

УДК: 616:618.146-002.022

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-2-7-15>

Роль некоторых показателей системы антиоксидантной защиты и метаболизма жировой ткани в прогнозировании истмико-цервикальной недостаточности

О.В. Келлер, Т.Л. Боташева, А.Н. Рымашевский, Е.Ю. Лебеденко, Н.В. Палиева, Л.В. Каушанская,
О.П. Заводнов, Е.В. Железнякова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор ответственный за переписку: Татьяна Леонидовна Боташева, t_botasheva@mail.ru

Аннотация. Цель: оценить роль некоторых показателей антиоксидантной защиты и метаболизма жировой ткани в прогнозировании преждевременных родов у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью. **Материалы и методы:** в исследование включены 117 беременных, вошедших в две клинические группы. I группа — 57 беременных с истмико-цервикальной недостаточностью, которым проводилась хирургическая коррекция ИЦН, II группа — 60 женщин с физиологически протекающей беременностью. При помощи иммуноферментного анализа определяли уровни супероксид-дисмутазы, каталазы, церулоплазмينا, лептина, гомоцистеина, грелина, резистина и адипонектина в сыворотке крови беременных клинических групп. **Результаты:** установлено, что наибольшей прогностической значимостью в отношении истмико-цервикальной недостаточности со стороны системы антиоксидантной защиты обладает каталаза, со стороны показателей обмена жировой ткани — лептин, резистин и гомоцистеин. **Заключение:** определение в первом триместре беременности уровня некоторых ИЦН-ассоциированных показателей оксидативного стресса и липидного обмена могут быть успешно применены для формирования группы риска, раннего прогнозирования и своевременной профилактики истмико-цервикальной недостаточности.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, неосложненная беременность, показатели антиоксидантной защиты, показатели метаболизма жировой ткани.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Келлер О.В., Боташева Т.Л., Рымашевский А.Н., Лебеденко Е.Ю., Палиева Н.В., Каушанская Л.В., Заводнов О.П., Железнякова Е.В. Роль некоторых показателей системы антиоксидантной защиты и метаболизма жировой ткани в прогнозировании истмико-цервикальной недостаточности. *Медицинский вестник Юга России.* 2024;15(2):7-15. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-2-7-15.

The role of some indicators of the antioxidant system and adipose tissue metabolism in predicting isthmic-cervical insufficiency

O.V. Keller, T.L. Botasheva, A.N. Rymashevsky, E.Yu. Lebedenko, N.V. Palieva, L.V. Kaushanskaya,
O.P. Zavodnov, E.V. Zheleznyakova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Tatyana L. Botasheva, t_botasheva@mail.ru

Annotation. Objective: to evaluate the role of some indicators of antioxidant system and adipose tissue metabolism in predicting preterm birth in pregnant women with isthmic-cervical insufficiency. **Materials and methods:** the study included 117 pregnant women divided in two clinical groups: group I — 57 pregnant women with isthmic-cervical insufficiency, who underwent surgical cerclage, group II — 60 women with a physiological pregnancy. Using enzyme immunoassay, we determined the levels of superoxide dismutase, catalase, ceruloplasmin, leptin, homocysteine, ghrelin, resistin and adiponectin in the blood serum of pregnant women of clinical groups. **Results:** it has been established that catalase has the greatest prognostic significance in relation to isthmic-cervical insufficiency on the part of the antioxidant system, and leptin, resistin and homocysteine on the part of adipose tissue metabolism indicators. **Conclusions:** determination of the level of some isthmic-cervical insufficiency associated indicators of oxidative stress and lipid metabolism in the first trimester of pregnancy can be successfully used to form a risk group, early prediction and timely prevention of isthmic-cervical insufficiency.

Keywords: isthmic-cervical insufficiency, uncomplicated pregnancy, indicators of antioxidant protection, indicators of adipose tissue metabolism.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Keller O.V., Botasheva T.L., Rymashevsky A.N., Lebedenko E.Yu., Palieva N.V., Kaushanskaya L.V., Zavadnov O.P., Zheleznyakova E.V. The role of some indicators of the antioxidant system and adipose tissue metabolism in predicting isthmio-cervical insufficiency. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(2):7-15. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-2-7-15.

Введение

Проблема преждевременных родов (ПР) и невынашивания беременности (НБ) по-прежнему не решена и входит в группу больших акушерских синдромов. Ежегодно около 15 миллионов детей во всем мире рождаются раньше срока [1–8], примерно 1 миллион детей гибнет из-за различных осложнений, вызванных недоношенностью [9, 10]. К числу наиболее распространённых причин невынашивания беременности относится истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), которая признана причиной 15–40% самопроизвольных аборт и до 30% – ПР, что делает актуальность проблемы очевидной как с медико-биологических, так и социальных точек зрения [11, 12]. Распространённость ИЦН в популяции имеет разброс от 2 до 15%. Выделяют две формы цервикальной недостаточности — функциональную и травматическую (или анатомическую). До сих пор нет ясности в понимании механизмов формирования данной патологии и всех причин вызывающих ИЦН [3, 13, 14]. Известно, что в основе ИЦН лежат два основных механизма: инициация воспалительного процесса в шейке матки и генетически детерминированная соединительнотканная недостаточность. В норме шейка матки выполняет функцию физиологического барьера и предотвращает попадание инфекции в матку за счёт её особого анатомического строения, уникального состава и характеристик цервикальной слизи, обеспечивающей механическую и иммунологическую защиту.

