. A transient placental source of serotonin for the fetal forebrain / A. Bonnin, N. Goeden, K. Chen [et al.] // Nature. – 2011. – Vol. 472, № 7343. – P 347–350. DOI: 10.1038/nature09972/

106. Adane, A. Maternal pre-pregnancy obesity and childhood physical and cognitive development of children: a systematic review / A. Adane, G. Mishra, L. Tooth // Int. J. Obes. (Lond). – 2016. – Vol. 40, № 11. – P. 1608–1618. DOI: 10.1038/ijo.2016.140.

107. Adipokines and the female reproductive tract / M. Reverchon, P. Rame, M. Bertoldo, J. Dupont // Int. J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 2014. – P. 232454. DOI: 10.1155/2014/232454.

108. Adiponectin corrects high-fat diet-induced disturbances in muscle metabolomic profile and whole-body glucose homeostasis / Y. Liu, S. Turdi, T. Park [et al.] // Diabetes. – 2013. – Vol. 62, № 3. – P. 743–752. DOI: 10.2337/db12-0687

109. Adiponectin inhibits insulin function in primary trophoblasts by PPAR α -mediated ceramide synthesis / I. L. Aye, X. Gao, S. T. Weintraub [et al.] // Mol. Endocrinol. – 2014. – Vol. 28, № 4. – P. 512–524. DOI: 10.1210/me.2013-1401/

110. Adiponectin Inhibits Nutrient Transporters and Promotes Apoptosis in Human Villous Cytotrophoblasts: Involvement in the Control of Fetal Growth / F. Duval, E. D. Santos, D. Poidatz [et al.] // Biol. Reprod. – 2016. – Vol. 94, № 5. – P. 111. DOI: 10.1095/biolreprod.115.134544.

111. Adiponectin levels are reduced while markers of systemic inflammation and aortic remodelling are increased in intrauterine growth restricted mother-child couple / S. Visentin, A. Lapolla, A. P. Londero [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 401595. DOI: 10.1155/2014/401595.

112. Adipose Tissue-Derived Omentin-1 Function and Regulation / T. Watanabe, K. Watanabe-Kominato, Y. Takahashi [et al.] // *Compr. Physiol.* – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 765–781. DOI: 10.1002/cphy.c160043.

113. Adiposity-related inflammation: effects of pregnancy / P. M. Friis, M. P. Paasche Roland, K. Godang [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2013. – Vol. 21, № 1. – P. 124–130. DOI: 10.1002/oby.20120.

114. Adverse fetal and neonatal outcomes associated with a life-long high fat diet: role of altered development of the placental vasculature / E. K. Hayes, A. Lechowicz, J. J. Petrik [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 3. – P. 33370. DOI: 10.1371/journal.pone.0033370.

115. Apelin Controls Fetal and Neonatal Glucose Homeostasis and Is Altered by Maternal Undernutrition / S. Mayeur, J. S. Watzet, M. A. Lukaszewski [et al.] // *Diabetes*. – 2016. – Vol. 65, № 3. – P. 554–560. DOI: 10.2337/db15-0228.

116. Apelin in Normal Pregnancy and Pregnancies Complicated by Placental Insufficiency / T. van Mieghem, A. Doherty, D. Baczyk [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2016. – Vol. 23, № 8. – P. 1037–1043. DOI: 10.1177/1933719116630422.

117. Association of Genetic Variants Related to Gluteofemoral vs Abdominal Fat Distribution With Type 2 Diabetes, Coronary Disease, and Cardiovascular Risk Factors / L. A. Lotta, L. B. L. Wittemans, V. Zuber [et al.] // *Jama*. – 2018. – Vol. 320 (24). – P. 2553–63. DOI: 10.1001/jama.2018.19329.

118. Association of maternal body mass index, excessive weight gain, and gestational diabetes mellitus with large-for-gestational-age births / S. Y. Kim, A. J. Sharma, W. Sappenfield [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2014. – T. 123, № 4. – P. 737–44. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000177.

119. Aviram, A. Maternal obesity: implications for pregnancy outcome and long-term risks-a link to maternal nutrition / A. Aviram, M. Hod, Y. Yogev // *Int. J.*

Gynaecol. Obstet. – 2011. – Vol. 115 (1). – P. 6–10. DOI: 10.1016/S0020-7292(11)60004-0/

120. Avtandilov, G. G. Medical morphometry / G. G. Avtandilov. – Moscow : Meditsina, 1990. – 384 p.

121. Aye, I. L. TNF-alpha stimulates System A amino acid transport in primary human trophoblast cells mediated by p38 MAPK signaling / I. L. Aye., T. Jansson, T. L. Powell // *Physiol. Rep.* – 2015. – Vol. 3, № 10. – P. 129. DOI: 10.14814/phy2.12594.

122. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses / H. Ashrafian, T. Toma, S. Rowland [et al.] // *Obes. Surg.* – 2015. – Vol. 25, № 7. – P. 1239–1250. DOI: 10.1007/s11695-014-1533-2.

123. Bell, J. A. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta- analysis of prospective cohort studies / J. A. Bell, M. Kivimaki, M. Hamer // *Obesity reviews.* – 2014. – Vol. 15 (6). – P. 504–515. DOI: 10.1111/obr.12157.

124. Biologic Responses to Weight Loss and Weight Regain: Report From an American Diabetes Association Research Symposium / R. L. Leibel, R. J. Seeley, T. Darsow [et al.] // *Diabetes.* – 2015. – Vol. 64, № 7. – P. 2299–2309. DOI: 10.2337/db15-0004.

125. Bloxam, D. L. Energy metabolism and glycolysis in the human placenta during ischaemia and in normal labour / D. L. Bloxam, P. M. Bobinski // *Placenta.* – 1984. – Vol. 5, № 5. – P. 381–94. DOI: 10.1016/s0143-4004(84)80018-1.

126. Bolton, J. L. Developmental programming of brain and behavior by perinatal diet: focus on inflammatory mechanisms / J. L. Bolton, S. D. Bilbo // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2014. – Vol. 16, № 3. – P. 307–320. DOI: 10.31887/DCNS.2014.16.3/jbolton.

127. Boriboonhirunsarn, D. Emergency cesarean section rate between women with gestational diabetes and normal pregnant women / D. Boriboonhirunsarn, R. Waiyanikorn // *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2016. – № 55.

– S. 64–67. DOI: 10.1016/j.tjog.2015.08.024.

128. Bouret, S. G. Nutritional programming of hypothalamic development: critical periods and windows of opportunity / S. G. Bouret // *Int. J. Obes. Suppl.* – 2012. – Vol. 2, № 2. – P. 19–24. DOI: 10.1038/ijosup.2012.17/

129. Brown A.S., Derkits E.J. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies / A. S. Brown, E. J. Derkits // *Am. J. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 167, № 3. – P. 261–280. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09030361.

130. Carobbio, S. Adipose Tissue Function and Expandability as Determinants of Lipotoxicity and the Metabolic Syndrome / S. Carobbio, V. Pellegrinelli, A. Vidal-Puig // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 960. – P. 161–196. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_7.

131. Catalano, P. M. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child / P. M. Catalano, K. Shankar // *BMJ.* – 2017. – Vol. 356. – P. 1. DOI: 10.1136/bmj.j1.

132. Chae, S. Ah. Prenatal exercise in fetal development: a placental perspective / S. A. Chae, J. S. Son, M. Du // *FEBS J.* – 2021. – Vol. 10. – P. 1111. DOI: 10.1111/febs.16173.

