

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ»

На правах рукопису

ТАРАСЕНКО КОСТЯНТИН ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 618.2-06-056.5-008.9-08

**МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ВАГІТНИХ З ОЖИРІННЯМ РІЗНОГО
СТУПЕНЯ, ЇХ ЗВ'ЯЗОК З АКУШЕРСЬКИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ТА
ОБҐРУНТУВАННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Науковий консультант –

Громова Антоніна Макарівна
доктор медичних наук, професор

Полтава – 2016

ЗМІСТ

ВСТУП	9
РОЗДІЛ 1. ОЖИРІННЯ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ СИСТЕМНИХ ЗМІН, ПОРУШЕНЬ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ, ЇХ МЕТАБОЛІЧНА ОСНОВА ТА ЗВ'ЯЗОК З АКУШЕРСЬКИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ (огляд літератури)	20
1.1. Ожиріння і системні порушення стану організму	20
1.2. Ендокринна функція жирової тканини та роль адипоцитокінів у порушенні метаболічних процесів при ожирінні	23
1.3. Інсулінорезистентність як провідний патогенетичний ланцюг метаболічних порушень при ожирінні	29
1.4. Системне запалення і його роль в патогенезі ожиріння	38
1.5. Ендотеліальна дисфункція та її роль у розвитку ожиріння	43
1.6. Ожиріння і порушення функції печінки	45
1.7. Репродуктивна функція та її порушення у жінок з ожирінням	49
1.8. Шляхи корекції метаболічних порушень при ожирінні та її особливості у вагітних жінок	60
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	70
2.1. Загальна характеристика обстежених груп вагітних жінок	70
2.2. Клінічні дослідження вагітних жінок	78
2.3. Біохімічні методи обстеження вагітних	84
2.3.1. Дослідження показників обміну вуглеводів у вагітних жінок	84
2.3.2. Дослідження показників обміну ліпідів у вагітних жінок	85
2.3.3. Визначення вмісту сечової кислоти в сироватці крові.....	86
2.3.4. Дослідження системної запальної відповіді у вагітних жінок	86
2.3.5. Дослідження ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок	87
2.3.6. Дослідження гормональної регуляції у вагітних жінок	88
2.3.7. Дослідження стану печінки	89

2.4. Морфофункціональне дослідження тканини плацент	89
2.5. Обґрунтування метаболічної корекції патологічних змін в організмі вагітних при ожирінні різного ступеня	91
2.6. Методи статистичного аналізу одержаних результатів	101

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІТНИХ ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТА З ФІЗІОЛОГІЧНОЮ МАСОЮ ТІЛА

102

3.1. Клінічна характеристика обстежених груп вагітних жінок	102
3.2. Особливості клінічного перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонароджених у жінок з ожирінням різного ступеню та з фізіологічною масою тіла	111
3.2.1. Перебіг вагітності та характеристика акушерської патології у жінок з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла	111
3.2.2. Характеристика перебігу пологів і післяпологового періоду та їх ускладнень у жінок з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла	117
3.2.3. Характеристика стану новонароджених у жінок з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла	121

РОЗДІЛ 4. МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ВАГІТНИХ З ОЖИРІННЯМ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ЯК ПАТОГЕНЕТИЧНА ОСНОВА АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ

126

4.1. Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія у вагітних з ожирінням різного ступеня в ранні і пізні терміни гестації	126
4.1.1. Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія у вагітних з ожирінням різного ступеня в ранні терміни гестації	126
4.1.2. Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія у вагітних з ожирінням різного ступеня в пізні терміни гестації	130

4.1.3. Гіперлептинемія як індуктор інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням	133
4.1.4. Дисбаланс в системі регуляції «кортизол / інсулін» у жінок з ожирінням різного ступеня	137
4.2. Аналіз зв'язку ліпідного обміну з інсулінорезистентністю у вагітних з ожирінням різного ступеня в ранні і пізні терміни гестації	139
4.2.1. Характеристика ліпідного обміну та його зв'язок з інсулінорезистентністю у вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла в ранні терміни гестації	139
4.2.2. Характеристика ліпідного обміну та його зв'язок з інсулінорезистентністю у вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла в пізні терміни гестації	141
4.3. Значення ліпідних маркерів в оцінці інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням різного ступеня	143
4.4. Вміст сечової кислоти в сироватці крові у вагітних з ожирінням	149
4.5. Стан печінки у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня в ранні та пізні терміни гестації	151
4.6. Взаємозв'язок акушерської патології з метаболічними порушеннями у жінок з ожирінням різного ступеня	155

РОЗДІЛ 5. СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ В ПАТОГЕНЕЗІ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ РІЗНОГО СТУПЕНЯ.....

5.1. Характеристика цитокінового профілю у вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла	165
5.2. Характеристика інтегральних гематологічних індексів у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня	169
5.3. Окиснювальна модифікація протеїнів у вагітних з ожирінням	173

5.4. Високочутливий С-реактивний протеїн як критерій системного запалення у вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла в ранні та пізні терміни гестації 175

РОЗДІЛ 6. ФЕТОПЛАЦЕНТАРНИЙ КОМПЛЕКС У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ: МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ, АКТИВНІСТЬ NO-СИНТАЗ ТА ЇХ РОЛЬ У ПОРУШЕННІ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ 183

6.1. Морфофункціональні особливості плацент жінок з фізіологічною масою тіла..... 183

6.2. Морфофункціональні особливості плацент жінок з ожирінням 189

6.3. Активність NO-синтаз та зв'язок з порушенням функції ендотелію судин плацент у жінок з ожирінням 196

РОЗДІЛ 7. АДАПТАЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ ВАГІТНИХ З ОЖИРІННЯМ РІЗНОГО СТУПЕНЯ 202

7.1. Метаболічні і клінічні прояви дезадаптації у вагітних з ожирінням 202

7.2. Особливості гормональної регуляції репродуктивної системи у вагітних з ожирінням різного ступеня 206

РОЗДІЛ 8. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ТА АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ214

8.1. Аналіз показників вуглеводного і ліпідного обміну у вагітних з ожирінням різного ступеня під впливом метаболічної корекції 216

8.2. Вплив метаболічної корекції на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та стан новонароджених у жінок з ожирінням різного ступеня 221

8.3. Морфофункціональна характеристика послідів жінок з ожирінням після застосування метаболічної корекції 227

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	240
ВИСНОВКИ	286
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	290
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	292

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
АлАТ – аланінамінотрансфераза
АОС – антиоксидантна система
АсАТ – аспартатамінотрансфераза
АТ – артеріальний тиск
АТФ – аденозинтрифосфат
АФК – активні форми кисню
ВЖК – вільні жирні кислоти
ВРО – вільнорадикальне окиснення
ВСД – вегето-судинна дистонія
ВУІ – внутрішньоутробне інфікування
ВчСРП – високочутливий С-реактивний протеїн
ГГТП – гама-глутамілтранспептидаза
ГХ – гіпертонічна хвороба
ДГК – докозогексаєнова кислота
ЕД – ендотеліальна дисфункція
ЕПК – ейкозопентаєнова кислота
ЕТ-1 – ендотелін-1
ЖТ – жирова тканина
ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку
ЗХС – загальний холестерин
iNOS – індукцибельна NO-синтаза
ІГІ – інтегральний гематологічний індекс
ІГХ – імуногістохімічний
ІЛ - інтерлейкіни
ІЛШОЕ – індекс співвідношення кількості лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів
ІМТ – індекс маси тіла
ІР – інсулінорезистентність
ІСЛЕ – індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів
ІХС – ішемічна хвороба серця
КА – коефіцієнт атерогенності
ЛШо – лейкоцитарний індекс інтоксикації
ЛП – ліпопротеїни
ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності
ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності

мкАТ – моноклональні антитіла
МС – метаболічний синдром
НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки
НМТ – надмірна маса тіла
ОМП – окиснювальна модифікація протеїнів
ОС – обвід стегна
ОТ – обвід талії
ПД – плацентарна дисфункція
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти
ССН – серцево-судинна недостатність
СНС – симпатична нервова система
СРП – С-реактивний протеїн
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ССЗВ – синдром системної запальної відповіді
ССС – серцево-судинна система
ТГ – тригліцериди
ТНФ- α – туморнекротичний фактор-альфа
ФЛ – фосфоліпіди
ФПК – фетоплацентарний комплекс
ХС – холестерин
ЦД – цукровий діабет
ЦНС – центральна нервова система
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
eNOS – ендотеліальна NO-синтаза
НОМА-IR – індекс інсулінорезистентності НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)
NO – оксид азоту
NF- κ B – nuklear factor kappa B

ВСТУП

Актуальність теми. Епідемічний характер розповсюдженості ожиріння і пов'язаних з ним неінфекційних захворювань – кардіоваскулярних, цукрового діабету II типу, порушень рухового апарату, неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [1, 2, 3] обумовлюють високу актуальність проблеми ожиріння в сучасній медицині [4].

Поширеність ожиріння серед жіночого населення України становить 29,7-35,5 % [5, 6], при цьому аліментарно-конституційне ожиріння складає майже 95 % [7, 8]. В міській популяції населення України нормальну масу тіла мають лише 29,3 % населення, а 70,7 % мають надмірну масу тіла та ожиріння I-III ступеня [9]. Щорічно зростає показник дитячого ожиріння і на сьогодні він в 10 разів вищий порівняно з 1970-х роками [10]. Отже, педіатрична проблема поступово стає акушерською проблемою. Ожиріння в період вагітності є суттєвим фактором ризику розвитку метаболічних порушень у нащадків в дорослому віці [11-15].

Медико-соціальна значимість ожиріння у вагітних жінок полягає у великій частоті акушерських ускладнень: невиношуванні вагітності, гестозів, плацентарної дисфункції, аномалій пологової діяльності, акушерських кровотеч, інфекційних захворювань [16-22] та екстрагенітальних захворювань у нащадків, які програмуються внутрішньоутробно [14, 23-25].

Наші уявлення про сутність ожиріння за останні два десятиріччя суттєво змінились. По-перше, ожиріння є пусковим механізмом розвитку метаболічного синдрому, який включає кластер метаболічних, гормональних і функціональних порушень. По-друге, доведено, що жирова тканина виконує не тільки метаболічну, але й ендокринну функцію – продукує адипокіни, які володіють широким спектром дії. Ожиріння ініціює інсулінорезистентність, яку вважають провідним патогенетичним механізмом розвитку системного запалення, ендотеліальної дисфункції та обумовлених ними функціональних розладів

[2, 26-30], включаючи порушення репродуктивної функції, зокрема, розвиток синдрому полікістозних яєчників [31-33].

Вагітність супроводжується перебудовою метаболічних процесів, які адаптують організм жінки до нових умов життєдіяльності, проявом якої є, зокрема, фізіологічна інсулінорезистентність [34], а недостатність адаптивних можливостей організму призводить до збільшення перинатальної захворюваності та порушення в системі мати-плацента-плід [35-38].

Незважаючи на значні досягнення у вивченні етіології, патогенезу, діагностики та лікування ожиріння, систематизація знань у проблемі поєднання вагітності та ожиріння майже відсутня. До цього часу недостатньо досліджені особливості метаболічних процесів у вагітних залежно від ступеня тяжкості ожиріння, їх патогенетичний зв'язок з акушерськими ускладненнями в ранні та пізні терміни гестації, а також не обґрунтована патогенетична основа їх метаболічної корекції. Майже не висвітлені питання про можливість використання показників обміну ліпідів для скринінгової діагностики інсулінорезистентності – ключового механізму розвитку ожиріння та ініційованих ним патологічних змін. Також недостатньо розкриті прояви ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок з ожирінням [39].

Оскільки використання лікарських препаратів в критичні періоди розвитку організму може бути причиною виникнення функціональних розладів систем репродукції і адаптації у нащадків у постнатальному періоді життя [40, 41], можливості патогенетично обґрунтованої корекції метаболічних змін у вагітних на тлі ожиріння набувають першорядного значення.