В последние годы большое внимание уделяется поиску ранних биохимических маркеров различных акушерских осложнений. Например, при скрининге первого триместра беременности, в котором определение концентрации хорионического гонадотропина, белка типа А, ассоциированного с беременностью, и плацентарного фактора роста можно прогнозировать развитие преэклампсии и задержки роста плода [15–18]. Продолжается изучение «сигнальных» факторов, и на их основе предлагаются новые способы ранней диагностики и прогноза истмико-цервикальной недостаточности и преждевременных родов [1, 5, 9, 14].

В основе большинства патологических процессов, в том числе и во время беременности, лежит окислительный стресс и окисление. Баланс между факторами окислительной и антиоксидантной систем при беременности очень важен, так как гестация требует дополнительных ресурсов антиоксидантной защиты. В случае осложнений беременности (плацентарной недостаточности, преждевременных родов, синдрома задержки роста плода, преэклампсии) имеется неадекватная антиоксидантная буферная защита, проявлением которой становится повреждение клеток, утрата их функции и их дальнейшая гибель [19, 9, 20, 14]. Потенциальные причины окислительного стресса можно объяснить рядом физиологических изменений, дефицитом минералов и повышенным потреблением кислорода во время беременности.

Снижение перфузии и ишемическая реперфузия в плаценте приводят к плацентарной гипоксии и, как следствие, к повышенному синтезу свободных радикалов в плаценте [21, 22]. При физиологически протекающей беременности продукция свободных радикалов в эндотелиальных клетках относительно невелика. Они нейтрализуются системами активной защиты, в том числе антиоксидантными молекулами, такими как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза. Определённые изменения в уровнях различных ферментативных и неферментативных антиоксидантов во время беременности могут повлиять на исход беременности за счёт изменений метаболизма матери и плода. Предполагается, что свободные радикалы, образующиеся при формировании плацентарной недостаточности и больших акушерских синдромов, включая преждевременные роды и укорочение шейки матки, приводят к истощению системы антиоксидантов [3, 8].

Кроме того, признаётся важная роль процессов метаболизма жировой ткани в генезе преждевременных родов. Считается, что при беременности они ответственны за иммунные и воспалительные реакции в тканях [16, 15, 21]. Потенциальная модуляция сократимости миомеритрии за счёт цитокинов и воспалительных процессов играет значительную роль в генезе осложнений беременности и уменьшении гестационного возраста при рождении [16–18]. Недавно стало известно, что нарушение регуляции синтеза лептина, адипонектина и кистепептина во время беременности способствует патологическому течению беременности [17, 23].

Цель исследования — оценить роль некоторых показателей антиоксидантной защиты и метаболизма жировой ткани в прогнозировании преждевременных родов у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью.

Материалы и методы

В исследование включены 117 беременных, вошедших в две клинические группы: I группа — 57 беременных с истмико-цервикальной недостаточностью, которым проводилась хирургическая коррекция ИЦН, II группа — 60 женщин с физиологически протекающей беременностью.

Отбор в группы проспективного исследования осуществлялся методом случайной выборки «Случай-контроль». Критерии включения пациенток в проспективное исследование — наличие функциональной истмико-цервикальной недостаточности (оценка по шкале Бишоп — более 8 баллов; укорочение шейки матки, по данным трансвагинального ультразвукового исследования, — менее 25 мм), согласие на участие в исследовании. Критерии не включения — наличие специфических инфекций, иммунодефицитные состояния, генитальная и экстрагенитальная патологии в стадии декомпенсации, травматическая (анатомическая) истмико-цервикальная недостаточность, отказ женщины от участия в исследовании.

Всем пациенткам после получения информированного письменного согласия на участие в исследование проводились общеклинические, акушерско-гинекологические, специальные биохимические исследования в равных объёмах в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология"».

В сроки проведения первого скрининга (с 11,5 до 13,6 недель гестации) производился забор крови (до наложения шва) для определения показателей антиоксидантной защиты (уровней супероксид-дисмутазы, каталазы, церулоплазмينا) с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии, показателей обмена в жировой ткани (лептина, гомоцистеина, резистина, грелина и адипонектина) — при помощи ИФА-метода (с помощью наборов фирмы «DBC» (Канада), Biovendor Human Resistin ELISA, наборов «BioVendor» (Чехия) на анализаторе фирмы «TECAN» (США) в сыворотке крови беременных.

Результаты

Повозрастной анализ не выявил достоверных отличий ($p>0,05$) в группах, средний возраст пациенток I группы составил $27,34\pm4,91$ лет, II группы — $25,75\pm5,33$ лет ($p>0,05$).

Среди показателей массы тела беременных статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$). Масса тела пациенток I группы варьировалась от 50,5 до 110 кг, в среднем составила $63,34\pm7,85$ кг, во II группе — от 52 до 112 кг (средняя масса — $64,38\pm10,52$ кг), статистически значимо они не различались ($p>0,05$). Становление менструального цикла у беременных женщин групп сравнения не имело значимой разницы ($p>0,05$).

Согласно медицинской документации (индивидуальным картам беременных), наступление беременности планировала 41 (71,9%) женщина I группы и 45 (75%) — II-ой группы. Статистически значимых отличий выявлено не было ($p>0,05$).