133. Chang, P. Obesity and GERD / P. Chang, F. Friedenberg // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 43, № 1. – P. 161–173. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.11.009

134. Changes in serum adipocyte fatty acid-binding protein in women with gestational diabetes mellitus and normal pregnant women during mid- and late pregnancy / Y. Zhang, H. H. Zhang, J. H. Lu [et al.] // *J. Diabetes Investig.* – 2016. – Vol. 7, № 5. – P. 797–804. DOI: 10.1111/jdi.12484.

135. Child intellectual development in relation to cytokine levels in umbilical cord blood / O. S. von Ehrenstein, G. I. Neta, W. Andrews [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 175, № 11. – P. 1191–1199. DOI: 10.1093/aje/kwr393.

136. Chooi, Y. P. The epidemiology of obesity / Y. P. Chooi, P. Ding, F. Magkos // *Metabolism.* – 2019. – Vol. 92. – P. 6–10. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.

137. Christian, L. M. Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum: effects of maternal body mass index / L. M. Christian, K. Porter // *Cytokine*. – 2014. – Vol. 70, № 2. – P. 134–140. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.06.018.

138. Cinti, S. Adipose Organ Development and Remodeling / S. Cinti // *Compr. Physiol.* – 2018. – Vol. 8, № 4. – P. 1357–1431. DOI: 10.1002/cphy.c170042.

139. Combined elevated midpregnancy tumor necrosis factor alpha and hyperlipidemia in pregnancies resulting in early preterm birth Jelliffe- L.L.Pawlowski, K.K.Ryckman, B.Bedell [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 211, № 2. – P. 141–149. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.02.019.

140. Complications of cesarean delivery in the massively obese parturient / M. P. Alanis, M. S. Villers, T. L. Law [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203, № 3. – P. 271–278. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.049.

141. Coordinated expression of TNFalpha- and VEGF-mediated signaling components by placental macrophages in early and late pregnancy / O. V. Pavlov, D. A. Niauri, A. V. Selutin, S. A. Selkov // *Placenta*. – 2016. – Vol. 42. – P. 28–36. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.04.008.

142. Could alterations in maternal plasma visfatin concentration participate in the phenotype definition of preeclampsia and SGA? / S. Mazaki-Tovi, R. Romero, S. K. Kim [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2010. – Vol. 23, № 8. – P. 857–868. DOI: 10.3109/14767050903301017.

143. Decreased mitochondrial fatty acid oxidation in placentas from women with preeclampsia / J. L. Bartha, F. Visiedo, A. Fernandez-Deudero [et al.] // *Placenta*. – 2012. – Vol. 33, № 2. – P. 132–134. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.11.027.

144. Desoye, G. The feto-placental dialogue and diabetes / G. Desoye, M. van Poppel // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – Vol. 29, № 1. – P. 15–23. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.05.012

145. Development of Early Adiposity in Infants of Mothers With Gestational Diabetes Mellitus / K. M. Logan, R. J. Emsley, S. Jeffries [et al.] // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39, № 6. – P. 1045–1051. DOI: 10.2337/dc16-0030.

146. Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation / S. Brummelte, E. Mc Glanaghy, A. Bonnin, T. F. Oberlander // *Neuroscience*. – 2017. – Vol. 342. – P. 212–231. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.037.

147. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction / I. P. Crocker, S. Cooper, S. C. Ong, P. N. Baker // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 162, № 2. – P. 637–643. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63857-6

148. Differential regulation of visfatin and adiponectin in pregnancies with normal and abnormal placental function / M. Fasshauer, M. Bluher, M. Stumvoll [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2007. – Vol. 66, № 3. – P. 434–439. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02751.x.

149. Downregulation of apelin in the human placental chorionic villi from preeclamptic pregnancies / L. M. Yamaleyeva, M. P. Chappell, K. B. Brosnihan [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 309, № 10. – P. 852–860. DOI: 10.1152/ajpendo.00272.2015.

150. Early pregnancy maternal and fetal angiogenic factors and fetal and childhood growth: the Generation R Study / N. E. Bergen, M. I. Bouwland-Both, R. P. Steegers-Theunissen [et al.] // *Hum Reprod.* – 2015. – Vol. 30, № 6. – P. 1302–1313. DOI: 10.1093/humrep/dev070.

151. Effects of prenatal maternal stress on serotonin and fetal development J. St-Pierre, L. Laurent, S. King, C. Vaillancourt // *Placenta*. – 2016. – Vol. 48 (1). – P. 66–71. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.11.013.

152. Emerging Technologies and their Applications in Lipid Compartment Measurement / S. B. Heymsfield, H. H. Hu, W. Shen, O. Carmichael // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 26, № 12. – P. 688–698. DOI: 10.1016/j.tem.2015.10.003.

153. Engin, A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome / A. Engin // *Ad. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 960. – P. 1–17.

DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_1.

154. Expression of factors involved in the regulation of angiogenesis in the full-term human placenta: Effects of in vitro fertilization / C. Li, Y. Zhang, L. Tang [et al.] // Reproductive Biology. – 2016. – Vol. 16, № 2. – P. 104–112. DOI: 10.1016/j.repbio.2016.02.003.

155. Fatty acid binding protein 4 regulates intracellular lipid accumulation in human trophoblasts / P. M. Scifres, B. Chen, D. M. Nelson Y. Sadovsky // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1083–1091. DOI: 10.1210/jc.2010-2084.

156. Fetus of obese mothers develop insulin resistance in utero / P. M. Catalano, L. P. Presley, J. Minium, S. Hauguel-de Mouzon // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 1076–1080. DOI: 10.2337/dc08-2077.

157. First trimester trophoblast and placental bed vascular volume measurements in IVF or IVF/ICSI pregnancies / M. S. Rifouna, A. D. Reus, A. H. Koning [et al.] // Human Reproduction. – 2014. – Vol. 29 (12). – P. 2644–2649. DOI: 10.1093/humrep/deu273.

158. Fontana, L. Promoting Health and Longevity through Diet: From Model Organisms to Humans // L. Fontana, L. Partridge // Cell. – 2015. – Vol. 161. – P. 106–118. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.020.

159. From Placenta to Polycystic Ovarian Syndrome: The Role of Adipokines / P. Sartori, P. Lazzeroni, S. Merli [et al.] // Mediators Inflamm. – 2016. – Vol. 2016. – P. 4981916. DOI: 10.1155/2016/4981916.

160. Functional state of the fetoplacental complex in pregnant women with obesity and metabolic syndrome / N. I. Kan, T. A. Fedorina, D. R. Nikolaeva-Ball, L. N. Vanina // Ulyanovsk medical and biological journal. – 2017. – № 3. – P. 72–82.

161. Gender specificity of body adiposity and circulating adiponectin, visfatin, insulin, and insulin growth factor-I at term birth: relation to prenatal growth / L. Ibanez, G. Sebastiani, A. Lopez-Bermejo [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, № 7. – P. 2774–2778. DOI: 10.1210/jc.2008-0526.

162. Global Changes in Food Supply and the Obesity Epidemic / E. H. Zobel,

T. W. Hansen, P. Rossing, B. J. von Scholten // *Curr. Obes. Rep.* – 2016. – Vol. 5, № 4. – P. 449–455. DOI: 10.1007/s13679-016-0233-8.

163. Grant, R. W. Adipose tissue as an immunological organ / R. W. Grant, V. D. Dixit // *Obesity* (Silver Spring). – 2015. – Vol. 23, № 3. – P. 512–518. DOI: 10.1002/oby.21003.

164. Growth restriction, leptin, and the programming of adult behavior in mice / L. R. Meyer, V. Zhu, A. Miller, R. D. Roghair // *Behav Brain Res.* – 2014. – Vol. 275. – P. 131–5. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.08.054.