Ожиріння представляє мультисистемну патологію з включенням майже всіх органів і тканин [1]. Витоки ожиріння беруть початок ще під час вагітності і пов'язані зі станом здоров'я і харчування матері [42]. Саме даний фактор та характер харчування в ранньому дитинстві, особливо на першому році життя, програмує ожиріння в старшому віці [14, 15]. Ось чому зусилля лікарів повинні бути направлені на збереження та підтримку репродуктивного здоров'я вагітної жінки [43, 44].

Поглиблення наших знань про механізми розвитку метаболічних порушень у вагітних з ожирінням є пріоритетним напрямком акушерства, який направлений на розробку та впровадження в акушерську практику нових патогенетично обґрунтованих підходів метаболічної терапії акушерської патології, що і визначає актуальність даної наукової роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота виконана на кафедрі акушерства і гінекології № 1 і є фрагментом науково-дослідної теми ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» «Вивчення патогенетичних механізмів виникнення захворювань репродуктивної системи у жінок, розробка методів удосконалення їх профілактики, консервативного та оперативного лікування і реабілітації», № державної реєстрації 0112U002900. Дисертант є виконавцем фрагментів зазначеної наукової роботи.

Мета дослідження: зниження частоти акушерської патології у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня на підставі розкриття ролі метаболічних порушень та ініційованих ними системного запалення, ендотеліальної дисфункції у розвитку акушерських ускладнень і патогенетичне обґрунтування їх комплексної корекції метаболічними засобами.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати частоту акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла.
2. З'ясувати особливості змін метаболізму вуглеводів у вагітних з ожирінням різного ступеня в ранні і пізні терміни гестації.
3. Розкрити особливості змін метаболізму ліпідів у вагітних з ожирінням різного ступеня в ранні і пізні терміни гестації.
4. Розробити об'єктивні параметри скринінгової діагностики інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням на підставі показників ліпідного обміну.

5. Проаналізувати зв'язок метаболічних порушень у вагітних з ожирінням різного ступеня з розвитком ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду.

6. З'ясувати патогенетичну роль системного запалення низької інтенсивності у вагітних з ожирінням різного ступеня та діагностичне значення інтегральних лейкоцитарних індексів.

7. Проаналізувати морфофункціональний стан, активність NO-синтаз тканини плаценти та роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі плацентарної дисфункції у жінок з ожирінням.

8. З'ясувати роль гіперлептинемії як індуктора інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням різного ступеня.

9. Дослідити порушення стану печінки та його патогенетичну роль у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня.

10. На підставі отримання нових наукових даних про роль метаболічних порушень у розвитку акушерської патології розробити і впровадити патогенетично обгрунтовану комплексну метаболічну корекцію акушерських ускладнень у жінок з ожирінням.

Об'єкт дослідження – метаболічні порушення у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня, їх роль у розвитку акушерських ускладнень та патогенетичне обгрунтування їх комплексної метаболічної корекції.

Предмет дослідження: перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду, показники метаболізму вуглеводів і ліпідів, індекси інсулінорезистентності, прояви системного запалення, ендотеліальної дисфункції, морфофункціональний стан і активність NO-синтаз плаценти у жінок з ожирінням та ефективність комплексної метаболічної корекції порушень обміну речовин і акушерських ускладнень.

Методи дослідження – клініко-лабораторні, ехосонографічні (в тому числі доплерометричні), біохімічні, імуноферментні, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. В дисертаційній роботі всебічно обґрунтована ключова роль патологічної інсулінорезистентності та ініційованих нею системного запалення, ендотеліальної дисфункції у розвитку акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням різного ступеня на підставі підвищення індексу НОМА-IR (з $4,02 \pm 0,37$ до $5,18 \pm 0,75$) і зниження індексу CARO (з $0,32 \pm 0,02$ до $0,28 \pm 0,03$) протягом вагітності, порівняно з жінками з фізіологічною масою тіла (індекс НОМА-IR в ранні терміни гестації дорівнював $1,70 \pm 0,23$, в пізні терміни – $2,57 \pm 0,42$; індекс CARO – $0,61 \pm 0,06$ та $0,43 \pm 0,05$, відповідно), що внаслідок прогресування зниженої чутливості клітин до інсуліну сприяє розвитку недостатності їх енергетичного забезпечення.

Доповнено наукові дані про механізми розвитку гіпертригліцеридемії та найбільш атерогенної гіперліпопротеїнемії IV типу у вагітних з ожирінням, що послужило підґрунтям для розробки скринінгової діагностики інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням на підставі ліпідних маркерів – підвищення рівня тригліцеридів в плазмі крові, збільшення співвідношення «ТГ/ЛПВЩ» та «ЛПДНЩ/ЛПВЩ $\times 100$ », які доповнюють глюкозо-інсулінові індекси НОМА-IR і CARO і є інформативними та доступними для контролю метаболічної дисрегуляції.

Доповнено наукові дані про патогенетичний зв'язок компенсаторної гіперінсулінемії, яка є проявом інсулінорезистентності, зі ступенем тяжкості ожиріння у вагітних жінок, про що свідчить підвищення рівня інсуліну в 2,3 та 1,9 рази в ранні і пізні терміни гестації, порівняно з групою жінок з фізіологічною масою тіла.

Уточнено наукові дані про суттєвий внесок гіперлептинемії протягом вагітності (зростання в 1,8 рази), як показника адипоцитарної дисфункції жирової тканини, у розвиток інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням.

Поглиблені уявлення про участь системного запалення низької інтенсивності в патогенезі акушерських ускладнень. Показано, що рівень прозапальних цитокінів – ТНФ- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці крові вагітних зв'язаний зі ступенем тяжкості ожиріння за механізмом послідовної імунної

відповіді. Доведено, що маркерами ранньої діагностики системного запалення низької інтенсивності у вагітних з ожирінням є інтегральні лейкоцитарні індекси – індекс співвідношення кількості лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів та індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів.

Доповнено наукові дані про роль підвищення окиснювальної модифікації протеїнів у вагітних з ожирінням (зростання на 35,8%), яка відображає розвиток окиснювального стресу та ендотеліальної дисфункції.

Пріоритетними є дослідження активності ферментів NO-регулюючої системи для оцінки дисфункції ендотелію плаценти – зниження активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS) в 2,2 рази, підвищення активності індукцибельної NO-синтази (iNOS) в 2,6 раз, а також збільшення в 5,8 раз співвідношення «iNOS/eNOS», які асоціюються зі змінами типів ворсин плаценти (збільшення кількості стовбурових і проміжних та зменшення термінальних), а також збільшенням числа децидуальних макрофагів та проявами десквамації ендотелію.

Вперше на підставі кореляційного аналізу обґрунтовано тісний патогенетичний зв'язок метаболічних порушень з частотою і тяжкістю акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з ожирінням різного ступеня в ранні і пізні терміни гестації. Встановлено, що у жінок з ожирінням I ступеня вміст кортизолу і кількість β -клітин підшлункової залози тісно корелюють з частотою плацентарної дисфункції ($R=0,73$ та $R=0,62$), активність ферменту глюконеогенезу АлАТ – з частотою невиношування вагітності ($R=0,41$); коефіцієнт де Рітиса, який характеризує підтримання енергетичного гомеостазу, – з частотою пізнього гестозу ($\tau=-0,41$). У вагітних з ожирінням II ступеня встановлено позитивний кореляційний зв'язок активності АлАТ з загрозою раннього самовільного викидня ($R=0,64$) і частотою плацентарної дисфункції ($\tau=0,45$); коефіцієнта де Рітиса – з плацентарною дисфункцією ($R=-0,59$), рівнів тригліцеридемії та ЛПДНЩ – з частотою невиношування вагітності ($R=0,58$ та $R=0,52$, відповідно), що відображає патогенетичний зв'язок дисліпідемії з акушерськими ускладненнями. Доведено, що рівні

прогестерону і естрадіолу негативно корелюють з частотою невиношування вагітності ($R=-0,63$ і $R=-0,59$, відповідно); рівень вчСРП – з частотою пізніх гестозів ($R=0,57$), що свідчить про роль системного запалення в патогенезі даного ускладнення вагітності. Встановлено тісний кореляційний зв'язок рівня окиснювально модифікованих протеїнів з плацентарною дисфункцією ($r=0,62$).

У вагітних з ожирінням III ступеня частота асфіксії новонароджених корелює з показниками обміну вуглеводів – рівнем глюкози ($\tau=0,42$), інсуліну ($\tau=0,38$), індексом CARO ($\tau=-0,42$), кількістю β -клітин підшлункової залози ($\tau=-0,46$) та вмістом кортизолу ($\tau=-0,38$), що є наслідком зниження адаптаційних можливостей матері із-за недостатнього енергетичного забезпечення.

Розроблено та опробовано комплекс метаболічної корекції у вагітних з ожирінням I, II та III ступеня шляхом модифікації способу життя у поєднанні з призначенням омега-3 довголанцюгових поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), L-аргініну аспартату. Доведено, що його застосування призводить до підвищення чутливості клітин до інсуліну, усунення гіпертригліцеридемії та послаблення проявів ендотеліальної дисфункції, що проявляється зменшенням індексу HOMA-IR (на 68,8%, 116,1%, 70,8%, відповідно), збільшенням індексу CARO (на 43,8%, 78,9%, 32,3%, відповідно), нормалізацією вмісту тригліцеридів (у вагітних з ожирінням I, II та III ступеня – $0,73\pm 0,03$ ммоль/л, $0,82\pm 0,05$ ммоль/л і $0,79\pm 0,07$ ммоль/л, відповідно, проти даних контрольної групи – $1,15\pm 0,08$ ммоль/л); зростанням активності eNOS (в 2,0 рази), зниженням активності iNOS (в 1,3 рази) та збільшенням співвідношення «eNOS/iNOS» (в 2,5 рази).

Патогенетично обґрунтована метаболічна корекція акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням різного ступеня на фоні позитивних змін метаболічних процесів зменшує частоту преєклампсії легкого ступеня в 2,5 рази, преєклампсії середнього та тяжкого ступеня – в 2 рази; плацентарної дисфункції – в 1,4 рази; дистресу плода під час вагітності – в 2,6 рази та під час пологів – в 1,8 рази і асфіксії новонароджених помірного і тяжкого ступеня – в 1,5 рази.

Практичне значення одержаних результатів. В дисертаційній роботі поглиблені сучасні фундаментальні положення про механізми розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних жінок з ожирінням. На підставі всебічного вивчення метаболічних порушень у вагітних жінок з ожирінням науково обгрунтована схема патогенетичних механізмів розвитку ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду.

Розроблено та впроваджено в практику новий інформативний спосіб скринінгової діагностики інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням, який базується на урахуванні рівня тригліцеридів в сироватці крові (понад 1,39 ммоль/л), співвідношення «ТГ/ЛПВЩ» (понад 0,74) та «ЛПДНЩ/ЛПВЩ×100» (понад 41%) [45-50].

Запропоновано новий спосіб діагностики системного запалення низької градації з використанням гематологічних індексів – індексу співвідношення кількості лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів (понад 1,7) та індексу співвідношення лімфоцитів і еозинофілів (менше 20,4) [51].

Запропоновано новий спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції фетоплацентарного комплексу у жінок з ожирінням шляхом оцінки співвідношення активності NO-синтаз (iNOS/eNOS) в тканині плаценти, яке при перевищенні 0,27 характеризує порушення NO-регулюючої системи плаценти та розвиток плацентарної дисфункції [52].

Розроблено та впроваджено з оцінкою клініко-лабораторної ефективності новий спосіб комплексної корекції метаболічних порушень та акушерських ускладнень у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня, що включає модифікацію способу життя (обмежене споживання тваринних жирів, легкозасвоюваних вуглеводів; підвищення фізичної активності) та застосування метаболічних засобів, які нормалізують стан біомембран клітин та покращують функцію інсулінових рецепторів, підвищують чутливість клітин до інсуліну, знижують прояви дисліпідемії, – омега-3 поліненасичених жирних кислот, а також L-аргініну аспартату, який здійснює вазодилататорний вплив, покращує стан NO-регулюючої системи та ендотеліальну функцію судин [53].