Первичная явка на диспансерный учёт в женскую консультацию до 12 недель беременности была осуществлена женщинами I группы в 78,9% (45 беременных), II — в 70% (42) случаев. Статистически значимых различий при межгрупповом сравнении данного показателя не зарегистрировано ($p<0,05$).

Паритет беременности в I группе варьировался от 0 до 9, из них — 9 женщин (15,8%) были первобеременные, 1 беременность в анамнезе регистрировалась у 13 (22,8%), 2 беременности — у 10 (17,5%), 3 беременности — у 9 (15,8%), 4 и более беременностей — у 16 (28,1%) пациенток. Во II группе паритет составил от 0 до 6 беременностей в анамнезе. Первобеременными являлись 35 (58,3%), у 9 (15%) — 1 беременность, 2 беременности, по данным анамнеза, было у 6 (10%) обследованных, 3 — у 5 (8,3%), 4 и более — у 5 (8,3%) женщин. По количеству беременностей в группах имелась достоверная разница ($p<0,05$): во II группе чаще регистрировались первобеременные ($OR=7,467$ (3,104-17,959), $p<0,05$), а у пациенток I группы было больше случаев беременностей (4 и более).

Количество родов в анамнезе у обследуемых I группы варьировалось от 0 до 4. У 18 (31,6%) не было родов,

3 (5,3%) женщины имели 1 роды, у 31 (54,4%) пациентки — 2 родов, 3 родов — у 4 (7%) и 4 родов имела 1 (1,8%) женщина, по данным медицинской документации. Во II группе 35 (58,3%) пациенток имели 1 роды, 19 (31,7%) — 2 родов, 2 (3,3%) — 3 родов. Получено статистически значимое ($p<0,05$) преобладание числа родов в анамнезе у беременных с ИЦН.

Из акушерско-гинекологического анамнеза выявлено, что медицинский аборт в I группе встречался у 7 (12,3%) пациентов, во II группе — у 5 (8,3%) пациенток, статистическая значимость в группах не установлена ($p>0,05$). Однако выявлено значимое ($p<0,05$) преобладание случаев спонтанных прерываний беременности раньше срока у женщин с ИЦН. Так, самопроизвольный аборт в I группе зарегистрирован у 20 (35,1%) пациенток, во II — у 5 (8,3%) пациенток ($OR=5,946$ (2,05-17,247). Неразвивающаяся беременность встречалась у 4 (7%) пациенток I группы и у 3 (5%) II группы ($p>0,05$). Антенатальная гибель плода встречалась только у 1 (1,8%) женщины I группы. Внематочная беременность была в анамнезе лишь у 2 (3,5%) пациенток I группы и у 1 (1,7%) — во II группе.

Изучение анамнеза гинекологических заболеваний установило значимые различия ($p<0,05$) между группами лишь в случае вагинита: у 37 (65%) женщин I группы и у 25 (41,7%) во II группе ($OR=2,590$ (1,226-5,471), которые преобладали при ИЦН. Первичное бесплодие встречалось у 2 (3,5%) пациенток I группы и у 3 (5%) пациенток во II группе ($p>0,05$). Вторичное бесплодие отмечалось у 5 (8,8%) женщин I группы и у 2 (3,3%) — во II группе. Полипы шейки матки диагностированы у 9 обследуемых I группы (15,8%) и у 6 (10%) — в группе сравнения ($p>0,05$). Синдром поликистозных яичников выявлен у 2 (3,5%) женщин I группы и у 1 (1,7%) во II группе. Ещё зарегистрировано 2 (3,5%) случая доброкачественных новообразований яичников и 26 (45,6%) случаев хронического аднексита в I группе, во II группе — 2 (3,3%) и 29 (48,3%) соответственно.

Среди случаев экстрагенитальной патологии значимые ($p<0,05$) различия были обнаружены по ожирению (19 (33,3%) у пациенток I группы и 11 (18,3%) — во II группе ($OR=2,227$ (0,947-5,237)) и по пиелонефриту (29 (50,9%) пациенток I группы и 10 (16,7%) — во II группе ($OR=5,179$ (2,2-12,174)), их доля также была выше у женщин с ИЦН.

Анализ концентрации включённых в исследование ферментов, нейтрализующих свободные радикалы, показал, что уровни супероксиддисмутазы и церулоплазмينا в плазме крови не имеют значимых различий в изучаемых группах, но имеется достоверное повышение ($p>0,05$) уровня каталазы, который преобладает у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Согласно результатам ROC-анализа прогностическая значимость каталазы в прогнозе ИЦН составила следующее: чувствительность — 77,8, специфичность — 57,9 (критерий $>90,5405$, $p<0,028$) (табл. 1).

Такое перераспределение уровней ферментов антиоксидантной защиты возможно указывает на активацию мембранодеструктивных процессов в организме беременных с истмико-цервикальной недостаточностью, с чем и связана повышенная активность каталазы [24].