165. Hill, M. G. Shoulder dystocia: prediction and management / M. G. Hill, W. R. Cohen // *Womens Health* (Lond). – 2016. – Vol. 12 (2). – P. 251–61. DOI: 10.2217/whe.15.103.

166. Holton, S. Weight management during pregnancy: a qualitative study of women's and care providers' experiences and perspectives / S. Holton, C. East, J. Fisher // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 351. DOI: 10.1186/s12884-017-1538-7.

167. Hopker, W. W. Placental insufficiency. In histomorfologic diagnosis and classification currents topics in pathology / W. W. Hopker, B. Ohlendorf // Berlin – 1979. – Vol. 66. – P. 57–81.

168. Hruby, A. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture / A. Hruby, F. B. Hu // *Pharmacoeconomics.* – 2015. – Vol. 33, № 7. – P. 673–689. DOI: 10.1007/s40273-014-0243-x.

169. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia / B. E. Metzger, B. Persson, L. P. Lowe [et al.] // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 126, № 6. – P. 1545–1552. DOI: 10.1056/NEJMoa0707943.

170. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of interleukin 6 / G. Gadonski, B. B. LaMarca, E. Sullivan [et al.] // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 48, № 4. – P. 711–716. DOI: 10.1161/01.HYP.0000238442.33463.94.

171. Hypoxia regulates the expression of fatty acid-binding proteins in primary term human trophoblasts / T. Biron-Shental, W. T. Schaiff, P. K. Ratajczak [et al.] //

Am J Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 197, № 5. – P. 1–6.
DOI: 10.1016/j.ajog.2007.03.066.

172. Impaired mitochondrial function in human placenta with increased maternal adiposity / J. Mele, S. Muralimanoharan, A. Maloyan, L. Myatt // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 307, № 5. – P. 419–425.
DOI: 10.1152/ajpendo.00025.2014.

173. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin / H. Waki, T. Yamauchi, J. Kamon [et al.] // J Biol Chem. – 2003. – Vol. 278 (41). – P. 40352–40363. DOI: 10.1074/jbc.M300365200.

174. In Vitro Evidence of Anti-Inflammatory and Anti-Obesity Effects of Medium-Chain Fatty Acid-Diacylglycerols / S. Yu, J. H. Choi, H. J. Kim [et al.] // J Microbiol Biotechnol. – 2017. – Vol. 27, № 9. – P. 1617–1627.
DOI: 10.4014/jmb.1703.03071.

175. Increased glucose and placental GLUT-1 in large infants of obese nondiabetic mothers / O. Acosta, V. I. Ramirez, S. Lager [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 212, № 2. – P. 227–314. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.08.009.

176. Increased ubiquitination and reduced plasma membrane trafficking of placental amino acid transporter SNAT-2 in human IUGR / Y. Y. Chen, F. J. Rosario, M. A. Shehab [et al.] // Clin. Sci. (Lond). – 2015. – Vol. 129, № 12. – P. 1131–1141.
DOI: 10.1042/CS20150511.

177. Increasing maternal body mass index is associated with systemic inflammation in the mother and the activation of distinct placental inflammatory pathways / I. L. Aye, S. Lager, V. I. Ramirez [et al.] // Biol. Reprod. – 2014. – Vol. 90, № 6. – P. 129. DOI: 10.1095/biolreprod.113.116186.

178. Intrauterine growth retardation and fetal cardiac function / F. M. Severi, G. Rizzo, C. Bocchi [et al.] // Fetal Diag Ther. – 2000. – Vol. 15 (1). – P. 8–19.
DOI: 10.1159/000020969.

179. Jain, M. Doppler cerebroplacental ratio for the prediction of adverse perinatal outcome / M. Jain, T. Farooq, R. C. Shukla // Int J Gynaecol Obstet. – 2004.

– Vol. 86 (3). – P. 384–385. DOI: 10.1016/j.ijgo.2004.03.007.

180. Jauniaux, E. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy // E. Jauniaux, G. J. Burton // *Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. – 2016. – Vol. 45 (8). – P. 775–785. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.02.012.

181. Jones, H. N. Full-length adiponectin attenuates insulin signaling and inhibits insulin-stimulated amino Acid transport in human primary trophoblast cells / H. N. Jones, T. Jansson, T. L. Powell // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59, № 5. – P. 1161–1170. DOI: 10.2337/db09-0824.

182. Kang, S. Nuclear Mechanisms of Insulin Resistance / S. Kang, L. T. Tsai, E. D. Rosen // *Trends Cell Biol.* – 2016. – Vol. 26, № 5. – P. 341–351. DOI: 10.1016/j.tcb.2016.01.002.

183. Kaur, J. A comprehensive review on metabolic syndrome / J. Kaur // *Cardiol. Res. Pract.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 943162. DOI: 10.1155/2014/943162.

184. Kim D.W., Glendining K.A., Grattan D.R. et al. Maternal obesity leads to increased proliferation and numbers of astrocytes in the developing fetal and neonatal mouse hypothalamus / D. W. Kim, K. A. Glendining, D. R. Grattan, C. L. Jasoni // *Int J Dev Neurosci.* – 2016. – Vol. 53. – P. 18–25. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2016.06.005.

185. Kramer, C. K. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis / C. K. Kramer, B. Zinman, R. Retnakaran // *Annals of internal medicine*. – 2013. – Vol. 159 (11). – P. 758–769. DOI: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008.

186. Krieger, Y. Surgical site infection following cesarean deliveries: trends and risk factors / Y. Krieger, A. Walfisch, E. Sheiner // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 30, № 1. – P. 8–12.

187. Krishna, U. Placental insufficiency and fetal growth restriction / U. Krishna, S. Bhalerao // *J. Obstet. Gynaecol. India*. – 2011. – Vol. 61 (5). – P. 505–511. DOI: 10.1007/s13224-011-0092-x

188. Langley-Evans, S. C. Early life programming of health and disease: the long-term consequences of obesity in pregnancy: a narrative review / S. C. Langley-Evans. – DOI: 10.1111/jhn.13023.– Text : electronic // *J. Hum. Nutr. Diet.* – 2022.

– URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jhn.13023> (date of the application : 21.02.2020).

189. Large Reduction in Adiponectin During Pregnancy Is Associated With Large-for-Gestational-Age Newborns / T. Lekva, M. C. P. Roland, A. E. Michelsen [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2017. – Vol. 102 (7). – P. 2552–2559. DOI: 10.1210/jc.2017-00289.

190. Lecarpentier, E. Angiogenic balance (sFlt-1/PlGF) and preeclampsia / E. Lecarpentier, V. Tsatsaris // *Ann. Endocrinol. (Paris).* – 2016. – Vol. 77, № 2. – P. 97–100. DOI: 10.1016/j.ando.2016.04.007.

191. Leptin affects system A amino acid transport activity in the human placenta: evidence for STAT3 dependent mechanisms / F. von Versen-Hoynck, A. Rajakumar, M. S. Parrott, R. W. Powers // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 361–367. DOI: 10.1016/j.placenta.2009.01.004.

192. Leptin and the brain: influences on brain development, cognitive functioning and psychiatric disorders / O. M. Farr, M. A. Tsoukas, P. S. Mantzoros // *Metabolism.* – 2015. – Vol. 64, № 1. – P. 114–130. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.07.004.

193. Leptin in pregnancy and development: a contributor to adulthood disease? / J. F. Briffa, A. J. McAinch, T. Romano [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 308, № 5. – P. 335–350. DOI: 10.1152/ajpendo.00312.2014.

194. Leptin: a potential marker of placental insufficiency / J. Lepercq, M. Guerre-Millo, J. Andre [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2003. – Vol. 55, № 3. – P. 151–155. DOI: 10.1159/000071529.

195. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans / D. Friebe, M. Neef, J. Kratzsch [et al.] // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54, № 5. – P. 1200–1211. DOI: 10.1007/s00125-010-2042-z.

196. Lewis, R. M. New perspectives on placental fatty acid transfer / R. M. Lewis, P. E. Childs, P. P. Calder // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* – 2018. – Vol. 138. – P. 24–29. DOI: 10.1016/j.plefa.2018.10.001.

197. Lewis, R. M. Placental fatty acid transfer / R. M. Lewis, P. Wadsack, G. Desoye // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2018. – Vol. 21, № 2. – P. 78–82. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000443.

198. Lim, P. P. Obesity in pregnancy / P. P. Lim, T. Mahmood // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – Vol. 29, № 3. – P. 309–319. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.10.008.

199. Lindenmeyer, P. P. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-An Evolving View / P. P. Lindenmeyer, A. J. McCullough // *Clin. Liver Dis.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 11–21. DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.003.

200. Longitudinal changes in adipokines and free leptin index during and after pregnancy in women with obesity / U. Andersson-Hall, P. Svedin, H. Svensson [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2020. – Vol. 44 (3). – P. 675–683. DOI: 10.1038/s41366-019-0452-7.

201. Long-term metabolic effects of high birth weight: a critical review of the literature / M. E. Palatianou, Y. V. Simos, S. K. Andronikou, D. N. Kiortsis // *Horm. Metab. Res.* – 2014. – Vol. 46, № 13. – P. 911–920. DOI: 10.1055/s-0034-1395561.

202. Lopomo, A. Epigenetics of Obesity / A. Lopomo, E. Burgio, L. Migliore // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2016. – Vol. 140. – P. 151–184. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2016.02.002.

203. Maternal gestational diabetes and childhood obesity at age 9-11: results of a multinational study / P. Zhao, E. Liu, Y. Qiao [et al.] // *Diabetologia.* – 2016. – Vol. 59, № 11. – P. 2339–2348. DOI: 10.1007/s00125-016-4062-9.

204. Maternal high-fat diet programming of the neuroendocrine system and behavior / E. L. Sullivan, K. M. Riper, R. Lockard, J. C. Valteau // *Horm. Behav.* – 2015. – Vol. 76. – P. 153–161. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2015.04.008.

205. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis / H.Y.Jiang, L.L.Xu, L.Shao [et al.] // *Brain. Behav. Immun.* – 2016. – Vol. 58. – P. 165–172. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.06.005.

206. Maternal Inflammation Disrupts Fetal Neurodevelopment via Increased

Placental Output of Serotonin to the Fetal Brain / N. Goeden, J. Velasquez, K. Arnold [et al.] // J. Neurosci. – 2016. – Vol. 36, № 22. – P. 6041–6049. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2534-15.2016

207. Maternal obesity accelerates fetal pancreatic beta-cell but not alpha-cell development in sheep: prenatal consequences / S. P. Ford, L. Zhang, M. Zhu [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2009. – Vol. 297, № 3. – P. 835–843. DOI: 10.1152/ajpregu.00072.2009.

208. Maternal obesity and contraction strength in the first stage of labor / J. R. Chin, E. Henry, C. M. Holmgren [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2012. – № 207. – P. 129–135. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.06.044.

209. Maternal obesity up-regulates inflammatory signaling pathways and enhances cytokine expression in the mid-gestation sheep placenta / M. J. Zhu, M. Du, P. W. Nathanielsz [et al.] // Placenta. – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 387–391. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.02.002.

210. Maternal obesity, inflammation, and developmental programming S. A. Segovia, M. H. Vickers, P. Gray, C. M. Reynolds // Biomed Res Int. – 2014. – Vol. 2014. – P. 418975. DOI: 10.1155/2014/418975.

211. Maternal serum omentin-1 profile is similar in humans and in the rat animal model / M. F. Garcés, C. E. Ruíz-Linares, S. A. Vallejo // Cytokine. – 2015. – Vol. 75 (1). – P. 136–41. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.06.014.

212. Maternal super-obesity and perinatal outcomes in Australia: a national population-based cohort study / E. A. Sullivan, J. E. Dickinson, G. A. Vaughan [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2015. – Vol. 15. – P. 322. DOI: 10.1186/s12884-015-0693-y.

213. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots / T. Tchkonina, T. Thomou, Y. Zhu [et al.] // Cell Metab. – 2013. – Vol. 17, № 5. – P. 644–656. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.03.008.

214. Meldrum, D. R. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? / D. R. Meldrum, M. A. Morris, J. P. Gambone // Fertil. Steril. – 2017. – Vol. 107, № 4. – P. 833–839. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.104.

215. Meyer, U. Schizophrenia and autism: both shared and disorder-specific pathogenesis via perinatal inflammation? / U. Meyer, J. Feldon, O. Dammann // *Pediatr. Res.* – 2011. – Vol. 69, № 5. – P. 26-33. DOI: 10.1203/PDR.0b013e318212c196.

216. Miehle, K. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia / K. Miehle, H. Stepan, M. Fasshauer // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2012. – Vol. 76, № 1. – P. 2–11. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04234.x.

217. Mission, J. F. Pregnancy risks associated with obesity / J. F. Mission, N. E. Marshall, A. B. Caughey // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 42, № 2. – P. 335–353. DOI: 10.1016/j.ogc.2015.01.008.

218. Modulation of apelin and APJ receptor in normal and preeclampsia-complicated placentas / L. Cobellis, M. De Falco, A. Mastrogiacomo [et al.] // *Histol. Histopathol.* – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 1–8. DOI: 10.14670/HH-22.1.

219. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and beta-cell dysfunction / H. Khodabandehloo, S. Gorgani-Firuzjaee, G. Panahi, R. Meshkani // *Transl. Res.* – 2016. – Vol. 167, № 1. – P. 228–256. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.08.011.

220. Myatt, L. Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta / L. Myatt // *Placenta.* – 2010. – Vol. 31. – P. 66–9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.07.023.

221. Neonatal leptin deficiency reduces frontal cortex volumes and programs adult hyperactivity in mice / B. P. Dexter, K. Rahmouni, T. Cushman [et al.] // *Behav. Brain Res.* – 2014. – Vol. 263. – P. 115–121. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.01.021.

222. Neonatal Treatment with a Pegylated Leptin Antagonist Induces Sexually Dimorphic Effects on Neurones and Glial Cells, and on Markers of Synaptic Plasticity in the Developing Rat Hippocampal Formation / M. Lopez-Gallardo, A. Anton-Fernandez, R. Llorente [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* – 2015. – Vol. 27, № 8. – P. 658–669. DOI: 10.1111/jne.12294.

223. Newborn Adipokines and Birth Outcomes / E. H. Yeung, A. P. McLain, N. Anderson [et al.] // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2015. – Vol. 29, № 4.

– P. 317–25. DOI: 10.1111/ppe.12203.

224. NIH working group report-using genomic information to guide weight management: From universal to precision treatment / M. S. Bray, R. J. Loos, J. M. McCaffery [et al.] // *Obesity* (Silver Spring). – 2016. – Vol. 24, № 1. – P. 14–22. DOI: 10.1002/oby.21381.

225. Nuttall, F. Q. Body mass index: Obesity, BMI, and health: A critical review / F. Q. Nuttall // *Nutr Today*. – 2015. – Vol. 50. – P. 117–28. DOI: 10.1097/NT.0000000000000092.

226. Obesity and associated factors in youth with an autism spectrum disorder / J. Granich, A. Lin, A. Hunt [et al.] // *Autism*. – 2016. – Vol. 20, № 8. – P. 916–926. DOI: 10.1177/1362361315616345.