Результати наукових досліджень впроваджені в практичну роботу ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України»; Київського міського пологового будинку № 5; обласного перинатального центру КУ «Обласна клінічна лікарня» м. Одеса; Харківського міського перинатального центру; міського клінічного пологового будинку м. Полтави; перинатального центру Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського; Полтавської ЦРЛ; Решетилівської та Миргородської ЦРЛ Полтавської області; лікувально-діагностичного центру «Анелі», м. Миргород Полтавської області.

Результати наукових досліджень покладено в основу двох галузевих нововведень, які включені до «Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я»: «Спосіб діагностики інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня» та «Спосіб визначення чутливості клітин до інсуліну у вагітних жінок з супутнім ожирінням» [49, 50], а також двох інформаційних листів про нововведення в системі охорони здоров'я: «Метод діагностики інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням» та «Метод визначення чутливості клітин до інсуліну у вагітних жінок з ожирінням» [47, 48].

Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології № 1 та № 2, на циклах акушерства і гінекології та клінічної біохімії факультету післядипломної освіти та кафедри медичної, біоорганічної та біологічної хімії Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава); в навчальному процесі кафедри акушерства та гінекології № 2 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), кафедри біологічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України, кафедри перинатології, акушерства і гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету

МОЗ України, кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету МОЗ України, кафедри медичної біохімії Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського» МОЗ України, а також в навчальному процесі кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України (м. Чернівці).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Здобувач є автором основної ідеї роботи, особисто виконав патентно-інформаційний пошук за темою дисертації, проаналізував літературні джерела, сформулював мету та завдання досліджень, спланував групи досліджень, провів клінічні та акушерські дослідження вагітних жінок, забір матеріалу для імуноферментних, біохімічних та патоморфологічних досліджень, запропонував схему комплексної метаболічної корекції вагітних з ожирінням, впровадив практичні рекомендації в роботу лікувально-профілактичних закладів, здійснив статистичну обробку матеріалу, узагальнив результати досліджень, сформулював висновки.

В наукових роботах, опублікованих у співавторстві, особистий внесок автора складає переважну частину (дизайн дослідження, забір матеріалу, аналіз результатів досліджень) наукової участі співавторів.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи повідомлялись та обговорювались на XII та XIII з'їздах акушерів-гінекологів України з міжнародною участю (Донецьк, 2006; Одеса, 2011); XI, XII, XIII конгресі Світової федерації Українських лікарських товариств (Полтава, 2006; Івано-Франківськ, 2008; Львів, 2010); науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі акушерів-гінекологів України (Дніпропетровськ, 2008; Чернівці, 2009; Ялта, 2010; Київ, 2012, 2013, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології» (Судак, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013); IX читаннях ім. В. В. Підвисоцького (Одеса, 2010); X Українському

біохімічному з'їзді (Одеса, 2010); Всеукраїнській науково-методичній конференції «Інноваційні технології в медицині. Проблеми та їх вирішення» (Полтава, 2012); International Conference in Pharmacology „Targeting cellular regulatory systems” (Riga, Latvia, 2012); XII з'їзді Світової федерації Українських лікарських товариств (Київ, 2013); 7 th Lviv-Lublin conference of Experimental and Clinical Biochemistry, (Lviv, Ukraine, 2013); науково-практичній конференції «Актуальні питання експериментальної і клінічної біохімії та фармакології» (Тернопіль, 2014); науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біологічної хімії» (Харків, 2014); 7 th International Congress of Pathophysiology Faculty of Sciences, University Mohammed V (Rabat, Morocco, 2014); XI Українському біохімічному конгресі (Київ, 2014); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Суспільство і медицина: діалог в умовах євроінтеграції» (Полтава, 2015); щорічній підсумковій науково-практичній конференції «Актуальные проблемы медицины» (Беларусь, Гродно, 2015); науково-практичній конференції за участі міжнародних спеціалістів «Індивідуальна анатомічна мінливість органів, систем, тканин людини та їх значення для практичної медицини і стоматології» (Полтава, 2016).

Публікації. Основні положення дисертаційної роботи викладено в 50 наукових працях, з яких 17 статей у наукових фахових виданнях України, 6 статей у міжнародних виданнях та 9 статей (8 вітчизняних і 1 зарубіжна) у збірниках наукових праць, надруковано 13 тез в матеріалах науково-практичних конференцій. Отримано 5 деклараційних патентів України на корисну модель.

РОЗДІЛ 1

ОЖИРІННЯ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ СИСТЕМНИХ ЗМІН, ПОРУШЕНЬ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ, ЇХ МЕТАБОЛІЧНА ОСНОВА ТА ЗВ'ЯЗОК З АКУШЕРСЬКИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Ожиріння і системні порушення стану організму

Ожиріння представляє мультисистемну патологію з включенням майже всіх органів і фізіологічних систем. Ожиріння тісно корелює з розвитком захворювань серцево-судинної системи (ССС), цукрового діабету, порушень опорно-рухового апарату та інших [1, 2, 54]. Зв'язок між ожирінням і наступним розвитком серцевої недостатності в значній мірі обумовлений резистентністю до інсуліну [55].

Артеріальна гіпертензія (АГ) та дисліпідемія реєструється у 15-30 % дорослого населення [56] і є одним із найбільш частих проявів ожиріння і метаболічного синдрому (МС). Інсулінорезистентність (ІР) вважають пусковим механізмом цілого ряду метаболічних порушень та зміни циркадного ритму артеріального тиску. АГ тісно патогенетично пов'язана з системними метаболічними порушеннями, вираженим проатерогенним статусом (розвитком інсулінорезистентності, атерогенною дисліпідемією, модифікацією ліпопротеїнів крові) [57-59].

Інсулінорезистентність у хворих з МС у 2-3 рази збільшує вірогідність ризику розвитку серцево-судинних захворювань ССЗ порівняно з АГ без МС [60].

Нейрогенний характер АГ при ожирінні підтверджується високим рівнем активності симпатичної нервової системи (СНС) кровоносних судин нирок і скелетної мускулатури [61] та активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [62].

У пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) спостерігається підвищений вміст інсуліну і С-пептиду в плазмі, індексу НОМА-IR і ці зміни прямо корелюють з концентрацією ангіотензину-II та альдостерону [63]. Гіперінсулінемія підвищує активність СНС, реабсорбцію натрію в нирках, активує обмін натрію і іонів водню в гладком'язових клітинах, що сприяє накопиченню в них іонів натрію і кальцію та підвищенню чутливості до катехоламінів і ангіотензину II [64, 65]. При тривалому впливі подразників (гіперкатехоламінемії, модифікованих ліпопротеїнів, вільних радикалів, цитокінів) порушується цілісність ендотелію та його регуляторна функція з підвищенням вазоконстрикторного впливу [66].

На моделі спонтанної гіпертензії у тварин показано, що підвищення артеріального тиску (АТ) виникає як прояв комплексної реакції, що включає характерні для інсулінорезистентності компоненти: проатерогенну дисліпідемію, гіперглікемію та прозапальний статус [62].

У пацієнтів з АГ виявлені негативні кореляційні зв'язки рівня адипонектину з масою тіла, обводом талії (ОТ), індексом ОТ/ОС (обвід талії / обвід стегна (ОС)) та концентрацією інсуліну. Вміст адипонектину залежить від антропометричних показників, рівень туморнекротичного фактора-альфа (ТНФ- α) пов'язаний з вмістом глікозильованого гемоглобіну. Прогностично значущими чинниками кардіометаболічного ризику є ступінь ожиріння, стадія серцевої недостатності, інсулінорезистентність (індекс CARO), рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), ТНФ- α , адипонектину [66].

У пацієнтів з АГ спостерігається активація прозапального ланцюга імунітету, системи комплемента (С-3 і С-5 компонентів) та цитокінів, що сприяє пошкодженню судинної стінки [67, 68].

Патогенез ГХ не обмежується підвищенням АТ, яке можливо, не є провідним механізмом. Спостерігаються чіткі кореляційні зв'язки між величиною АТ і системними показниками метаболізму, прооксидантного і прозапального статусу.

Діагноз ГХ не можна ставити лише за наявності підвищення АТ, а рівень АТ не можна розглядати як єдину мету антигіпертензивної терапії. Експериментально доведено, що підвищення АТ при спонтанній АГ включає компоненти, характерні для синдрому інсулінорезистентності: проатерогенну дисліпідемію, гіперглікемію, прозапальний статус. Доведено, що запалення і оксидативний стрес є невід'ємними механізмами патогенезу ГХ [57, 62].

Артеріальна гіпертензія – синдромний діагноз великої групи різноманітних за своєю природою і причинами розвитку захворювань, що вимагають проведення різних лікувальних заходів [69]. Першочергове значення мають рекомендації по дотриманню здорового способу життя і тренуючих навантажень.

Приведені переконливі дані про те, що основу формування АГ і атеросклерозу у людини складає дефіцит есенціальних ПНЖК [70].

Таким чином, АГ патогенетично тісно пов'язана з основними метаболічними порушеннями при ожирінні, що ініціюють дизрегуляцію судинного тонусу.

Порушення функцій нирок при МС у формі мікроальбумінурії реалізується з участю таких механізмів як глікозилювання білків мембранних структур клубочків нирок, порушення судинної проникності та гальмування швидкості клубочкової фільтрації внаслідок гіперліпідемії [71].

Ожиріння нерідко сполучається з остеоартрозом [72]. В основі ушкодження хрящової тканини у хворих на остеоартроз лежить системне запалення низької інтенсивності, про що свідчить підвищення рівня С-реактивного протеїну [73].

МС сприяє розвитку патологічних змін в системі травлення [74-76], зокрема, сполучається з хронічним панкреатитом, частота якого за останні 30 років зросла вдвічі. Вважають, що у прогресуванні панкреатиту важливу роль відіграють інсулінорезистентність та порушення ліпідного обміну [77].

Гіперурикемію при ожирінні та МС пов'язують з розвитком метаболічного ацидозу і оцінюють як високочутливий тест ушкодження клітин

in vivo [78]. Доведено, що навіть помірно підвищена концентрація сечової кислоти зумовлює ризик розвитку гіпертензії, цукрового діабету (ЦД) 2 типу, фатальних серцево-судинних подій. Нормоурикемія з підвищенням екскреції сечової кислоти рівнозначна посиленню її продукції [79]. Подагра може служити унікальною моделлю вивчення взаємовідносин всіх компонентів МС [80]. Гіперурикемія часто спостерігається при ГХ. В експерименті показана здатність сечової кислоти підвищувати АТ, вірогідно, унаслідок дисфункції ендотелію. У більшості хворих на подагру (83 %) виявлено АГ. Надлишок харчових ліпідів перешкоджає виведенню сечової кислоти [81].

При вивченні взаємозв'язку компонентів МС (два, три і більше) встановили, що у контрольній групі вміст сечової кислоти у сироватці крові становив $232,3 \pm 15,9$ мкмоль/л, в групі з 1-2 компонентами МС – $249,1 \pm 13,8$ мкмоль/л; з 3-ма компонентами – $313,2 \pm 12,6$ мкмоль/л; в групі з ускладненнями МС – $348,6 \pm 15,4$ мкмоль/л. Отже, існує пряма залежність між ступенем тяжкості МС і рівнем сечової кислоти в крові [82].

У сучасних підлітків найбільш частим ускладненням ожиріння є гіпоталамічний синдром пубертатного періоду або ожиріння з рожевими стріями, яке з віком трансформується в МС [83].

Таким чином, ожиріння і МС є фактором високого ризику розвитку системних порушень в організмі, що визначає ожиріння як важливу міждисциплінарну проблему.

1.2 Ендокринна функція жирової тканини та роль адипоцитокінів у порушенні метаболічних процесів при ожирінні

У розвитку ожиріння визначальну роль відіграють порушення нейроендокринної регуляції метаболізму. Уявлення про жирову тканину як метаболічно інертну, яка виконує роль тільки депо енергії, остаточно переглянуте. В адипоцитах виявлені специфічні рецептори гіпофізарних гормонів і гіпоталамічних пептидів: ФСГ, ЛГ, АКТГ, ТТГ, гормону росту,

пролактина, окситоцина і вазопресина. Жирова тканина є дифузною ендокринною залозою, яка синтезує ряд гормонів і біологічно активних речовин: тестостерон, естрон, лептин, ангіотензин, амелін, адипонектин, резистин, вісфатин, а також цитокіни – ТНФ- α , ІЛ-6, ІЛ-8 та регулятори ліпопротеїнового метаболізму (ліпопротеїнова ліпаза, гормончутлива ліпаза, протеїн, що переносить ефіри холестеролу) [84]. Нормальні рівні адипокінів мають фундаментальне значення для підвищення активності гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи [85].