Каталаза, являясь первым звеном внутриклеточной защиты от активных форм кислорода, не требующим

Таблица / Table 1

Показатели системы антиоксидантной защиты у беременных I и II клинических групп
Indicators of the antioxidant defense system in pregnant women of clinical groups I and II

Показатель Indicator	I группа / I group		II группа / II group		p
	Med [25..75]	M±SD	Med [25..75]	M±SD	
Супероксиддисмутаза, нг/мл Superoxide dismutase, ng/ml	44 [24..62]	47,23±32,08	48 [23.5..64,7]	46,31±27,85	0,184
Каталаза, мМЕ/мл Catalase, mIU/ml	99,55 [90.81..114.48]	93,88±34,81	88,65 [63.87..100.63]	79,8±22,51	0,045*
Церулоплазмин, у.е. Ceruloplasmin, c.u.	14,53 [11.81..15.45]	13,65±2,35	14,32 [11.09..17.27]	13,56±4,93	0,395

Примечание: * — статистическая значимость отличий показателей в I и II группах ($p<0,05$) (t-критерий Стьюдента и Манна-Уитни).

Note: * — statistical significance of differences in indicators in groups I and II ($p<0.05$) (Student and Mann-Whitney t-test).

Таблица / Table 2

Показатели метаболизма жировой ткани
Indicators of adipose tissue metabolism

Показатель Indicator	I группа / I group		II группа / II group		p
	Med [25..75]	M±SD	Med [25..75]	M±SD	
Лептин, нг/мл Leptin, ng/ml	19,16 [16,06..35,38]	26,16±15,32	13,4 [9,05..23,68]	18,75±16,21	0,001*
Гомоцистеин, нг/мл Homocysteine, ng/ml	6,56 [5,99..7,4]	6,77±1,21	6,98 [6,09..7,77]	7,12±1,36	0,202
Грелин, нг/мл Ghrelin, ng/ml	0,21 [0,14..0,3]	0,23±0,1	0,38 [0,2..0,4]	0,39±0,18	0,007*
Резистин, нг/мл Resistin, ng/ml	2,37 [2,03..3,14]	264±0,85	3,35 [2,51..4,49]	3,58±1,36	0,002*
Адипонектин, мкг/мл Adiponectin, µg/ml	14,6 [7..19,7]	14,62±6,87	13,4 [6,85..21,2]	14,43±7,47	0,858

Примечание: * — $p<0,05$ (t-критерий Стьюдента и Манна-Уитни).

Note: * — $p<0.05$ (Student and Mann-Whitney t-test).

энергии для активации, метаболизирует пероксид водорода, предотвращая его накопление в клетке с образованием воды и кислорода. Известно, что накопление пероксида водорода стимулирует естественные киллеры, запуская провоспалительные реакции в тканях. Провоспалительные цитокины способствуют инициации металлопротеиназ (МПП), которые разрыхляют строму шейки матки. Наиболее важными цитокинами, участвующими в этом процессе, являются интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-8 (IL-8) [17]. IL-1 напрямую стимулирует активность циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), которая усиливает выработку простагландинов (ПГ) и повышает активность ММП [25].

Нельзя не учитывать и системные механизмы в запуске процессов цервикальной дилатации, и в этом плане

интерес представляет оценка метаболизма жировой ткани. В связи с этим следующим этапом исследования явилось проведение сравнения содержания некоторых молекул, обеспечивающих процессы метаболизма жировой ткани, а именно лептина, грелина, резистина, адипонектина и гомоцистеина (табл. 2). Данные анализа установили, что у женщин с ИЦН статистически значимо ($p<0,05$) повышен уровень лептина. Согласно результатам ROC-анализа, прогностическая значимость уровня лептина в прогнозе ИЦН составила следующее: чувствительность — 98,2, специфичность — 89,5 (критерий $>19,84$, $p<0,001$) (табл. 2).

И одновременно отмечается значимое ($p<0,05$) повышение содержания грелина и резистина. Согласно

результатам ROC-анализа, прогностическая значимость уровня грелина в прогнозе ИЦН составила следующее: чувствительность — 35,2, специфичность — 88,3 (критерий $<0,15$, $p<0,014$), чувствительность резистина — 75,6, специфичность — 61,9 (критерий $<2,85$, $p<0,001$).

Другие же показатели не имели статистически значимых ($p>0,05$) различий между группами.

Данные изучения молекул метаболизма жиров согласуются с уже описанными результатами содержания ферментов антиоксидантной защиты, сдвиг уровней которых указывает на локальное проявление провоспалительного статуса в организме беременных с ИЦН.

Лептин синтезируется в жировой ткани, рассматривается как гормон расхода энергии, действует непосредственно на лептиновые рецепторы, клеточные мембраны различных типов клеток в организме человека, косвенно модулируя эффекты многих биологически активных веществ, особенно цитокинов. Резистин относится к группе секреторных белков, богатых цистеином [23], секретируется иммунными и эпителиальными клетками. Он прежде всего способствует развитию инсулинорезистентности. Было показано, что лептин и резистин оказывают мощные провоспалительные свойства за счёт активации провоспалительных цитокинов [16, 15, 17]. Однако полученные данные указывают на снижение уровня резистина у женщин с ИЦН. Этот факт подтверждает патологическое течение беременности у женщин с ИЦН, так как установлено, что в период эмбрионального развития ген резистина экспрессируется трофобластами плаценты и его содержание в плазме крови беременных женщин с физиологическим течением беременности значительно выше, чем в случае акушерских осложнений. В свою очередь концентрации грелина взаимосвязаны с содержанием лептина в сыворотке крови, поэтому закономерно снижение уровня грелина на фоне высоких концентраций лептина у пациенток основной группы.

Показатели гомоцистеина и адипонектина при межгрупповом сравнении статистически значимо не различались ($p>0,05$).