227. Obesity and osteoarthritis / K. Kulkarni, T. Karssiens, V. Kumar H. Pandit // *Maturitas*. – 2016. – Vol. 89. – P. 22–38. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.04.006.

228. Obesity in Childhood and Adolescence, Genetic Factors / M. Kostovski, V. Tasic, N. Laban [et al.] // *Pril. (Makedon Akad. Nauk Umet. Odd Med Nauki)*. – 2017. – Vol. 38, № 3. – P. 121–133. DOI: 10.2478/prilozi-2018-0013.

229. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins / J. E. Hall, A. A. da Silva, J. M. do Carmo [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 23. – P. 17271–17276. DOI: 10.1074/jbc.R110.113175.

230. Obesity-related hypoferrremia is not explained by differences in reported intake of heme and nonheme iron or intake of dietary factors that can affect iron absorption / C. M. Menzie, L. B. Yanoff, B. I. Oenking [et al.] // *J Am Diet Assoc.* – 2008. – Vol. 108. – P. 145–148. DOI: 10.1016/j.jada.2007.10.034.

231. Offspring birth weight and maternal fasting lipids in women screened for gestational diabetes mellitus (GDM) / K. Whyte, H. Kelly, V. O'Dwyer [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 170, № 1. – P. 67–70. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.04.015.

232. Ogilvie, R. P. The epidemiology of sleep and obesity / R. P. Ogilvie, S. R. Patel // *Sleep Health*. – 2017. – Vol. 3, № 5. – P. 383–388. DOI: 10.1016/j.sleh.2017.07.013.

233. Omentin-1 in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis / X. Pan, A. C. Kaminga, S. W. Wen [et al.] // PLoS ONE. –2019. – Vol. 14 (12). – P. 0226292. DOI: 10.1371/journal.pone.0226292.

234. Omentin-1 is decreased in maternal plasma, placenta and adipose tissue of women with pre-existing obesity / G. Barker, R. Lim, H. M. Georgiou, M. Lappas // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. e42943. DOI: 10.1371/journal.pone.0042943.

235. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations / A. Qasim, M. Turcotte, R. J. de Souza // *Obes. Rev.* – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 121–149. DOI: 10.1111/obr.12625.

236. Oxidative damage diminishes mitochondrial DNA polymerase replication fidelity / A. P. Anderson, X. Luo, W. Russell, Y. W. Yin // *Nucleic Acids Res.* – 2020. – Vol. 48 (2). – P. 817–829. DOI: 10.1093/nar/gkz1018.

237. Oxidative DNA damage stalls the human mitochondrial replisome / G. Stojkovic, A. V. Makarova, P. H. Wanrooij [et al.] // *Sci. Rep.* –2016. – Vol. 6. – P. 28942. DOI: 10.1038/srep28942.

238. Pan, H. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity / H. Pan, J. Guo, Z. Su // *Physiol Behav.* – 2014. – Vol. 130. – P. 157–169. DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.04.003.

239. Pantham, P. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus / P. Pantham, I. L. Aye, T. L. Powell // *Placenta.* – 2015. – Vol. 36, № 7. – P. 709–715. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.04.006.

240. Pellegrinelli, V. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues / V. Pellegrinelli, S. Carobbio, A. Vidal-Puig // *Diabetologia.* – 2016. – № 59 (6). – P. 1075–88. DOI: 10.1007/s00125-016-3933-4.

241. Perceptions of risk and influences of choice in pregnant women with obesity. An evidence synthesis of qualitative research. / S. Relph, M. Ong, M. C. Vieira [et al.] // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 15 (1). – P. 0227325. DOI: 10.1371/journal.pone.0227325.

242. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction /

A. Malamitsi-Puchner, D. D. Briana, M. Boutsikou [et al.] // *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 119, № 6. – P. 1314–1318. DOI: 10.1542/peds.2006-2589.

243. Perinatal inflammation: a common factor in the early origins of cardiovascular disease? / M. U. Nguyen, M. J. Wallace, S. Pepe [et al.] // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2015. – Vol. 129, № 8. – P. 769–784. DOI: 10.1042/CS20150045.

244. Placenta: phenotypic and epigenetic modifications induced by Assisted Reproductive Technologies throughout pregnancy / C. Choux, V. Carmignac, C. Bruno [et al.] // *Clinical Epigenetics*. – 2015. – Vol. 7 (1). – P. 87 – 107. DOI: 10.1186/s13148-015-0120-2.

245. Placental adaptive changes to protect function and decrease oxidative damage in metabolically healthy maternal obesity / C. Santos-Rosendo, F. Bugatto, A. González-Domínguez [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. – Vol. 9 (9). – P. 794. DOI: 10.3390/antiox9090794.

246. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction / F. Crispi, C. Dominguez, E. Llorba [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2006. – № 195 (1). – P. 201–207. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.01.014.

247. Placental secretion of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist in preeclampsia: effect of magnesium sulfate / A. Amash, G. Holcberg, O. Sapir, M. Huleihel // *J. Interferon. Cytokine Res.* – 2012. – Vol. 32, № 9. – P. 432–441. DOI: 10.1089/jir.2012.0013.

248. Placental volume, vasculature and calcification in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction / M. P. Moran, P. Mulcahy, G. Zombori [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 195. – P. 12–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.07.023.

249. PlGF in a clinical setting of pregnancies at risk of preeclampsia and/or intrauterine growth restriction / I. Cetin, M. I. Mazzocco, V. Giardini [et al.] // *J. Matern. Fetal . Neonatal. Med.* – 2017. – Vol. 30, № 2. – P. 144–149.

250. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue / Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei [et al.] // *Nature*. – 1994. – Vol. 372, № 6505.

– P. 425–432. DOI: 10.1038/372425a0.

251. Pregravid obesity associates with increased maternal endotoxemia and metabolic inflammation / S. Basu, M. Haghiac, P. Surace [et al.] // *Obesity* (Silver Spring). – 2011. – Vol. 19, № 3. – P. 476–482. DOI: 10.1038/oby.2010.215.

252. Prevalence of obesity among adults: United States, 2011-2012 / P. L. Ogden, M. D. Carroll, B. K. Kit, K. M. Flegal // *NCHS Data Brief*. – 2013. – Vol. 131. – P. 1–8.

253. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010 / K. M. Flegal, M. D. Carroll, B. K. Kit [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 307, № 5. – P. 491–497. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02751.x.

254. Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease / S. J. van Dijk, R. L. Tellam, J. L. Morrison [et al.] // *Clin. Epigenetics*. – 2015. – Vol. 3, № 7. – P. 66. DOI: 10.1186/s13148-015-0101-5.

255. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity / M. Pigeyre, F. T. Yazdi, Y. Kaur, D. Meyre // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2016. – Vol. 130, № 12. – P. 943–986. DOI: 10.1042/CS20160136.

256. Regulation of amino acid transporter trafficking by mTORC1 in primary human trophoblast cells is mediated by the ubiquitin ligase Nedd4-2 / F. J. Rosario, K. G. Dimasuay, Y. Kanai [et al.] // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2016. – Vol. 130, № 7. – P. 499–512. DOI: 10.1042/CS20150554.

257. Relationship of adiponectin and resistin levels in umbilical serum, maternal serum and placenta with neonatal birth weight / J. Wang, L. X. Shang, X. Dong [et al.] // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2010. – Vol. 50, № 5. – P. 432–438. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2010.01184.x.

258. Relationships between serum adipocyte hormones (adiponectin, leptin, resistin), bone mineral density and bone metabolic markers in osteoporosis patients / J. Mohiti-Ardekani, H. Soleymani-Salehabadi, M. B. Owlia, A. Mohiti // *J. Bone Miner Metab.* – 2014. – Vol. 32, № 4. – P. 400–404. DOI: 10.1007/s00774-013-0511-4.

259. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor

4 / A. Tarkowski, J. Bjersing, A. Shestakov, M. I. Bokarewa // J. Cell Mol. Med. – 2010. – Vol. 14, № 6B. – P. 1419–1431. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00899.x.

260. Resolvins' obesity-driven deficiency: The implications for maternal-fetal health / A. Bosco, A. Dessì, C. Zanza [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14 (8). – P. 1662. DOI: 10.3390/nu14081662.

261. Ribatti, D. The crucial role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in angiogenesis: a historical review / D. Ribatti // *Brit. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 128. – P. 303–309. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05291.x.

262. Ruan, H. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues / H. Ruan, L. Q. Dong // *J. Mol. Cell Biol.* – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. 101–109. DOI: 10.1093/jmcb/mjw014.

263. Saturated fatty acids enhance TLR4 immune pathways in human trophoblasts / X. Yang, M. Haghiac, P. Glazebrook [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 2152–2159. DOI: 10.1093/humrep/dev173.

264. Spontaneous Labor Onset and Outcomes in Obese Women at Term / A. I. Frolova, J. J. Wang, S. N. Conner [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2018. – Vol. 35, № 1. – P. 59–64. DOI: 10.1055/s-0037-1605574.

265. Spradley, F. T. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms / F. T. Spradley, A. P. Palei, J. P. Granger // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2015. – Vol. 309, № 11. – P. 1326–1343. DOI: 10.1152/ajpregu.00178.2015.

266. Stang, J. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Obesity, Reproduction, and Pregnancy Outcomes / J. Stang, L. G. Huffman // *J. Acad. Nutr. Diet.* – 2016. – Vol. 116, № 4. – P. 677–691. DOI: 10.1016/j.jand.2016.01.008.

267. Steculorum, S. M. Maternal diabetes compromises the organization of hypothalamic feeding circuits and impairs leptin sensitivity in offspring / S. M. Steculorum, S. G. Bouret // *Endocrinology*. – 2011. – Vol. 152, № 11. – P. 4171–4179. DOI: 10.1210/en.2011-1279.

268. Stefania, P. Association between omentin-1 and indices of glucose metabolism in early pregnancy: a pilot study / P. Stefania, B. Gelaye, M. A. Williams //

Arch Gynecol Obstet. – 2021. – Vol. 305 (3). – P. 589–596. DOI: 10.1007/s00404-021-06197-2.

269. St-Onge, M. P. Sleep-obesity relation: underlying mechanisms and consequences for treatment / M. P. St-Onge // *Obes. Rev.* – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 34–39. DOI: 10.1111/obr.12499.

270. Surgical site infection following cesarean section in a general hospital in Kuwait: trends and risk factors / W. Alfouzan, M. Al Fadhli., N. Abdo [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2019. – Vol. 147. – P. 287. DOI: 10.1017/S0950268819001675.

271. Taravati, A. Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia / A. Taravati, F. Tohidi // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 57, № 6. – P. 779–790. DOI: 10.1016/j.tjog.2018.10.002.

272. Tereshchenko, I. Adiponectin in health and disease / I. Tereshchenko, Y. Kamenskikh, A. Suslina // *Ter Arkh.* – 2016. – Vol. 88, № 12. – P. 126–132. DOI: 10.3390/ijms20102519.

273. Tessier, D. R. Role of leptin in pregnancy: consequences of maternal obesity / D. R. Tessier, Z. M. Ferraro, A. Gruslin // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34, № 3. – P. 205–211. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.11.035.

274. The effect of the increasing prevalence of maternal obesity on perinatal morbidity / G. P. Lu, D. J. Rouse, M. DuBard [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 185, № 4. – P. 845–849. DOI: 10.1067/mob.2001.117351.

275. The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin: functional implications / S. Ghosh, A. Singh, B. Aruna et al. // *Gene.* – 2003. – Vol. 305, № 1. – P. 27–34. DOI: 10.1016/s0378-1119(02)01213-1.

276. The interplay between maternal obesity and gestational diabetes mellitus / M. Farren, N. Daly, A. P. O'Higgins [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2015. – Vol. 43, № 3. – P. 311–317. DOI: 10.1515/jpm-2014-0272.

277. The maternal body mass index: a strong association with delivery route / M. A. Kominiarek, P. Vanveldhuisen, J. Hibbard [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203, № 3. – P. 264–271. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.024.

278. The MFMU Cesarean Registry: factors affecting the success of trial of

labor after previous cesarean delivery / M. B. Landon, S. Leindecker, P. Y. Spong [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 193, № 3. – P. 1016–1023. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.05.066.

279. The progressive increase of food waste in America and its environmental impact / K.D.Hall, J. Guo, M. Dore, C. C. Chow // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4, № 11. – P. 7940. DOI: 10.1371/journal.pone.0007940.

280. The Regulation of Fatty Acid Oxidation in Human Preeclampsia / E. K. Shin, H. Y. Kang, H. Yang [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2016. – Vol. 23, № 10. – P. 1422–1433. DOI: 10.1177/1933719116641759.

281. The role for adipose tissue in weight regain after weight loss / P. S. MacLean, J. A. Higgins, E. D. Giles [et al.] // *Obes. ReVol.* – 2015. – Vol. 16 (1). – P. 45–54. DOI: 10.1111/obr.12255.

282. The roles of leptin and adiponectin at the fetal-maternal interface in humans / E. Dos Santos, F. Duval, F. Vialard, M.-N. Dieudonné // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2015. – Vol. 24, № 1. – P. 47–63. DOI: 10.1515/hmbci-2015-0031.

283. TNF-alpha alters the inflammatory secretion profile of human first trimester placenta / M. Siwetz, A. Blaschitz, A. El-Heliebi [et al.] // *Lab. Invest.* – 2016. – Vol. 96, № 4. – P. 428–438. DOI: 10.1038/labinvest.2015.159.

284. Tritos, N. Leptin: its role in obesity and beyond / N. Tritos, C. S. Mantzoros // *Diabetologia.* – 1997. – № 40. – P. 1371–9. DOI: 10.1007/s001250050838.

285. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 35–37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome / R. Akolekar, A. Syngelaki, D. M. Gallo [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 46 (1). – P. 82–92. DOI: 10.1002/uog.14842.

286. Van der Klaauw, A. A. The hunger genes: pathways to obesity / A. A. van der Klaauw, I. S. Farooqi // *Cell.* – 2015. – Vol. 161, № 1. – P. 119–132. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.008.

287. Vascular endothelial growth factor expression in placenta of hypertensive disorder in pregnancy / A. F. Azliana, M. R. Zainul-Rashid, S. F. Chandramaya [et al.]

– Indian J. Pathol. Microbiol. – 2017. – Vol. 60 (4). – P. 515–520. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_376_16.

288. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin / A. Fukuhara, M. Matsuda, M. Nishizawa [et al.] // Science. – 2005. – Vol. 307, № 5708. – P. 426–430. DOI: 10.1126/science.1097243.

289. Wedekind, L. Altered cytokine network in gestational diabetes mellitus affects maternal insulin and placental-fetal development / L. Wedekind, L. Belkacemi // J. Diabetes Complications. – 2016. – Vol. 30, № 7. – P. 1393–1400. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.05.011.

290. Weight loss composition is one-fourth fat-free mass: a critical review and critique of this widely cited rule / S. B. Heymsfield, M. P. Gonzalez, W. Shen [et al.] // Obes. ReVol. – 2014. – Vol. 15, № 4. – P. 310–321. DOI: 10.1111/obr.12143.