Ключова роль у функціонуванні нейроендокринного ліпостату належить гормону лептину. Лептин виконує сигнальну функцію та передає інформацію щодо маси тіла в гіпоталамус, а також знижує апетит і споживання їжі та відчуття голоду [86, 87]. Лептин є мірою маси жирової тканини [88].

Основні механізми дії лептину зводяться до підвищення печінкового глікогенолізу, захоплення глюкози скелетними м'язами, активації ліполізу і зменшення вмісту ТГ у жировій та інших тканинах без підвищення рівня вільних жирних кислот (ВЖК) у плазмі. Отже, сама жирова тканина синтезує речовини, які знижують чутливість клітин до інсуліну (ТНФ- α , лептин), порушуючи зв'язок інсуліну зі специфічними рецепторами в адипоцитах [89, 90].

У пацієнтів з ожирінням у більшості випадків спостерігається підвищення концентрації лептину, що вказує на лептинорезистентність [91]. Кортикостероїди підвищують синтез лептина та сприяють лептинорезистентності [92].

Рівень лептина у сироватці крові підвищується зі збільшенням ступеня ожиріння [86, 93] та позитивно корелює з АТ, рівнем загального холестерину, сечової кислоти, С-пептида та негативно – з рівнем ХС ЛПВЩ [86, 94, 95].

Загалом лептин підвищує витрати енергії. За межами структур нервової системи лептин підвищує чутливість м'язової і жирової тканин до інсуліну і обмежує накопичення жиру, отже попереджає розвиток ожиріння [87].

Є відомості про те, що у патогенезі ожиріння, гіперандрогенії та резистентності до інсуліну у жінок при синдромі полікістозних яєчників вагому роль може відігравати лептин, про що свідчить його висока концентрація на тлі ожиріння, яка, можливо, обумовлена зниженням чутливості рецепторів до лептину. Існує пряма кореляція між рівнями інсуліну та лептину, а також вільних андрогенів та лептину [96]. Лептин є ймовірною зв'язуючою ланкою між гіперандрогенізмом та ожирінням при синдромі полікістозних яєчників.

Прогресування абдомінального ожиріння у хворих з МС асоціюється з вірогідним зростанням рівня лептину і ризиком розвитку кардіоваскулярних захворювань [9]. Вміст лептину в крові і лептинорезистентність у пацієнтів з ІХС значно зростають (в нормі середній рівень лептину дорівнює $10,32 \pm 1,12$ мкг/л) [97]. Гіперлептинемія супроводжується проявами ІР та дисліпідемії. Поряд із формуванням резистентності до інсуліну, маркером якої є зниження кількості рецепторів до лептину, прогресують ознаки МС [98]. Доведено, що чим більше компонентів МС, тим менше рецепторів до лептину [99].

Згідно даним І. М. Щербини [100], у клімактеричному періоді спостерігається високий кореляційний зв'язок між вмістом лептину та формою клімактеричного синдрому: при урогенітальному синдромі рівень лептину був підвищеним, а при МС – вкрай високим. За даними А. Г. Коломійцевої і співавторів [101], гестаційне ожиріння у жінок у другій половині вагітності характеризується підвищенням вмісту у крові лептину, греліну, а також ТНФ- α .

Гіперінсулінемія збільшує вміст лептину внаслідок зниження кількості рецепторів до лептину в гіпоталамусі. Зростання рівня кортизолу при ожирінні також сприяє розвитку резистентності до лептину [102, 103]. Лептинорезистентність порушує утилізацію ВЖК, зумовлює гіпертригліцеридемію та сприяє розвитку жирової інфільтрації печінки. Отже, лептин відіграє важливу патогенетичну роль у розвитку ожиріння.

Адипонектин підвищує чутливість тканин до інсуліну. ТНФ- α , ІЛ-6, СРП, інсулін та глюкокортикоїди гальмують експресію гена адипонектина [104]. Адипонектин відносять до антиатерогенних сполук. Зниження рівня

циркулюючого адипонектину є маркером ІР [34]. Деякі автори вважають адипонектин одним із найважливіших адипоцитокінів, що регулює чутливість клітин до інсуліну [105, 106].

До головних фізіологічних ефектів адипонектина відносять наступні: контроль диференціювання адипоцитів та їх розміру; регуляцію енергетичного метаболізму шляхом підвищення чутливості гепатоцитів до інсуліну, зниження концентрації глюкози в крові за рахунок гальмування глюконеогенезу та підвищення утилізації глюкози скелетними м'язами, а також ангіопротекторна та кардіопротекторна дія [107].

На відміну від інших адипокінів, зв'язок адипонектина з ІР носить зворотно пропорційний характер. Падіння концентрації адипонектину в крові передуює початку ожиріння та сприяє формуванню ІР при ряді патологічних процесів, в тому числі при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ). Рівень адипонектину корелює з розвитком ІР, обводом талії, масою тіла та вмістом інсуліну. ТНФ- α , активність якого підвищена при ожирінні, здатний супресувати експресію гена адипонектина, що пояснює його зниження при ожирінні [108].

Адипонектин знижує вираженість інсулінорезистентності, покращує функціональну активність панкреатичних бета-клітин [109], підвищує чутливість тканин до інсуліну, знижує рівень ТГ, підвищує вміст ЛПВЩ та покращує функцію ендотелію [110]. У пацієнтів з МС рівень адипонектину значно знижений порівняно з нормою ($5,8 \pm 4,6$ та $9,2 \pm 5,3$ мкг/мл відповідно), виявлені достовірні негативні кореляції вмісту адипонектину з індексом маси тіла (ІМТ), рівнем діастолічного АТ, ТГ і концентрацією глюкози і позитивна – з рівнем ХС ЛПВЩ [111]. Адипонектин підвищує чутливість клітин печінки до інсуліну, у м'язах – стимулює утилізацію глюкози і окислення жирних кислот [112, 113], здійснює захисний вплив на печінку і тим самим володіє антиатерогенним та протизапальним ефектом [107, 114]. Зниження секреції адипонектину вважають провідним фактором розвитку ІР при ожирінні [115].

Експериментально доведено, що адипонектин запобігає порушенню функції плаценти [116].

Адипонектин інгібує адгезію моноцитів, а також стимулює синтез оксида азоту. Загалом адипонектин є унікальним гормоном адипоцитів з антидіабетичним, протизапальним та антиатерогенним впливом [84, 117].

Гіпоадипонектинемію розглядають як фактор ризику ССЗ [114], яку виявляють у 90,3 % пацієнтів з ожирінням (рівень адипонектину становив $6,5 \pm 0,3$ мкг/мл проти 10,3-14,5 мкг/мл в нормі) і ЦД. Зниження калорійності їжі призводить до підвищення концентрації адипонектину пропорційно зниженню маси тіла. Адипонектин вважають об'єктивним показником успіху гіпокалорійної дієти [118].

ТНФ- α відіграє ключову роль в імунній системі, індукує синтез ІЛ-6, під впливом якого гепатоцити синтезують С-реактивний протеїн (СРП). Рівень ТНФ- α корелює з рівнем СРП [119]. Вміст ТНФ- α в крові коливається в широких межах: 0,99-89,45 нг/мл у хворих з АГ [108], за даними інших авторів – від 55,8 до 90,1 пг/л [120]. ТНФ- α експресується адипоцитами: його продукція більша у підшкірній жировій тканині (ЖТ), чим у вісцеральній, а концентрація ТНФ- α корелює з масою тіла [121]. ТНФ- α є медіатором ІР. Активація ТНФ- α викликає ІР, що перш за все проявляється гальмуванням транспорту глюкози в скелетні м'язи [122-124].

Спостерігається тісний кореляційний зв'язок активності ТНФ- α з рівнем інсуліну, глікозильованим гемоглобіном (HbA_{1c}) та індексом НОМА-ІР [125]. ТНФ- α здатний зменшувати секреторну активність бета-клітин підшлункової залози [126, 127].

ТНФ- α є найбільш активним цитокіном, який відіграє ключову роль у розвитку запалення. Він опосередковує симптоми токсемії, лихоманки, лейкоцитоз, індукує синтез білків гострої фази, міграцію нейтрофілів. ТНФ- α здатний викликати ушкодження ендотеліальних клітин, ігнорувати продукцію оксида азоту ендотеліоцитами та підвищувати пристінкове тромбоутворення з формуванням атеросклеротичних бляшок [127]. Рівень ТНФ- α у сироватці крові

збільшується у хворих на АГ з надмірною масою тіла та ожирінням I-II ступеня [86]. Концентрація ТНФ- α суттєво зростає при аутоімунному запаленні тканини яєчників [128].

Рівень ТНФ- α та ІЛ-6 активують внутрішньоклітинні фактори транскрипції NF- κ B (nuklear factor kappa B) і JNK, що сприяє фосфорилуванню серина в рецепторі інсуліну (і тим самим пригніченню дії гормону), а також підтримує запальний процес [129, 130]. Прозапальні цитокіни підсилюють ІР та пригнічують антиліпогенну дію адипокінів [131, 132].

Підвищена продукція ТНФ- α , ІЛ-1 β характерна для розвитку стресу і здатна посилювати його прояви шляхом збудження гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи [133].

Рівень греліну – гормону голоду коливається протягом доби залежно від споживання їжі. Грелін координує поведінкову реакцію на стрес та рівень поглинання енергії організмом, впливаючи на центр апетиту в гіпоталамусі [84]. Вміст греліну в плазмі крові при відчутті голоду підвищується в декілька разів, а після насичення – різко знижується. Він є антагоністом лептину. В стресовій ситуації грелін сприяє переїданню. Гормон бере участь у формуванні пам'яті, поведінки. Грелін індукує активність eNOS [134, 135]. Дві третини греліну продукує шлунок. Його концентрація підвищується в період голодування та перед прийомом їжі [84]. Пероральне навантаження глюкозою знижує концентрацію греліну у крові, яка негативно корелює з ІМТ. Секреція греліну підвищується при ожирінні [136].

ІЛ-6 секретується в основному вісцеральною жировою тканиною. Його рівень корелює з ступенем ожиріння та інсулінорезистентністю і знижується при зменшенні маси тіла [84]. Він негативно впливає на чутливість клітин до інсуліну [137]. ІЛ-6 є індуктором синтезу білків гострої фази і найбільш активним цитокіном, що впливає на розвиток імунної відповіді та запальної реакції не тільки в жировій тканині, але й системно [138].

Резистин синтезується макрофагами в жировій тканині і позитивно корелює з ІМТ. Резистин є антагоністом адипонектину. Підвищений рівень резистину корелює з індексом інсулінорезистентності [112, 139].

Вміст гормону жирової тканини вісфатину в крові прямо корелює з ІМТ та інсулінорезистентністю. Вважають, що він бере участь в патогенезі судинних ускладнень при діабеті та атерогенезі [34].

Жирова тканина може також продукувати естрогени завдяки наявності ароматази, активність якої стимулюють лептин, ІЛ-6 та ТНФ- α .

Таким чином, жирова тканина, що продукує адипоцитокіни, відіграє важливу роль у регуляції обміну речовин, а розвиток адипоцитарної дисфункції є одним із механізмів прогресування інсулінорезистентності.

1.3 Інсулінорезистентність як провідний патогенетичний ланцюг метаболічних порушень при ожирінні

Провідну роль в ініціації механізмів, що складають патогенетичну основу ожиріння та МС, відводять інсулінорезистентності [140-144].

Інсулінорезистентність визначають як стан, при якому для реалізації метаболічних ефектів інсуліну необхідні більші концентрації гормону, ніж у нормі. Інсулінорезистентність супроводжується порушенням всіх видів обміну речовин та, зокрема, зниженням поглинання глюкози тканинами під впливом інсуліну, тобто має місце резистентність клітин різних органів і тканин до глюкозознижучої дії інсуліну [34, 142, 144].