Обсуждение

Окислительный стресс лежит в основе патогенеза многих осложнений беременности, являясь по своей сути типовой общепатологической реакцией организма человека [16, 15, 26]. Нарушение баланса компонентов прооксидантной и антиоксидантной систем с высвобождением молекул свободных радикалов и развитием оксидативного стресса приводит к повреждению и апоптозу клеток, что клинически может проявляться в развитии любой из форм больших акушерских синдромов, в том числе в виде преждевременных родов и потерь беременности [9]. В основе механизма прерывания беременности лежит инфекционно-воспалительный процесс, при этом критичны длительность протекания и острота этого процесса приводят к накоплению продуктов перекисного окисления липидов, долговременному воздействию активных форм кислорода на клеточные мембраны и ткани организма.

Каталаза является одним из ферментов системы антиоксидантной защиты, который катализирует разложение

образующейся в процессе биологического окисления пероксида водорода на воду и молекулярный кислород. По данным литературы, в группах женщин с угрозой преждевременных родов и с реализованной угрозой преждевременных родов уровень каталазы возрастал по мере роста срока беременности, при этом при угрозе преждевременных родов на сроке 28–32 недель беременности активность каталазы ниже 150 Е/мл плазмы являлась негативным прогностическим фактором [27]. Согласно полученным результатам, в сроке проведения первого скрининга уровень каталазы был также выше в группе женщин, у которых в последствии отмечалась манифестация истмико-цервикальной недостаточности и угрозы преждевременных родов по сравнению с пациентками с физиологической беременностью.

Показатели липидного обмена также могут быть использованы в качестве возможных ранних маркеров укорочения шейки матки. По данным литературы, уровень лептина у женщин с избыточной массой тела был достоверно выше в случае реализации преждевременных родов по сравнению с пациентками с аналогичной избыточной массой тела и доношенными беременностями [16, 23]. Кроме того, уровень лептина был также более высоким при преждевременных родах и при преэклампсии по сравнению со здоровыми беременными женщинами. Полученные данные об повышении уровня лептина в группе пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью подтверждают ранее имеющиеся данные о роли факторов жирового обмена в формировании невынашивания беременности [1, 28].

Лептин и грелин относятся к группе пептидных гормонов, обладающих контрнаправленным действием, регулирующих липидный обмен и обладающих иммуномодулирующей функцией, в связи с чем они необходимы для реализации фертильности [16, 23]. Лептин при беременности снижает процент активированных Th-клеток и апоптоз лимфоцитов, а также оказывает разнонаправленное дозозависимое действие на содержание клеток CD16+CD56+NK и CD16+CD56+NKT, не влияя на количество T-лимфоцитов CD4+CD25bright. Грелин, напротив, дозозависимо повышает процент активированных Th-клеток и апоптоз лимфоцитов, не влияя на уровень клеток CD16+CD56+NK, CD16+CD56+NKT и T-лимфоцитов CD4+CD25bright [29]. По данным литературы, во время беременности основной функцией грелина служит регуляция аппетита матери и питания плода, а также регуляция сократимости миометрия [16, 8]. Полученные результаты указывают на статистически значимое снижение уровня грелина у женщин с укорочением шейки матки и последующей угрозой прерывания беременности, что, вероятно, связано с влиянием его на сократительную активность гладкомышечных клеток матки и последующее уменьшение длины шейки матки.

Значение функции резистина при воспалительной реакции делает эту молекулу интересной для изучения, особенно в контексте патогенеза преждевременных родов. Некоторые цитокины, такие как ИЛ-6, ФНО-, стимулируют экспрессию резистина. *In vitro* резистин активирует эндотелиальную продукцию эндотелина-1. Исследований уровня резистина при преждевременных родах в литературе очень немного. Так, в 2008 г. Kusanovic JP с

соавт. анализировали состав околоплодных вод, а именно уровень резистина у 648 беременных на втором и третьем триместрах беременности, а также в послеродовом периоде [29]. Обнаружено, что резистин присутствует в околоплодных водах, как во втором, так и в третьем триместре и его концентрация увеличивается по мере роста срока беременности. У женщин с угрозой преждевременных родов с признаками внутриутробной инфекции уровень резистина был выше вне зависимости от целостности плодных оболочек. Начало родовой деятельности не влияло на уровень резистина в околоплодных водах при доношенной беременности. Авторы пришли к выводу о том, что резистин может играть важную роль в инициации воспалительной реакции у матери и плода и запуске механизма преждевременных родов. Полученные нами данные свидетельствуют, наоборот, о более низком уровне резистина в сыворотке крови беременных женщин с истмико-цервикальной недостаточностью и угрозой прерывания беременности. Возможно, такое разночтение с данными литературы объясняется биологическими средами, в которых определялся уровень резистина в различных исследованиях (околоплодные воды и сыворотка крови). Несомненно, дальнейшие исследования необходимы для выявления роли резистина в патогенезе прерывания беременности.

Заключение

Активное развитие и внедрение персонализированной превентивной медицины ставит перед практикующими врачами сложную задачу ранней диагностики и профилактики акушерских осложнений. Особое значение это направление приобретает в демографически-ассоциированных осложнениях, к числу которых относятся ИЦН и преждевременные роды, обуславливающие высокие показатели недоношенности, детской заболеваемости, инвалидности и смертности. Тенденции акушерской помощи во всем мире смещают врачебные акценты на первый триместр беременности, когда в период первого пренатального скрининга возможно сформировать прогноз на оставшийся срок беременности и её исход. В связи с этим поиск ранних маркеров укорочения шейки матки и, как следствие, преждевременных родов имеет большое практическое значение.