291. Why do individuals not lose more weight from an exercise intervention at a defined dose? An energy balance analysis / D. M. Thomas, P. Bouchard, T. Church [et al.] // Obes. ReVol. – 2012. – Vol. 13, № 10. – P. 835–847. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2012.01012.x.

292. Wild, R. Dyslipidemia in Pregnancy / R. Wild, E. A. Weedon, D. Wilson // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2016. – Vol. 45, № 1. – P. 55–63. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.01.002.

293. Wolfe K.B., Rossi R.A., Warshak P.R. The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 205, № 2. – P. 128 e1-7.

294. Yao, R. The effects of maternal obesity on perinatal outcomes among those born small for gestational age / R. Yao, B. Y. Park, A. B. Caughey // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2017. – Vol. 30, № 12. – P. 1417–1422. DOI: 10.1080/14767058.2016.1216098.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн исследования.	С. 44
2.	Рисунок 2 – Схематичное изображение данных кардиотокографии.	С. 50
3.	Рисунок 3 – Характеристика ожирения у родильниц. Индекс массы тела (ИМТ) до беременности: 0 – контрольная группа, 1, 2 и 3-я группы – женщины с ожирением I, II и III степени. Показатели всех групп статистически значимо отличаются от контрольной группы и при попарном сравнении между собой ($p < 0,0001$).	С. 58
4.	Рисунок 4 – Сравнительная характеристика вклада наследственных факторов в формирование ожирения у пациенток исследуемых групп.	С. 59
5.	Рисунок 5 – Сравнительная характеристика семейного положения женщин исследуемых групп.	С. 62
6.	Рисунок 6 – Сравнительная характеристика возраста наступления менструальной функции и начала половой жизни у женщин исследуемых групп.	С. 64
7.	Рисунок 7 – Сравнительная характеристика гинекологических заболеваний у обследуемых групп женщин.	С. 66
8.	Рисунок 8 – Характеристика структуры плацентарной недостаточности у женщин исследуемых групп (в процентном соотношении).	С. 69
9.	Рисунок 9 – Сравнительная характеристика особенностей родоразрешения у женщин исследуемых групп (в процентном соотношении).	С. 73
10.	Рисунок 10 – Сравнительная характеристика массы тела новорожденных.	С. 77

11. Рисунок 11 – Сравнительная характеристика родового травматизма у новорожденных от женщин исследуемых групп (в процентном соотношении). С. 79
12. Рисунок 12 – Сравнительная характеристика плодово-плацентарного коэффициента у женщин исследуемых групп. С. 80
13. Рисунок 13 – Сравнительная характеристика показателя ponderального индекса детей женщин контрольной группы и основных ($\text{кг}/\text{м}^3$). С. 81
14. Рисунок 14 – Сравнительная характеристика данных лабораторных показателей по группам в сравнении с группой контроля. С. 83
15. Рисунок 15 – Содержание адипонектина в крови (на сроке 8–9 нед). 0 – контрольная группа; 1, 2 и 3-я группы – женщины с ожирением I, II и III степени соответственно. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3). С. 85
16. Рисунок 16 – Корреляционный анализ содержания адипонектина в крови (на сроке 8–9 недель) и индекса массы тела (ИМТ) у женщин 2-й и 3-й групп с ожирением II и III степени соответственно. Коэффициент корреляции Спирмена $r_s = -0,46$, $p = 0,0031$, ДИ от $-0,678$ до $-0,171$ С. 86
17. Рисунок 17 – Содержание оментина в крови (на сроке беременности 8–9 недель). 0 – контрольная группа; 1, 2 и 3-я группы – женщины с ожирением I, II и III степени соответственно. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3). С. 88
18. Рисунок 18 – Умеренная отрицательная корреляция между содержанием оментина в крови на 8–9 неделе беременности и индекса массы тела женщин всех четырех групп (ранговый коэффициент корреляции Спирмена $r_s = -0,565$, $p < 0,0001$). С. 89
19. Рисунок 19 – Сравнительная характеристика данных КТГ у женщин исследуемых групп. С. 95

20. Рисунок 20 – Сравнительная характеристика массы плацент исследуемых групп. С. 98
21. Рисунок 21 – Корреляционный анализ между содержанием адипонектина в крови (на сроке 8–9 недель) и объемной плотностью терминальных ворсин плаценты (V_v терминальных ворсин) у женщин исследуемых групп. Коэффициент корреляции Спирмена $r_s = -0,346$, $p = 0,001$ С. 102
22. Рисунок 22 – Корреляционный анализ между содержанием оментина в крови (на сроке 8–9 недель) и объемной плотностью терминальных ворсин плаценты (V_v терминальных ворсин) у женщин исследуемых групп. Коэффициент корреляции Спирмена $r_s = -0,476$, $p < 0,001$ С. 103
23. Рисунок 23 – Полнокровие капилляров ворсин плаценты родильницы с ожирением I степени. Окраска гематоксилином и эозином; ув. $\times 200$ С. 104
24. Рисунок 24 – Отложение масс фибриноида с замуровыванием и дегенерацией ворсин, единичные склерозированные ворсины в плаценте родильницы с ожирением III степени. Окраска гематоксилином и эозином; ув. $\times 200$ раз. С. 105
25. Рисунок 25 – Иммуногистохимическое исследование экспрессии VEGF в плаценте родильниц с ожирением I, II и III степени по сравнению с родильницами без ожирения. Ув. $\times 400$ С. 106
26. Рисунок 26 – Суммарная экспрессия VEGF в терминальных ворсинах плаценты родильниц по данным автоматического анализа изображения: 0 – контрольная группа, 1, 2 и 3-я группы – женщины с ожирением I, II и III степени соответственно. Данные представлены в виде $Me (Q1; Q3)$ С. 107
27. Рисунок 27 – Экспрессия VEGF в плодовых капиллярах терминальных ворсин плаценты родильниц по данным автоматического анализа изображения: 0 – контрольная группа;

- 1, 2 и 3-я группы – женщины с ожирением I, II и III степени соответственно. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3). С. 108
28. Рисунок 28 – Экспрессия VEGF в синцитиотрофобласте терминальных ворсин плаценты родильниц по данным автоматического анализа изображения: 0 – контрольная группа; 1, 2 и 3-я группы – женщины с ожирением I, II и III степени соответственно. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3). 109
29. Рисунок 29 – Соотношение VEGFКАП ПЛОДА/VEGFСУММ в терминальных ворсинах плаценты родильниц: 0 – контрольная группа, 1, 2 и 3-я группы – женщины с ожирением I, II и III степени соответственно. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3) С.110
30. Рисунок 30 – Умеренная отрицательная корреляция ожирения II и III степени (по ИМТ) и экспрессии VEGF в капиллярах плода терминальных ворсин плаценты: ранговый коэффициент корреляции Спирмена $r_s = -0,67$, $p < 0,0001$, ДИ от $-0,786$ до $-0,509$ С. 111
31. Рисунок 31 – Площадь под ROC-кривой для показателя адипонектина. С. 114
32. Рисунок 32 – Площадь под ROC-кривой для показателя оментина. . С. 115
33. Рисунок 33 – Площадь под ROC-кривой для показателя глюкозы. . . С. 116
34. Рисунок 34 – Сравнение показателей под ROC-кривой для оментина и адипонектина. С. 117
35. Рисунок 35 – ROC-анализ информативности коэффициента Н в рамках оценки вероятности развития гистологических проявлений плацентарной недостаточности. С. 119
36. Рисунок 36 – ROC-анализ информативности коэффициента С в рамках оценки вероятности развития клинических проявлений плацентарной недостаточности. С. 121
37. Таблица 1 – Сравнительная характеристика интерпретации показателей массы тела согласно критериям, разработанным ВОЗ. . С. 46