Аналіз метаболічних змін при ожирінні, ініційованих інсулінорезистентністю, потребує хоча б короткої характеристики метаболічних ефектів інсуліну. Інсулін відіграє головну роль в енергетичному забезпеченні тканин [145]. Сенсори, які ініціюють секрецію інсуліну, розташовані в цитозолі α - і β -клітин підшлункової залози і фіксують зміни вмісту глюкози в клітинах. Інсулін контролює білки-транспортери ГЛЮТ з спеціалізованими функціями, наприклад, ГЛЮТ-4 слугує транспортером

глюкози в міоцити і адипоцити. Основними субстратами мітохондріального окиснення та синтезу аденозинтрифосфату (АТФ) є глюкоза та вільні жирні кислоти. Транспорт жирних кислот до клітин у складі тригліцеридів здійснюють ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), які синтезують гепатоцити. Гідроліз тригліцеридів в складі ЛПДНЩ каталізує постгепаринова ліпопротеїнова ліпаза. Всі ліпази гідролізують пальмітинові тригліцериди (тваринного походження) значно повільніше, чим олеїнові тригліцериди [146]. Отже, існують два варіанти (пальмітиновий і олеїновий) метаболізму жирних кислот для утворення енергії. Гідроліз пальмітинових ТГ та вивільнення жирних кислот в клітинах може бути таким повільним, що не забезпечує синтез достатньої кількості АТФ.

Синдром інсулінорезистентності розвивається в ситуації, коли в умовах гіперліпідемії, гіперглікемії і активного поглинання ЛПДНЩ клітинам не вистачає екзогенних жирних кислот для утворення ацетил-КоА і синтезу АТФ, що відбувається при реалізації пальмітинового варіанту метаболізму субстратів синтезу АТФ [146].

В міоцитах і гепатоцитах можна депонувати не більше 500 грамів глюкози у вигляді глікогену, вся інша кількість глюкози перетворюється в жирні кислоти, а потім включається в тригліцериди та ЛПДНЩ [146]. Отже, глюкоза – одне із головних джерел депонування тригліцеридів. Концентрація неетерифікованих жирних кислот є інтегральним показником обміну ліпідів. Глюкоза, жирні кислоти і амінокислоти при підвищенні вмісту в крові стимулюють синтез і секрецію інсуліну та гальмують продукцію гормонів з гіперглікемічним ефектом.

Ендогенні пептиди, що утворюються при надмірному протеолізі, викликають зміну конформації інтегральних мембранних білків та рецепторні дисфункції [147]. Але головну роль у зниженні чутливості тканин до інсуліну відіграють пострецепторні дефекти інсулінозалежного транспорту глюкози. Інсулінорезистентність і МС тісно пов'язані з первинним клітинним дефектом сигнального шляху інсуліну [148].

Високий рівень вільних жирних кислот сприяє розвитку інсулінорезистентності і хронічної гіперглікемії. Це положення обґрунтовано шляхом інфузії ліпідів здоровим добровольцям, що призвело до розвитку інсулінорезистентності. Так виникло поняття про ліпотоксичність [34, 149]. Автори виділяють декілька типів інсулінорезистентності: фізіологічний, метаболічний, ендокринний та неендокринний. Метаболічна інсулінорезистентність характерна для ЦД типу 2 та декомпенсації ЦД типу 1, а також для ожиріння.

Порушення чутливості клітин до інсуліну проявляється зниженням метаболізму глюкози в скелетних м'язах, порушенням гальмівної дії інсуліну на продукцію глюкози в печінці, гальмуванням здатності інсуліну інгібувати ліполіз в жировій тканині [150].

До цих пір дискутується питання про те, яке значення має інсулінорезистентність – це реакція патологічна чи фізіологічна. Відомо, що фізіологічна інсулінорезистентність характеризується тим, що вона обмежується певними органами і тканинами і не має системного характеру [29, 151]. Патологічна інсулінорезистентність відзначається стійкістю, тенденцією до прогресування та сприяє розвитку ЦД-2, МС, атеросклерозу і АГ. Експериментально доведено, що високий вміст жирів в материнській дієті програмує інсулінорезистентність плоду, генетичну основу якої складає збільшення рівня м-РНК цитокіна ТНФ- α та зниження м-РНК транспортера ГЛЮТ-4 [152].

Підвищення апетиту та переїдання при ожирінні призводять до перевантаження інсулярного апарату. В огляді С. М. Генеса ще в 1974 році приведені дані про підвищення функції підшлункової залози у осіб з ожирінням: вміст імунореактивного інсуліну в крові після навантаження глюкозою у осіб з ожирінням був в 2-4 рази більший, чим у осіб з нормальною масою тіла. Після зменшення маси тіла і об'єму адипоцитів цей показник нормалізувався [153]. Показано, що при ослабленні реакції людей на навантаження глюкозою спостерігається гіпертрофія острівцевої тканини

підшлункової залози. У людини від народження до зрілості об'єм і число адипоцитів збільшується в 4-5 раз. Після зниження маси тіла у людей і тварин з надмірною масою тіла усуваються всі порушення інсулінорезистентності, що заперечує первинну ІР жирової та м'язової тканини. С. М. Генес [153] більш обґрунтованим вважає таке уявлення: первинна гіперфагія супроводжується гіперглікемією, гіперінсулінемією і гіпертрофією β -клітин підшлункової залози. Остання обумовлює гіперінсулінемію натщесерце і гіперсекрецію інсуліну після навантаження глюкозою.

Інсулінорезистентність виникає унаслідок гальмування передачі сигналу після зв'язування інсуліну з рецептором, що може розвиватися із-за підвищення концентрації глюкози в крові («глюкозотоксичності»), яка знижує чутливість β -клітин до інсуліну. Глюкозотоксичність чітко корелює з ІМТ, інсулінорезистентністю.

Л. М. Берштейн і співавтори [154] підкреслюють «джокерну» (подвійну) функцію глюкози: 1) ендокринну – індукцію секреції інсуліну панкреатичною залозою та 2) генотоксичну – пов'язану з ушкодженням ДНК унаслідок стимуляції утворення реактивних форм кисню у мононуклеарах крові. Частка осіб з глюкозоіндукованою глюкзотоксичністю становить 23,7 %. У цих осіб спостерігається більш високий рівень ТНФ- α та ослаблення індукованої глюкозою секреції С-пептида. Отже, розвиток інсулінорезистентності тісно пов'язаний з порушенням обміну ліпідів та вуглеводів.

На виникнення інсулінорезистентності у сучасної людини суттєво впливають гіподинамія та зміна характеру харчування, так як сприяють порушенню толерантності до жиру, підвищенню внутрішньом'язового вмісту тригліцеридів [155].

Більшість авторів розглядають МС як сполучення патогенетично взаємозв'язаних факторів, причиною розвитку яких є інсулінорезистентність.

На чутливість тканин до інсуліну впливають різні фактори: надмірна маса тіла, особливо розподіл жирової тканини, рівень артеріального тиску і наявність артеріальної гіпертензії, дисліпідемія та інші. Роль абдомінального

ожиріння в патогенезі інсулінорезистентності безсумнівна. Є підстави вважати інсулінорезистентність поліетіологічним фактором, про що свідчить наявність значної кількості експериментальних моделей інсулінорезистентності [156].

Патогенетичну основу синдрому інсулінорезистентності складають взаємопов'язані порушення обміну ліпідів, вуглеводів, системне запалення, а також оксидативний стрес [157]. Автори відтворювали інсулінорезистентність у кролів шляхом ліпідного навантаження, в умовах тривалого вуглеводного навантаження та системного запалення після внутрішньовенного введення пірогеналу. Тривале вуглеводне навантаження у кролів сприяє порушенню вуглеводного гомеостазу, яке супроводжувалось проатерогенними змінами обміну ліпідів та ознаками системного запалення з проявами оксидативного стресу. За цих умов вміст у плазмі СРП підвищився в більш пізній термін в 7,5 разів [158]. Отже, метаболізм вуглеводів тісно пов'язаний з метаболізмом ліпідів і системним запаленням. Після ліпідного навантаження (вершки із розрахунку 130 г жиру на 2 м²) значно зростала концентрація ТГ, атерогенних апо-В-100, ХС та знижувалася концентрація ХС ЛПВЩ, яка не відновлювалася протягом 6 годин. Одночасно при тривалій інфузії вільних жирних кислот уже через 3-4 години відмічалось пригнічення транспорту глюкози в клітини та її фосфорилування [65].

Підвищений вміст вільних жирних кислот в плазмі крові натщесерце є раннім маркером інсулінорезистентності. Механізм виникнення інсулінорезистентності обумовлений властивістю вільних жирних кислот блокувати фосфорилування інсулінових рецепторів. Хронічне підвищення вмісту ВЖК в крові викликає зниження синтезу інсуліну, його секреції та індукує апоптоз бета-клітин підшлункової залози [159].

Дисліпідемія при абдомінальному ожирінні характеризується підвищенням рівня ВЖК і ТГ, зниженням концентрації ЛПВЩ, підвищенням в постпрандіальний період ЛПДНЩ, збагачених тригліцеридами [160].

Високожирова дієта підвищує синтез ХС, фосфоліпідів (ФЛ) і ТГ, що доведено експериментально після навантаження пальмітиновою кислотою

[161]. Жирні кислоти гальмують ферменти тканинного дихання, викликають дисфункцію рецепторів PPAR- γ , тобто потенціюють інсулінорезистентність та інші прояви ожиріння і МС [162]. Даний механізм впливу жирних кислот автори визначили поняттям «адипогенотоксикоз».

У патогенезі ожиріння виділяють три основних механізми, а саме: переїдання, недостатню мобілізацію жиру із депо, надмірне утворення жиру із вуглеводів. Отже, моделювання інсулінорезистентності реалізує ці три механізми патогенезу ожиріння.

Інсулінорезистентність відзначається високим атерогенним потенціалом. Інгібування ключового ферменту синтезу холестерину – ГОМК-КоА-редуктази у хворих на МС знижує атерогенний потенціал сироватки крові і сприяє нормалізації показників вуглеводного обміну, а також зниженню вмісту СРП, який характеризує прогресування атеросклерозу [163].

Важливими механізмами розвитку інсулінорезистентності є системне запалення і накопичення надлишку ВЖК в інсулінозалежних клітинах (скелетних м'язах, кардіоміоцитах, гепатоцитах, адипоцитах). Адипоцити містять Toll-подібні рецептори (TLR 4) і розпізнають різноманітні патогени [164, 165]. Активація внутрішньоклітинних сигнальних ланцюгів на кінцевому етапі приводить до транслокації ядерного фактора транскрипції NF- κ B в ядро клітини і підвищує утворення цитокінів [166]. Toll-подібні рецептори індукують інсулінорезистентність в жировій тканині [167].

Підвищення в крові вмісту ВЖК супроводжується паралельним зростанням рівня цитокінів – медіаторів запалення: ТНФ- α , ІЛ-6 [157].

Заслужують на увагу цікаві експериментальні дослідження на кролях, які обґрунтовують зв'язок інсулінорезистентності з розвитком запалення. При моделюванні у тварин системного запалення шляхом внутрішньовенного введення ліпополісахаридів грамнегативних бактерій протягом 8 тижнів спостерігали підвищення вмісту глюкози, глікозильованого гемоглобіну, показників ліпідного обміну. При цьому інсулінорезистентність чітко корелювала з трьома маркерами запалення – СРП, фібриногеном і

лейкоцитозом [168]. Підвищений вміст СРП асоціювався зі збільшенням концентрації проінсуліну та інсуліну та ризиком розвитку серцево-судинних порушень [65, 169, 170].

Окислювальний або прогенотоксичний зсув може виникати і в ЖТ, зокрема при ожирінні, що супроводжується її макрофагальною інфільтрацією [171].

Тривала гіперсекреція прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та ІЛ-8) мононуклеарами сприяє активації ендотеліоцитів і є одним із ключових факторів прогресування ІХС [172].