Выявленные в проведённом исследовании закономерности изменения уровня маркеров оксидативного стресса и липидного обмена, определяемые уже в первом триместре беременности, могут быть использованы для выявления групп риска и ранней диагностики ИЦН у женщин, которым требуется более тщательный мониторинг длины шейки матки и проведения своевременных профилактических и лечебных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Сви-
тич О.А., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г. Преждев-
ременные роды: от понимания патогенеза к такти-
ке ведения. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*.
2018;12(4):47-51.
Belousova V.S., Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Svitch O.A.,
Bogomazova I.M., Pitskhelauri E.G. Preterm birth: from un-
derstanding of pathogenesis to pregnancy management. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(4):47-51.
(In Russ.)
<https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.4.047-051>
2. Семенов Ю.А., Долгушина В.Ф., Москвичева М.Г., Чул-
ков В.С. Оптимизация ведения беременных группы
высокого риска невынашивания беременности и пре-
ждевременных родов. *Российский вестник акушера-
гинеколога*. 2020;20(1):54-60.
Semenov YuA., Dolgushina VF., Moskvicheva MG., Chul-
kov VS. Optimization of the management of pregnant women
at high risk of miscarriage and premature birth. *Russian Bul-
letin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(1):54-60. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/rosakush2020001154>
3. Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Асташкина М.В.,
Смоляникова Л.А. Воспалительные изменения в пла-
центе при истмико-цервикальной недостаточности.
Уральский медицинский журнал. 2021;20(3):33-37.
Dolgushina V.F., Alikhanova E.S., Astashkina M.V., Smolniko-
va L.A. Inflammatory changes in the placenta in ischemic-
cervical insufficiency. *Ural Medical Journal*. 2021;20(3):33-37.
(In Russ.)
<https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-3-33-37>
4. Гаджиева А.М., Эседова А.Э., Гаджиева У.А., Маме-
дов Ф.С. Сравнительная характеристика женщин с не-
вынашиванием беременности (спонтанные и неразвива-
ющиеся беременности) на фоне бактериально-вирусной
инфекции. *Современная наука: актуальные проблемы*
*теории и практики. Серия: Естественные и техниче-
ские науки*. 2022;4-2:170-173.
Gadzhieva A.M., Esedova A.E., Gadzhieva U.A., Mame-
dov F.S. Comparative characteristics of women with miscar-
riage (spontaneous and non-developing pregnancies) on the
background of bacterial-viral infection. *Modern science: cur-
rent problems of theory and practice. Series: Natural and tech-
nical sciences*. 2022;4-2:170-173. (In Russ.)
<https://doi.org/10.37882/2223-2966.2022.04-2.07>
5. Мицкевич Е.А., Дивакова Т.С., Разина М.Ф., Ме-
лешко Ю.В. Факторы риска самопроизвольного вы-
кидыша и преждевременных родов у пациентов с
истмико-цервикальной недостаточностью. *Вестник Ви-
тебского государственного медицинского университета*.
2022;21(5):56-68.
Mitskevich E.A., Divakova T.S., Razina M.F., Meleshko Y.V.
Risk factors for spontaneous miscarriage and preterm birth
in patients with isthmio-cervical insufficiency. *Bulletin of
Vitebsk State Medical University*. 2022;21(5):56-68. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.5.56>
6. Шабанова А.А., Шитова М.С. Привычное невынашива-
ние беременности - современный взгляд на проблему.
Столыпинский вестник. 2022;4(3):19.
Shabanova A.A., Shitova M.S. Habitual miscarriage of preg-
nancy – a modern view of the problem. *Stolypinsky Bulletin*.
2022;4(3):19. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 49286952 EDN: BYDECY
7. Грудницкая Е.Н., Небышинец Л.М., Сиваков А.А., Жу-
ковец Т.А., Гришанович Р.В., Яковенко Г.В. Перспек-
тивные направления медицинской профилактики не-
вынашивания беременности. *Медицинские новости*.
2023;6(345):19-23.
Grudnitskaya E.N., Nebyshinets L.M., Sivakov A.A., Zhuk-
ovets T.A., Grishanovich R.V., Yakovenko G.V. Promising
directions of medical prevention of miscarriage (Literature