38.	Таблица 2 – Классификация КТГ по FIGO (2015 г.).	С. 50
39.	Таблица 3 – Интерпретация результатов КТГ по FIGO (2015 г.). . . .	С. 51
40.	Таблица 4 – Возрастная характеристика исследуемых групп.	С. 57
41.	Таблица 5 – Сравнительная характеристика распределения групп по уровню образования.	С. 60
42.	Таблица 6 – Сравнительная характеристика распределения групп по социальному положению.	С. 61
43.	Таблица 7 – Сравнительная характеристика соматической патологии у обследуемых групп женщин.	С. 63
44.	Таблица 8 – Сравнительная характеристика гинекологических заболеваний у женщин исследуемых групп.	С. 65
45.	Таблица 9 – Сравнительная характеристика репродуктивного анамнеза обследуемых женщин.	С. 67
46.	Таблица 10 – Сравнительная характеристика структуры плацентарной недостаточности у женщин исследуемых групп.	С. 68
47.	Таблица 11 – Сравнительная характеристика выраженных клинических проявлений плацентарной недостаточности в исследуемых группах.	С. 70
48.	Таблица 12 – Сравнительная характеристика основных осложнений течения беременности у исследуемых групп женщин.	С. 71
49.	Таблица 13 – Сравнительная характеристика особенностей родоразрешения у женщин исследуемых групп.	С. 72
50.	Таблица 14 – Структура показаний к плановым операциям кесарева сечения.	С. 74
51.	Таблица 15 – Структура показаний к экстренным операциям кесарева сечения.	С. 75
52.	Таблица 16 – Сравнительная характеристика околоплодных вод у женщин исследуемых групп.	С. 75
53.	Таблица 17 – Сравнительная характеристика массо-ростовых	

параметров новорожденных.	C. 76
54. Таблица 18 – Сравнительная характеристика весовых категорий у пациентов исследуемых групп.	C. 77
55. Таблица 19 – Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на 5-й минуте.	C. 79
56. Таблица 20 – Сравнительная характеристика осложнений послеродового периода.	C. 82
57. Таблица 21 – Сравнительная характеристика результатов доплерометрии маточно-плацентарного кровотока у обследованных женщин.	C. 91
58. Таблица 22 – Результаты исследования маточно-плодово-плацентарного кровотока в третьем триместре беременности у женщин, исследуемых групп.	C. 92
59. Таблица 23 – Сравнительная характеристика ультразвуковых маркеров изменений структуры плаценты при сроке гестации 35–37 недель.	C. 93
60. Таблица 24 – Характеристика раннего неонатального периода у новорожденных детей от матерей с высоким и нормальным индексом массы тела.	C. 96
61. Таблица 25 – Сравнительная характеристика параметров плаценты у пациентов исследуемых групп.	C. 97
62. Таблица 26 – Результаты морфологического исследования структурной организации плаценты у беременных женщин с разными степенями ожирения.	C. 99
63. Таблица 27 – Значимость показателей в структуре прогностической модели.	C. 118
64. Таблица 28 – Значимость показателей в структуре прогностической модели.	C. 120

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

**Индивидуальная карта беременной, включенной в исследование
«Раннее прогнозирование развития плацентарной недостаточности
у женщин с ожирением»**

Лечебное учреждение: ____ ГБУЗ НСО «НГКПЦ» _____

ФИО: _____

Возраст _____

Образование: 1Высшее; 2Среднее; 3Общее

Занятость: 1Работает; 2Безработная

Подписание информированного согласия (дата, время): _____

Дата рождения, возраст: _____

Рост _____ см, Вес, кг _____, ИМТ _____

Окружность бедер _____ см; Окружность талии _____ см

Акушерский анамнез: 1-Первобеременная; 2-Самопроизвольные срочные роды;
3-мед аборт; 4-кесарево сечение; 5-самопроизвольный выкидыш;
6-Преждевременные роды

Паритет родов: 1-перврродящая; 2-повторнородящая;

Семейное положение: 1-замужем; 2 -одинокая.

Наследственность: 1-ожирение; 2-заболевания ССС; 3-Сахарный диабет;
4-онкологические заболевания;

Соматическая патология: 1-миопия; 2-варикозная болезнь; 3-анемия;
4-заболевания ЖКТ; 5-заболевания легких; 6-заболевания ЖКТ; 7-Заболевания
почек; 8-Заболевания ЩЖ; 9-хронический тонзиллит; 10-анемия.

Гинекологический анамнез:

-Возраст наступления менархе ____ лет; -Возраст начала половой жизни _____ лет

1-НОМЦ; 2-Миома т матки; 3-эндометриоз;

Осложнения беременности: 1-Хроническая компенсированная ПН; 2-Хроническая
субкомпенсированная ПН; 3-Хроническая декомпенсированная ПН; 4-Маловодие;

5-Дистресс плода; 6-ЗРП; 7-Отеки беременных; 8-Протеинурия; 9-Умеренная преэклампсия; 10-Многоводие; Характер о/плодных вод: 1-светлые; 2-мекониальные.

Срок родов: _____

Основное заболевание (дата установления, клинический диагноз): _____

Ожирение I- II- III степень.

Сопутствующие заболевания (да/нет): _____
(соматическая патология)

Критерии включения:

1	Пациентки в возрасте 18–39 лет включительно, Беременные с ИМТ более 30.0	Да	
2	Предоставление письменного согласия на участие в исследовании	Да	
3	Постановка беременной на учет в женской консультации до 9 недель беременности.	Да	
4	Беременность наступила спонтанно;	Да	
5	Величина ИМТ от 18 до 24 кг/м ² (группа сравнения), определенная на сроке беременности до 9 недель беременности.	Да	

Критерии исключения:

1	Беременность, наступившая в результате использования ВРТ;		Нет
2	Наличие любой тяжелой соматической патологии, кроме ожирения (в том числе артериальной гипертензии, сахарного диабета);		Нет
3	Тяжелая преэклампсия.		Нет
4	Документально подтвержденные ВИЧ-инфекция, сифилис и другие инфекции, передающиеся половым путем (хламидийная инфекция, гонорея, трихомониаз), выявленные на этапе скрининга		Нет
7	Другие острые и хронические заболевания, которые, по		Нет

	мнению исследователя, могут оказывать влияние на общее состояние пациента в период исследования, общий прогноз, результаты проводимого лечения, а также на приверженность пациентки к проводимому лечению		
--	---	--	--

Параметры ребенка	Вес: гр Рост: см Оценка по Апгар баллов. Вес: Размеры: ППК:
Параметры плаценты	
Параметры КТГ	Оценка по Fisher Оценка по FIGO -сомнительный -патологический
Параметры доплерометрии	ИР ПМА ИРЛМА ПИ СМА ПИ АП ЦПО
Параметры УЗИ	
	Гипоплазия плаценты Гиперплазия плаценты Кальцинаты, петрификаты
Кровопотеря	мл
Заболеваемость ребенка	Асфиксия Желтуха Инфицирование

	Перелом ключицы Кефалогематома
--	-----------------------------------

Лабораторное обследование

Адипонектин
Оментин
Холестерин
ЛПВП
ЛПНП
Глюкоза
И. инсулин
Гликозилированный НВ
Гемоглобин
Эритроциты
Лейкоциты
Тромбоциты
Общее количество микроорганизмов:
☐ Скудное (0-10 клеток в поле зрения) ☐ Умеренное (до 10*2 клеток в поле зрения) ☐ Большое (10*2-10*3 клеток в поле зрения) ☐ Массивное (>10*3 клеток в поле зрения)
Степень чистоты влагалища:
☐ I степень ☐ II степень ☐ III степень ☐ IV степень

Выделен:

Дата:_____ Подпись_____