При МС спостерігається підвищення синтезу більшості адипокінів і зниження продукції адипонектина. Хронічне підвищення локальної або системної концентрації адипокінів вносить визначальний вклад у розвиток МС. ТНФ- α , ІЛ-6 і резистин відіграють ключову роль у розвитку хронічного запалення; ТНФ- α та ІЛ-6 – у розвиток інсулінорезистентності; ангіотензин, лептин, дефіцит адипонектина – у розвиток АГ і атеросклерозу [173, 174].

Для вивчення ролі хронічного системного запалення низької інтенсивності в етіології і патогенезі МС досліджували деякі маркери запалення в крові пацієнтів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ТНФ- α , СРП). Діагностика МС здійснювалась за критеріями АТІІІ. Доведено, що у пацієнтів, які страждають на абдомінальне ожиріння і мають інші ознаки МС, ступінь інсулінорезистентності корелює з підвищенням вмісту в крові прозапальних цитокінів – ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ТНФ- α , а не з ІМТ [175].

Вісцеральні адипоцити при ожирінні секретують надмірну кількість ТНФ- α , що сприяє розвитку інсулінорезистентності. Підсилення ліполізу у осіб з ожирінням може бути одним із механізмів резистентності клітин до інсуліну. Вільні жирні кислоти володіють прямою і опосередкованою токсичністю (через субстрати перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ)), що приводить до гальмування гліколізу, роз'єднання окиснювального фосфорилування та тканинного дихання. Внаслідок токсичності ВЖК відбувається пряме або опосередковане окислювальним стресом ушкодження мітохондрій, апоптоз і

некроз гепатоцитів [176]. Надлишок ВЖК викликає периферичну інсулінорезистентність в скелетних м'язах з компенсаторною гіперфункцією бета-клітин підшлункової залози і наступним розвитком інсулінової недостатності.

У більшості жінок з клімактеричним синдромом і в перименопаузі виникають зміни ліпідного обміну, характерні для МС [177].

Гіпотиреоз також індукує розвиток синдрому інсулінорезистентності [178].

Приведені докази ролі мітохондріальної дисфункції у розвитку інсулінорезистентності. У осіб з інсулінорезистентністю в скелетних м'язах знижена активність генів, що кодують білки, відповідальні за окисне фосфорилування в мітохондріях [179].

Механізм розвитку інсулінорезистентності ще остаточно невідомий. Хоча зниження чутливості рецепторів до інсуліну, як правило, поєднується з ожирінням, але інсулінорезистентність може розвиватись і незалежно від ожиріння [3, 162, 180]. В деяких випадках інсулінорезистентність спостерігається у людей з фізіологічною масою тіла [181].

Отже, важливим є розкриття механізмів розвитку інсулінорезистентності та її найбільш ранніх проявів. В експерименті ряд авторів моделювали інсулінорезистентність за допомогою дексаметазону (15 мг/кг) протягом 8 тижнів. При цьому розвивалась інсулінорезистентність системного і локального (в гепатоцитах) характеру [182]. Автори роблять висновок про те, що інсулінорезистентність може виникати первинно без попереднього ожиріння або гіперліпідемії.

Зниження чутливості тканин до інсуліну характерне для фізіологічної вагітності [35]. Прояви інсулінорезистентності виникають, починаючи з 16 тижнів вагітності, чому сприяють гормональні зміни – підвищений рівень оваріальних і плацентарних стероїдів, а також кортизолу, починаючи з 24-го тижня вагітності [183, 184]. Інсулінорезистентність в ранні терміни гестації негативно впливає на перебіг вагітності, пологів та соматичний статус жінок

[185]. Профілактична корекція інсулінорезистентності шляхом раціонального харчування, активного рухового режиму та медикаментозної терапії (актовегін, солкосерил, магне-В6, фолієва кислота) підвищувала чутливість тканин до інсуліну, попереджала приріст надлишку маси тіла, дисліпідемію та зменшувала частоту дистресу плоду, оперативного родорозродження та потреби в інтенсивній терапії новонароджених [185]. Автори вважають, що визначення інсулінорезистентності в ранні терміни вагітності необхідно проводити серед усіх жінок, які мають обтяжений спадковий анамнез щодо ЦД, ожиріння та патології ССС.

Зниження вмісту адипонектину слід розглядати як ранній маркер інсулінорезистентності [66].

У відповідь на знижену чутливість тканин-мішеней до дії інсуліну розвивається гіперінсулінемія, яка носить компенсаторний характер, так як підтримує нормальний рівень глюкози [186]. Гіперінсулінемія як компенсаторна реакція на резистентність тканин до інсуліну реалізує суму компонентів МС: дисліпідемію, АГ та сприяє підсиленню ліполізу в жирових депо, а також підвищенню концентрації вільних жирних кислот в крові та зниженню активності ліпопротеїнової ліпази.

Резистентність до інсуліну та гіперінсулінемія – попередники низки метаболічних порушень: абдомінального ожиріння, гіпертригліцеридемії, зниження рівня ХС ЛПВЩ, гіперглікемії. Вплив гіперінсулінемії настільки вагомий, що за високої концентрації інсуліну в плазмі крові можна прогнозувати розвиток АГ. У хворих на ГХ та в поєднанні з ЦД 2-го типу на тлі абдомінального ожиріння мають місце інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, дисліпідемія та гіпер-С-пептидемія [58]. Дисфункція β -клітин підшлункової залози (гіперінсулінемія, інсулінорезистентність) спостерігається у потомків самок з гестаційним діабетом [187].

Інсулін – гормон, необхідний для енергетичного забезпечення всіх тканин, органів і фізіологічних систем, емоційних і поведінкових реакцій,

підтримки гомеостазу, механізмів пристосування і захисту організму від несприятливих факторів середовища [29, 188].

Таким чином, інсулінорезистентність є наслідком трансформації компенсаторно-адаптаційних реакцій у патологічні зміни під впливом багатьох патогенних чинників і виконує роль ініціального механізму в патогенезі ожиріння і МС.

1.4 Системне запалення і його роль в патогенезі ожиріння

Сформовано поняття про розвиток системної запальної відповіді низької градації в жировій тканині у осіб з ожирінням [189-192]. Про це свідчить макрофагальна інфільтрація жирової тканини, яка є обов'язковим компонентом запалення [193]. Спостерігається кореляція між ступенем ожиріння і вираженістю макрофагальної інфільтрації жирової тканини [27].

Системне запалення, асоційоване з ожирінням і МС, характеризується помірною активністю, але воно має унікальні особливості. Адипоцити експресують toll-подібні рецептори, активація яких жирними кислотами індукує основний фактор транскрипції (NF- κ B), який відіграє універсальну роль у розвитку запальної відповіді, активуючи синтез прозапальних цитокінів [165, 173, 176, 194]. Варто зазначити, що навіть у дітей раннього віку за наявності ожиріння спостерігаються ознаки системного запалення низької інтенсивності [195]. Більш висока прибавка ваги за перший рік життя є фактором ризику ожиріння у дорослому віці [196].

Синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) є типовою неспецифічною реакцією організму на дію ушкоджуючих факторів. Головні механізми ССЗВ включають ушкодження ендотелію, активацію лейкоцитів, зовнішнього і внутрішнього шляхів коагуляції, порушення фібринолізу, гіперагрегацію тромбоцитів та вплив на систему комплемента [197].

Цитокіни забезпечують зв'язок між лімфоцитами, фагоцитами, макрофагами та іншими клітинами організму. В фізіологічних умовах цитокіни

практично не надходять в кров, а діють локально. Визначення в плазмі крові високих рівнів цитокінів може спостерігатися при інтенсивних тривалих запальних і аутоімунних процесах, які супроводжуються активацією клітин імунної системи. ІЛ-1 β є центральним медіатором локальних і системних запальних реакцій. Дослідження цитокінового балансу є актуальним для оцінки направленості імунної відповіді та перебігу вагітності [198].

Ожиріння і МС тісно пов'язані з високим рівнем факторів запалення, зокрема з ТНФ- α , інтерлейкінами та СРП [199]. Маркером локальних і системних запальних змін в умовах розвитку інсулінорезистентності є підвищення рівня СРП, який вважають вторинним медіатором запалення. Існує вікова динаміка СРП: від слідових кількостей у здорових новонароджених до 0,17-0,20 мкг/мл у дітей 8-12 років і до 0,47-1,34 мкг/мл у дорослих віком 18-60 років. Високочутливий СРП, який досліджують імуноферментним методом, дозволяє вимірювати показник в межах 0,06-10 мг/л. Його вміст не змінюється протягом доби і не залежить від прийому їжі [200].

СРП опсонізує бактерії та нейтралізує бактеріальні екзотоксини; це молекула-«двірник». Можливо, СРП виконує роль посередника між кров'ю та іншими тканинами внутрішнього середовища у здійсненні захисних і імунних реакцій. Виявлено взаємозв'язок між базовою концентрацією СРП в крові і ендотоксинзв'язуючим потенціалом.

СРП асоціюється з підвищеним кардіоваскулярним ризиком. Допоміжними біомаркерами є адипонектин, розчинний ліганд СД40, ІЛ-18 та матриксна металопротеїназа-9 (ММП-9). Існує тісна кореляція між концентрацією в плазмі крові СРП та фібриногену і обидва фактори можна використовувати для оцінки кардіоваскулярного ризику [201]. Це може бути відображенням ролі низькоінтенсивного запалення у розвитку ССЗ.

СРП позитивно корелює з такими показниками як вміст загального холестерину (ЗХС), ЛПНЩ, глюкози, лептина. Підвищення концентрації СРП дозволяє точно і незалежно прогнозувати можливість розвитку таких ССЗ як інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, раптова серцева смерть [107].

Згідно сучасних уявлень, атеросклероз – це хронічне запалення судинної стінки. Одночасне підвищення рівня СРП і загального ХС є прогностично більш значимим відносно розвитку ускладнень атеросклерозу, чим загальний ХС і ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) [202].

Таким чином, СРП є інформативним критерієм системного запалення, яке відіграє важливу патогенетичну роль у розвитку ожиріння і МС.

Тяжкість МС можна оцінювати за кількістю лейкоцитів в периферичній крові, яка залежить від ступеня ожиріння і рівня сироваткових ЛПНЩ та ЛПВЩ. Лейкоцити, що проникають в жирову тканину, підтримують в ній хронічне запалення і збільшують об'єм адипоцитів. Нейтрофіли поглинають ліпиди, що надходять шляхом ретроендоцитозу з люмінальної поверхні ендотелію. Моноцити здатні захоплювати модифіковані ліпопротеїни і повертатися в кровотік. У чоловіків домінує кліренс ліпідів моноцитами, а у жінок – нейтрофілами. Вони беруть участь в евакуації ліпідів із тканин [203]. Отже, існують гендерні особливості лейкоцитарного кліренсу ліпідів у пацієнтів з МС.

Згідно сучасним поглядам, системне запалення є важливим патогенетичним механізмом в реалізації та прогресуванні інсулінорезистентності, що пов'язано з активацією цитокінів при ожирінні [131, 176]. Жирова тканина є джерелом продукції цитокінів: ТНФ- α , лептину, ІЛ-6. ТНФ- α , ІЛ-6 експресуються на макрофагах і є ініціаторами їх активації, що призводить до виникнення запалення та індукції інсулінорезистентності. Прозапальний цитокін ТНФ- α здатний індукувати інсулінорезистентність та стимулювати синтез колагенази (ММР-9), що може сприяти передчасному розриву плодових оболонок [204].

До нових факторів ризику ССЗ відносяться СРП, ІЛ-6, сечова кислота, інсулін. В патогенезі гіпертонічної хвороби суттєву роль відводять розвитку системного запалення [205].

Сформульована теорія послідовної системної запальної відповіді: спочатку секретується ТНФ- α , який стимулює секрецію ІЛ-1 β та ІЛ-6. За

механізмом зворотнього зв'язку інтерлейкіни підсилюють утворення ТНФ- α , який відіграє пускову роль [206]. У пацієнтів з серцево-судинною недостатністю (ССН) III-IV функціональних класів низький вміст ТНФ- α зумовлений підвищенням рівня ІЛ-6, що пригнічує його синтез [172].