- review). *Medical news*. 2023;6(345):19-23. (In Russ.) eLIBRARY ID: 54262032 EDN: DHKUOO
8. Di Renzo GC. Preface: Ecology starts in utero. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023;88:102352. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102352>
 9. Доброхотова Ю.Э., Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С. Привычное невынашивание. Актуальное сегодня (Протокол ESHRE 2023 г., Национальные клинические рекомендации «Привычный выкидыш» 2021 г., материалы Всемирного конгресса ESHRE 2023 г.). *PMЖ. Мать и дитя*. 2023;6(3):219-225.
Dobrokhotova Yu.E., Kuznetsov P.A., Dzhokhadze L.S. Current discourse on recurrent pregnancy loss (ESHRE Protocol 2023, National Clinical Guidelines "Recurrent Pregnancy Loss" 2021, materials of the World Congress of ESHRE 2023). *RMJ. Mother and child*. 2023;6(3):219-225. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-3-1>
 10. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(2):106-115. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(1):e4. PMID: 34800370; PMCID: PMC8786667. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00311-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00311-4)
 11. Мамедалиева Н.М., Ким В.Д., Мустафазаде А.Т., Жунусова Д.Е., Абилянова Г.М., и др. Истмико-цервикальная недостаточность: современные аспекты диагностики и тактики ведения (обзор литературы). *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2018;(2):10-14.
Mamedaliyeva N.M., Kim V.D., Mustafazade A.T., Zhunusova D.E., Abilhanova G.M., et al. Cervical insufficiency: modern aspects of diagnostics and tactics of management. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2018;(2):10-14. (In Russ.) eLIBRARY ID: 36914386 EDN: YWGEQP
 12. Mönckeborg M, Valdés R, Kusanovic JP, Schepeler M, Nien JK, et al. Patients with acute cervical insufficiency without intra-amniotic infection/inflammation treated with cerclage have a good prognosis. *J Perinat Med*. 2019;47(5):500-509. <https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0388>
 13. Green P.M., Argyelan A., Mutual F., Nynas J., Williams J., Keeton K. Implementation of universal cervical length screening is associated with a reduction in the rate of spontaneous preterm delivery in a low-risk cohort. *J. Obstet. Gynecol*. 2017;216(1):S10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.11.903>
 14. Koullali B, Westervelt AR, Myers KM, House MD. Prevention of preterm birth: Novel interventions for the cervix. *Semin Perinatol*. 2017;41(8):505-510. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.08.009>
 15. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Азаматов А.Р., Шмаков Р.Г. Общность клинических проявлений преэклампсии и метаболического синдрома: поиск обоснования. *Акушерство и гинекология*. 2021;(3):81-89.
Lipatov I.S., Tezikov YU.V., Azamatov A.R., Shmakov R.G. Identity of preeclampsia and metabolic syndrome clinical manifestations: searching for substantiation. *Obstetrics and gynecology*. 2021;(3):81-89. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.81-89>
 16. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики. Перспективы. Под ред. В.Е. Радзинского, Т.Л. Боташевой, Г.А. Койташ. М: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
Radzinskij V.E., Botasheva T.L., Koytash G.A., eds. *Ozhirenie. Diabet. Beremennost'. Versii i kontraversii. Klinicheskie praktiki. Perspektivy*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.)
 17. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А., Михельсон А.А., Боташева Т.Л., Палиева Н.В. Значение дисбаланса белков околоплодных вод в развитии преждевременных родов. *Проблемы репродукции*. 2022;28(6):38-43.
Pogorelova TN, Gun'ko VO, Nikashina AA, Mikhelson AA, Botasheva TL, Palieva NV. Significance of amniotic fluid protein imbalance in the development of preterm labor. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(6):38-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20222806138>
 18. Górczewski W, Górecka J, Massalska-Wolska M, Staśkiewicz M, Borowski D, et al. Role of First Trimester Screening Biochemical Markers to Predict Hypertensive Pregnancy Disorders and SGA Neonates-A Narrative Review. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(17):2454. <https://doi.org/10.3390/healthcare11172454>
 19. Жолондзиевская О.Э., Путилова Н.В., Третьякова Т.Б., Пестряева Л.А. Состояние антиоксидантной системы и ее генетические аспекты при беременности в юном возрасте. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2022;18(2):17-24.
Zholondziovskaya O.E., Putilova N.V., Tretyakova T.B., Pestryaeva L.A. The state of the antioxidant system and its genetic aspects in pregnancy at young age. *Reproductive health of children and adolescents*. 2022;18(2):17-24. (In Russ.) eLIBRARY ID: 49288222 EDN: GMLMET
 20. Нагаева О.А., Щербаклова Л.Н., Ревина Д.Б., Алексеенкова М.В., Зайцева Н.И., и др. Эндотелиальная дисфункция при привычном невынашивании беременности: генетические факторы и факторы внешней среды. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(5):36-42.
Nagaeva O.A., Shcherbakova L.N., Revina D.B., Alekseenkova M.V., Zaytseva N.I., et al. Endothelial dysfunction in recurrent pregnancy loss: genetic and environmental factors. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023;22(5):36-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-5-36-42>
 21. Сидоркина А.Г., Якимова А.В., Мудров В.А. Современные методы диагностики хронической плацентарной недостаточности. *Сибирский медицинский вестник*. 2023;7(2):24-31.
Sidorkina A.G., Yakimova A.V., Mudrov V.A. Modern methods of chronic placental insufficiency diagnostics. *Siberian Medical Bulletin*. 2023;7(2):24-31. (In Russ.) <https://doi.org/10.31549/2541-8289-2023-7-2-24-31>
 22. Stürzebecher PE, Kralisch S, Schubert MR, Filipova V, Hofmann A, et al. Leptin treatment has vasculo-protective effects in lipodystrophic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(40):e2110374119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2110374119>
 23. Tantengco OAG, Vink J, Medina PMB, Menon R. Oxidative stress promotes cellular damages in the cervix: implications for normal and pathologic cervical function in human pregnancy†. *Biol Reprod*. 2021;105(1):204-216. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioab058>
 24. Rasheed ZB, Lee YS, Kim SH, Teoh T, MacIntyre DA, et al. 15-Deoxy-Delta-12,14-prostaglandin J2 modulates pro-labour and pro-inflammatory responses in human myocytes, vaginal and amnion epithelial cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:983924. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.983924>
 25. Socha MW, Flis W, Wartęga M, Kunicka A, Stankiewicz M. A Review of the Mechanism of Action and Clinical Applications of Osmotic Dilators for Cervical Ripening in the Induction of Labor and in Gynecology Procedures. *Med Sci Monit*. 2023;29:e940127. <https://doi.org/10.12659/MSM.940127>
 26. Высоких М.Ю., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Курчакова Т.А., Суханова Ю.А. и др. Диагностическая значимость