Існує спільність патогенезу АГ і запалення. Ще задовго до розвитку АГ підсилюється продукція активних форм кисню, які ініціюють підвищення АТ. Важливу роль відіграє накопичення «біологічного сміття», ендогенних флогенів, які запускають реакцію запалення. Доказом цього є підвищення вмісту білків гострої фази – маркерів системного запалення. Отже, підвищення АТ – одного із компонентів МС є проявом системного запалення [70]. Підвищений вміст запальних біомаркерів виявляють в різних типах нестабільних атеросклеротичних бляшок (ІЛ-1 β , ІЛ-6) [207].

Визначення метаболітів оксида азоту як маркера запальної реакції може служити допоміжним критерієм оцінки запалення і прогнозу перебігу стеатогепатита [208].

Одним із механізмів контролю внутрішньоклітинного метаболізму є процеси вільнорадикального окиснення, які індукують оксидативний стрес і прискорюють апоптоз ендотеліоцитів [209].

Важливу роль у розвитку запального процесу відіграє ОМП, яка підвищує чутливість білків до протеолізу, а також до перетворення ферментів у каталітично неактивні форми [210-212]. Активні форми кисню (АФК) при окиснювальному стресі здійснюють цитотоксичний вплив. При ускладненні вагітності артеріальною гіпертензією підвищення активності супероксиддисмутази свідчить про надмірну продукцію супероксидрадикалів, які володіють цитотоксичною дією [213]. Окиснювальному стресу відводять суттєву роль у патогенезі судинних ускладнень при цукровому діабеті [214].

Доведено, що ліпіди неферментативно можуть окиснюватись в перекисні сполуки під впливом АФК, які викликають ушкодження тканин. До АФК відносять супероксиданіонрадикал, пероксид водню, синглетний кисень, окиснені форми азоту, зокрема, пероксинітрит, пероксиди ліпідів та інші.

Головний шлях генерації АФК – процеси тканинного дихання в мітохондріях за участю кисню та оксидаз. Ендогенними факторами, що приводять до окиснювального стресу, є активація фагоцитів, порушення дихального ланцюга мітохондрій, зниження рівня антиоксидантів [215]. Окиснені ЛПНЩ стимулюють вивільнення фагоцитами ТНФ- α та ІЛ-1 β . Унаслідок модифікації ЛПНЩ набувають атерогенних і прозапальних властивостей.

АФК, діючи на нуклеїнові кислоти, білки, арахідонову кислоту, фосфоліпіди, викликають утворення токсичних сполук. Процес утворення АФК фагоцитами здійснюється в ході стимуляції неспецифічного захисту. Організм оснащений могутньою антиоксидантною системою (АОС) [216]. В ефектах АОС ключову роль відіграє система глутатіона – головний і прямий відновник АФК і протектор інших біоантиоксидантів.

В організмі існує динамічна рівновага системи генерації АФК, вільних радикалів і антиоксидантного захисту. Зрив антиоксидантного захисту характеризується розвитком оксидативного стресу, вільнорадикальним ушкодженням різних компонентів клітин і тканин, що лежить в основі синдрому пероксидації, який визнаний фактором патогенезу більшості гострих і хронічних захворювань, перш за все головного детоксикуючого органу – печінки [216].

Деякі автори вважають ендотеліоцити першою мішенню вільних радикалів, що призводить до ендотеліальної дисфункції [142].

В останній час до ОМП пропонують відносити і процеси глікозилювання, які розвиваються внаслідок гіперглікемії. Глюкоза, поряд з ліпоперекисами, є хімічно активною сполукою і взаємодіє з білками, амінокислотами і нуклеїновими кислотами. Зниження концентрації глюкози призводить до зміни вмісту як глікозилюваних білків, так і активності ВРО [217].

Таким чином, ОМП є необхідним біохімічним процесом для життєдіяльності організму, але при надмірній активації може викликати порушення метаболізму та розлади функцій. Його участь у механізмі розвитку ожиріння у вагітних не з'ясована.

1.5 Ендотеліальна дисфункція та її роль у розвитку ожиріння

Дисфункція ендотелію є одним із основних механізмів синдрому системної запальної відповіді [197, 218].

Ендотелій судин – це активна метаболічна система, яка підтримує судинний гомеостаз шляхом модуляції тону судин, транспорту розчинених речовин в клітини судинної стінки, їх росту, регуляції запальних і репаративних процесів у відповідь на локальне ушкодження [219]. Загальна маса ендотелію у людини коливається в межах 1600-1900 г, що навіть більше маси печінки. Судинний ендотелій виконує наступні функції: вивільнення вазоактивних речовин (оксида азоту (NO), ендотеліна-1 (ET-1), простацикліна, тромбоксана, ангіотензина-1); регуляцію згортання крові, імунні функції (секреція ІЛ-1), регуляцію росту гладком'язових клітин та інші [220]. Оксид азоту синтезується із L-аргініну під впливом NO-синтаз (трьох ізоформ) і є найбільш потужним вазодилатором. Він діє на гладком'язові клітини судинної стінки через активацію гуанілатциклази, підвищення рівня цГМФ, що приводить до розслаблення судин за схемою: $NO \rightarrow \text{цГМФ} \rightarrow \text{Ca}^{2+}\text{АТФаза} \rightarrow \text{вихід Ca}^{2+} \text{ із міоцитів} \rightarrow \text{вазодилатація}$.

В фізіологічних умовах ендотелій судин під впливом eNOS безперервно виділяє NO, який необхідний для підтримання фізіологічного балансу між вазоконстрикторним і вазодилаторним впливом на судини і, відповідно, для забезпечення адекватного кровопостачання в органи і тканини.

До дефіциту оксида азоту може призводити недостатність L-аргініну або гальмування ендотеліальної NO-синтази [221, 222]. Дисфункцію ендотелію внаслідок гальмування експресії і активності NO-синтази можуть викликати ряд факторів: гіпоксія, ТНФ- α , АФК та селективні ендогенні інгібітори NO-синтази, зокрема, асиметричний диметиларгінін [219].

Оксидативному стресу належить ключова роль в ініціації ушкодження ендотелію [220], яке взаємозв'язане з розвитком прееклампсії [223, 224]. Супероксидний аніон є одним із продуктів оксидативного стресу, який руйнує

оксид азоту і знижує ендотеліальну вазодилатацію. Тривала дія різних ушкоджуючих факторів (гіпоксія, запалення, гемодинамічні перевантаження) приводить до ендотеліальної дисфункції. Дисфункція ендотелію супроводжується послабленням його антиоксидантних можливостей, накопиченням АФК, що сприяє загибелі клітин [222].

Реактивні форми кисню (супероксидний аніон-радикал, гідроксильний радикал, ліпідні радикали) та ряд інших сполук – перекис водню, пероксинітрит – окиснюють такі біомолекули як білки, ДНК і ліпіди, що призводить до їх окиснювальної модифікації та порушення функцій. Вважають, що найбільш вразливими до АФК є білкові молекули [211, 225].

Показано, що при ішемії головного мозку показники ендотеліальної дисфункції і маркери апоптозу – Fas-ліганд і Fas-рецептор підвищуються; індукцію апоптозу можна вважати одним із критеріїв активності нейродегенеративних процесів [226]. Оксид азоту як джерело утворення пероксинітриту відноситься до головних ушкоджуючих факторів ЦНС.

У пацієнтів з МС виявлено високий рівень вазоконстриктора ET-1, що свідчить про наявність ендотеліальної дисфункції [227]. Приведені відомості про можливість програмування судинної дисфункції у дорослому житті нащадків від матерів з ожирінням [24].

У пацієнтів з абдомінальним ожирінням під впливом лептину формується генералізована ендотеліальна дисфункція і зростає вміст ET-1 в сироватці крові.

У вагітних з ожирінням спостерігається підвищений вміст ET-1, а також у жінок з нормальною масою тіла, у яких вагітність ускладнилась плацентарною дисфункцією (ПД). Максимальне зростання вмісту ET-1 в крові відмічалось у вагітних жінок з порушеннями ліпідного обміну і ПД [228].

У пацієнтів з хронічним запаленням ознакою ендотеліальної дисфункції є підвищення вмісту десквамованих ендотеліоцитів [229]. Одним із маркерів системного порушення функції ендотелію і фактором ризику ССЗ вважають мікроальбумінурію [230], а також претромботичні стани [231].

У жінок при урогенітальних розладах в період менопаузи спостерігається зниження продукції оксиду азоту у секретах піхви. Вагінальні свічки з естріолом усувають ці розлади [232].

Ушкодженню ендотелію сприяють такі фактори як інсулінорезистентність, токсичні впливи, артеріальна гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія, вазоактивні пептиди та інші [233]. Ряд клінічних форм перинатальної патології пов'язують з ендотеліальною дисфункцією, що є основою розвитку системних судинних порушень.

Одним з найбільш ефективних і нешкідливих методів підвищення рівня оксиду азоту і усунення дисфункції ендотелію є введення в організм L-аргініну [234-237]. В той же час відмічають, що напрямок дії L-аргініну, що опосередковується через прискорення ендогенного синтезу NO, може бути неоднаковим залежно від стану організму і може навіть погіршитись (синдром системної запальної реакції, сепсис, атеросклероз) за рахунок гіперпродукції пероксинітриту, що приводить до активації ПОЛ [238].

Таким чином, ендотеліальна дисфункція, як один із компонентів ожиріння і МС, є фактором ризику розвитку гемодинамічних порушень та розладів функцій фізіологічних систем.

1.6 Ожиріння і порушення функції печінки

Печінка – орган-мішень при ожирінні, що бере активну участь у патогенезі інсулінорезистентності та розвитку стеатогепатозу. Неалкогольну жирову хворобу печінки або стеатоз («жирова печінка») виявляють у хворих на ожиріння в 4,6 рази частіше, ніж у популяції в цілому [239] і навіть спостерігається у 93 % обстежених осіб [240], тобто має місце коморбідність цих двох захворювань [241, 242]. Максимальний ризик розвитку НАЖХП відмічено в групі осіб з МС [243]. І. О. Костіцька [244] вважає неалкогольну жирову хворобу печінки ще одним кластером МС. НАЖХП є нозологією, яку найчастіше діагностують серед хронічних захворювань печінки у всіх країнах

світу. Якщо серед популяції стеатогепатоз наявний у 10-25 %, то у осіб з ожирінням (ІМТ=30-35 кг/м²) він спостерігається у 57-75 % обстежених і навіть є більш поширеним (39-100 % випадків) [245].

Основні фактори розвитку стеатозу – це висококалорійна їжа, знижена фізична активність, надмірний розвиток вісцеральної жирової тканини і генетичний фактор (порушення регуляції ліпогенезу або ліполізу в печінці) [246]. Надмірне вживання фруктози у складі газованих напоїв також є фактором ризику жирової хвороби печінки [247]. Існує експериментальна модель МС застосуванням дієти з високим вмістом фруктози [248].

До ризиків прогресування НАЖХП відносять ожиріння (ІМТ більше 30 кг/м²), гіпертригліцеридемію та зміну співвідношення АсАТ/АлАТ більше 1,0 [249].

Вважають, що підвищений рівень прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-6) відповідає ступеню запалення в тканині печінки [250, 251].

За останні роки спостерігається значний прогрес у розкритті молекулярних і патофізіологічних змін, що приводять до стеатозу і стеатогепатиту. Патогенез жирової дистрофії печінки будь-якої етіології включає наступні механізми: підвищене надходження вільних жирних кислот в гепатоцити та їх підвищений синтез в гепатоцитах; зниження активності обміну ВЖК в гепатоцитах; уповільнена елімінація ТГ із печінки [252-254].

Всяке ожиріння печінки – це проблема балансу на шляхах надходження ліпідів в орган та їх утилізації або секреції [255].