- определения содержания малонового диальдегида и активности каталазы при преждевременных родах. *Акушерство и гинекология*. 2017;4:62-67.
- Vysokikh M.Y., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Kurchakova T.A., Sukhanova Ju.A. et al. Diagnostic significance of determining the content of malondialdehyde and catalase activity in preterm birth. *Obstetrics and gynecology*. 2017;4:62-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2017.4.62-67>
27. Щербаков В.И., Поздняков И.М., Ширинская А.В., Волков М.В. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе преждевременных родов и преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(2):15-21.
- Shcherbakov V.I., Pozdniakov I.M., Shirinskaya A.V., Volkov M.V. Role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of preterm birth and preeclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(2):15-21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20202002115>
28. Орлова Е.Г., Логинова О.А., Горбунова О.Л., Каримова Н.В., Ширшев С.В. Экспрессия молекул Tim-3 и CD9 на натуральных киллерах (NK) и Т-лимфоцитах с функциями NK (NKT) периферической крови в разные сроки физиологической беременности. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2023;109(5):572-587.
- Orlova E.G., Loginova O.A., Gorbunova O.L., Karimova N.V., Shirshov S.V. Tim-3, CD9 molecule expressions on natural killer (NK) and T-Lymphocytes with NK functions (NKT) of the peripheral blood at different trimesters of physiological pregnancy. *Russian Physiological Journal named after I.M. Sechenov*. 2023;109(5):572-587. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0869813923050072>
29. Kusanovic JP, Romero R, Mazaki-Tovi S, Chaiworapongsa T, Mittal P, et al. Resistin in amniotic fluid and its association with intra-amniotic infection and inflammation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21(12):902-916. <https://doi.org/10.1080/14767050802320357>

Информация об авторах

Келлер Оксана Викторовна, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии НИИ акушерства и педиатрии, заведующая гинекологическим отделением НИИ акушерства и педиатрии, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5095-7033>; barkova@live.com

Боташева Татьяна Леонидовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>; t_botasheva@mail.ru

Рымашевский Александр Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3881-1613>; rymashevskyan@mail.ru

Лебеденко Елизавета Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2602-1486>; lebedenko08@mail.ru

Палиева Наталья Викторовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2278-5198>; nat-palieva@yandex.ru

Каушанская Людмила Владимировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, руководитель симуляционно-аттестационного центра научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5065-0066>; l.kaushanskaya@rniiar.ru

Заводнов Олег Павлович, к.б.н., научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9555-2267>; ozz2007@mail.ru

Железнякова Елена Васильевна, к.м.н., научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4496-6387>; elena.Gel.1961@yandex.ru

Information about the authors

Oksana V. Keller, Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Head of the Gynecological Department of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics Rostov State Medical University, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5095-7033>; barkova@live.com

Tatyana L. Botasheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Chair of obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>; t_botasheva@mail.ru

Alexander N. Rymashevsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3881-1613>; rymashevskyan@mail.ru

Elizaveta Yu. Lebedenko, MD, PhD, Professor of the Chair of obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2602-1486>; lebedenko08@mail.ru

Natalia V. Palieva, MD, PhD, Professor of the Chair of obstetrics and gynecology №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2278-5198>; nat-palieva@yandex.ru

Lyudmila V. Kaushanskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Head of the Simulation and Certification Center of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5065-0066>; l.kaushanskaya@rniiar.ru

Oleg P. Zavodnov, PhD in Biology, Researcher, Obstetrics and Gynecology Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9555-2267>; ozz2007@mail.ru

Elena V. Zheleznyakova, PhD, Research, Obstetrics and Gynecology Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4496-6387>; elena.Gel.1961@yandex.ru

Вклад авторов

О.В. Келлер — получение первичных данных;
Т.Л. Боташева — формирование первичной гипотезы, разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи;
А.Н. Рымашевский — анализ полученных данных;
Е.Ю. Лебеденко — обзор публикаций по теме статьи;
Н.В. Палиева — анализ данных, написание текста рукописи;
Л.В. Каушанская — обзор публикаций по теме статьи;
О.П. Заводнов — получение первичных данных;
Е.В. Железнякова — оформление статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность

Авторы выражают благодарность А.Ю. Ильину за помощь в статистической обработке данных при написании статьи.

Authors' contribution

O.V. Keller — obtaining and analysis of the data;
T.L. Botasheva — research design development; writing the text of the manuscript;
A.N. Rymashevsky — research design development;
E.Yu. Lebedenko — review of publications on the topic of the article;
N.V. Palieva — analysis of the data;
L.V. Kaushanskaya — review of publications on the topic of the article;
O.P. Zavodnov — analysis of the data; writing the text of the manuscript;
E.V. Zheleznyakova — analysis of the data; writing the text of the manuscript.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors are grateful to Alexander Y. Ilyin for help in the data's statistical processing during writing an article.

Поступила в редакцию / *Received*: 10.01.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 01.04.2024