До факторів ризику НАЖХП відносяться ожиріння, ЦД, дисбіоз кишечника та прийом численних лікарських засобів. Гістологічно розрізняють 3 ступені стеатозу: 1-й – жирова інфільтрація менше 33 % гепатоцитів, 2-й – 33-66 % гепатоцитів, 3-й – більше 66 % гепатоцитів в полі зору. В якості моделі патогенезу НАЖХП запропонована теорія «двох ударів»: перший – розвиток жирової дистрофії, другий – стеатогепатит [252]. При ожирінні, особливо вісцеральному, збільшується надходження в печінку ВЖК, так як за умов ІР активується ліполіз в жировій тканині, а з надлишку ВЖК, які надходять в

печінку, утворюється надмірна кількість нейтрального жиру, виникає жирова дистрофія гепатоцитів. Одночасно або послідовно розвивається окиснювальний стрес – це другий удар з формуванням запальної реакції і розвитком стеатогепатиту [256]. Важливо відмітити, що матері з ожирінням програмують розвиток стеатозу печінки у нащадків, патогенетичною основою якого є оксидативний стрес та мітохондріальна дисфункція [257]. Основну роль в лікуванні стеатозу печінки відіграє зниження маси тіла: гіпокалорійна дієта, не менше 30 хв. щоденних аеробних фізичних навантажень (плавання, ходьба); важливо споживати не менше 15 г клітковини за рахунок фруктів і овочів. Важливим компонентом терапії є вплив на МС та ІР. Третім компонентом терапії є відмова від препаратів, що ушкоджують печінку [256]. Позитивний вплив таких заходів доводить правомірність сучасних поглядів на патогенез НАЖХП.

Деякі автори вважають, що ІР і НАЖХП об'єднані єдиним патогенезом. Накопичення ТГ в цитозолі гепатоцитів може бути зумовлене: 1) порушенням харчування; 2) токсичною дією лікарських препаратів; 3) генетичними порушеннями функцій мітохондрій із зниженням утворення пулу ацетил-КоА із жирних кислот та АТФ в циклі Кребса [145].

У пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом спостерігаються суттєві зміни ліпідного профілю, які залежать від ступеня стеатозу печінки, співвідношення вісцеральної та підшкірної жирової тканини [258].

У пацієнтів на неалкогольний стеатогепатит, що виник при синдромі ІР, встановлено значний ступінь ендокринної дисфункції, підсилення процесів апоптозу, що виникли на тлі цитокинового дисбалансу. Прояви ІР поглиблюються залежно від інтенсивності апоптозу клітин, надлишку вазоконстрикторних субстанцій і супроводжуються значним підвищенням прозапальних цитокинів [259-260]. У 50-75 % хворих на стеатоз спостерігається гепатомегалія [252].

Неалкогольний стеатогепатит має тенденцію до прогресування впритул до розвитку цирозу печінки. В лікуванні вирішальне значення має зниження

маси тіла за рахунок обмеження висококалорійної їжі і активація фізичної діяльності [27].

Для НАЖХП характерні наступні зміни: підвищення активності амінотрансфераз, частіше активності АлАТ, а також лужної фосфатази і гамма-глутамілтранспептидази; гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіперглікемія (порушення толерантності або ЦД 2 типу), гіпоальбумінемія, підвищення рівня білірубину та тромбоцитопенія [243]. У пацієнтів з стеатозом печінки спостерігається дисліпідемія – підвищення рівня ТГ, ХС та ХС ЛПНЩ, зниження концентрації антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ. Одночасно відмічено більш виражені порушення обміну вуглеводів – рівня глюкози та глікозильованого гемоглобіну, який у 1,8 рази перевищував контрольні показники. Максимальними були також показники інсуліну та С-пептиду [261]. Одноразове жирове навантаження (прийом 20 % сметани – 130 г жиру на 2 м² поверхні тіла) дозволяє виявити тривалу гіпертригліцеридемію та чітке атерогенне спрямування змін.

Незалежними предикторами розвитку неалкогольного стеатогепатиту на тлі МС можуть бути НОМА-ІР, АсАТ [261]. Ряд авторів у пацієнтів на МС і стеатоз печінки відмічають відсутність підвищеної продукції СРП, тоді як при стеатогепатиті СРП розглядають як маркер запальної реакції [208].

ІР вважають провідним механізмом розвитку неалкогольного стеатогепатиту. Спочатку виникає стеатоз, а потім внаслідок ліпідної пероксидації розвивається стеатогепатит та цироз [254, 262, 263]. НАЖХП є більш точним предиктором ІР порівняно з критеріями АТП ІІІ. При обстеженні 113 осіб обох статей з використанням критеріїв АТП ІІІ інсулінорезистентність виявили у 62 % пацієнтів, а при додатковому застосуванні критеріїв НАЖХП – у 83%. Отже застосування критеріїв НАЖХП у поєднанні з АТП ІІІ критеріями значно поліпшує діагностику ІР. НАЖХП є незалежним предиктором ІР [263].

Патологічні зміни в печінці розвиваються послідовно. Першим етапом ушкодження печінки є запальний процес. Ушкоджені гепатоцити вивільнюють прозапальні цитокіни, що активують клітини Купфера і Т-клітини.

Трансформуючий фактор росту є ключовим медіатором у фіброгенезі печінки. Зірчасті клітини трансформуються в міофібробласти. Активовані клітини Купфера продукують АФК. В стимуляції синтезу позаклітинного матриксу беруть участь ТНФ- α та адипоцитокіни (лептин, адипонектин). СРП здійснює інгібуючий вплив на диференціацію моноцитів у фібробласти. Отже, механізми фіброзу печінки є досить складними [262].

Інтенсивний ліполіз у вісцеральних адипоцитах призводить до виділення значної кількості ВЖК переважно в порталну систему та печінку, що сприяє розвитку інсулінорезистентності. Вміст ВЖК в плазмі крові при МС був підвищений майже вдвічі порівняно з нормою. Відмічено також збільшення концентрації інсуліну в крові [264]. ВЖК гальмують вплив інсуліну на глюконеогенез та підвищують продукцію глюкози печінкою [265]. На експериментальній моделі ІР (введення дексаметазону підшкірно протягом 13 діб) показано, що за цих умов порушується жирнокислотний склад печінки щурів [266]. Жирове перевантаження підсилює гепатотоксичність деяких лікарських препаратів [267].

У вісцеральній жировій тканині ліпофільний ефект виражений більше, а антиліполітичний вплив інсуліну – менше порівняно з іншими тканинами. За рахунок надходження із вісцеральної жирової тканини ВЖК виникає інсулінорезистентність печінки та стеатоз [268].

Таким чином, в комплекс системних змін при ожирінні втягується печінка, розлади функції якої роблять суттєвий вклад у патогенез метаболічних порушень при ожирінні і МС.

1.7 Репродуктивна функція та її порушення у жінок з ожирінням

В Україні соматичний стан здоров'я у жінок репродуктивного віку визначається захворюваннями системи кровообігу, сечостатевої системи, анемією і новоутвореннями, частота яких суттєво вища, ніж в економічно розвинених країнах. Серед факторів, що впливають на репродуктивне здоров'я,

підкреслюється роль соціально-економічних факторів та спосіб життя [43]. У рейтингу 176 країн світу, залежно від умов для материнства, Україна посіла 74 місце [269].

Ожиріння розглядають як одну із основних причин порушень функції репродуктивної системи та зниження якості життя жінок [19, 270, 271].

Наш час відзначається збільшенням кількості дівчат-підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням, що призводить до дисфункції репродуктивної системи: порушення оваріальної функції, ритму виділення гонадотропінів, збільшення продукції андрогенів, що призводить до синдрому полікістозних яєчників [272, 273]. У дівчат-підлітків з андройдним ожирінням формується раннє або пізнє менархе, знижується кількість естрогенів у крові.

Частота МС у дівчат-підлітків з розладом менструального циклу та ожирінням складає 35 %, з них повну форму МС діагностовано у 27,5 %, неповну – у 7,5 % обстежених. Порушення менструального циклу може проявитися у двох формах: полікістозу яєчників або гіперандрогенної ановуляції. В активному репродуктивному віці у 30-59 % жінок спостерігається зниження фертильності [96].

У підлітків з ожирінням вміст гормонів залежить від типу розподілу жирової тканини: у дівчаток з рівномірним розподілом жиру відмічалось достовірне підвищення ФСГ, ЛГ і естрадіолу, а також прогестерону на 21-й день овуляційного циклу порівняно з контролем та порушення добового ритму секреції тестостерону, кортизолу і пролактину, які в 12 годин були вищими, чим в контролі. Вірогідно, ці дані відображають більш раннє статеве дозрівання у підлітків з екзогенно-конституційним ожирінням [274, 275]. Рівень тестостерону у дівчаток з кушингоїдним типом ожиріння також був підвищений і позитивно корелював з рівнем кортизолу в нічні години [274].

У молодих пацієнток віком від 14 до 29 років з ожирінням (ІМТ 31,99 кг/м²) та порушенням менструального циклу (переважно олігоменорея) спостерігається підвищення рівня лептину (47,93±21,16 нг/мл проти 3,7-11,1 нг/мл в нормі), а також достовірний прямий кореляційний зв'язок з

коефіцієнтом атерогенності. Але, незважаючи на те, що у 80% пацієток мала місце ІР, кореляційного зв'язку між рівнем лептину та інсуліну не виявлено [276]. Автори вважають, що гіперлептинемія на тлі ІР є причиною порушення менструального циклу у жінок репродуктивного віку, що страждають на ожиріння [277].

Рівень інсуліну є ключовим фактором, який впливає на функцію всіх ланцюгів гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи при цукровому діабеті [278].

У більшості жінок (66,2 %) після хірургічного клімаксу в перші три роки формується метаболічний синдром [279]. Щодо змін ендокринної регуляції за участі кортизолу при ожирінні існують розбіжності. Згідно одним дослідникам, екзогенно-конституційне ожиріння характеризується гіперкортизолемією. У всіх 100 % хворих рівень кортизолу був підвищений незалежно від збільшення маси тіла і об'єму жирової тканини [280]. Вважають, що кортикостероїди підсилюють синтез лептину та сприяють розвитку лептинорезистентності. Відмічено, що у жінок репродуктивного віку з ожирінням спостерігається стійке підвищення концентрації альдостерону і кортикостерону у сироватці крові та зниження концентрації наднирникових андрогенів. Спостерігалась також відсутність добового ритму секреції альдостерону, на відміну від здорових жінок. При цьому рівень кортизолу не зростав [281].

У пацієток з ожирінням і порушенням менструального циклу виявлені більш значні зміни гормонального і метаболічного статусу, чим у жінок з ожирінням без розладів менструальної функції. Зокрема, в групі жінок з ожирінням та порушенням менструального циклу відмічені більш високий вміст інсуліну, лептину, естрогену, тестостерону та більш високий показник інсулінорезистентності, але знижений вміст прогестерону. Гіперестрогенемія у пацієток з ожирінням є відносною і може бути зумовлена більш активним метаболізмом статевих гормонів у жировій тканині [282].

Є відомості про те, що тип розподілу жиру суттєво впливає на гормональний профіль жінок. Найменший вплив спостерігається при рівномірному типі ожиріння, найбільший – при андроїдному ожирінні [283].

У жінок з ожирінням частіше виникають запальні захворювання геніталій, а мікробіоциноз вагіни характеризується широким спектром видового складу, високими показниками мікробного обсіменіння, збільшенням частоти мікробних асоціацій. Тільки у хворих з МС були виявлені патогенні мікроорганізми, які можуть бути етіологічним фактором запальних захворювань органів репродуктивної системи [284].

Залежність ожиріння від зміни концентрації статевих гормонів і гонадотропінів дає підстави розглядати його як наслідок ендокринної дисфункції [285].

В практиці акушера-гінеколога найбільш важливими факторами, що сприяють розвитку ожиріння, є тип харчування, гіподинамія, споживання висококалорійних продуктів, переїдання (основний) та фізіологічна інсулінорезистентність, а також спадковість [34, 40].

Ожиріння у вагітних є фактором ризику як для матері, так і для плода, тому що зумовлює зростання акушерської та перинатальної патології жінок та їх новонароджених [20, 21, 286]. При ожирінні гормональна реакція фетоплацентарного комплексу знаходиться у стані нестійкості. Порушення гормональної регуляції у вагітних з ожирінням сприяє розвитку великого плоду та зниженню резистентності до зовнішніх впливів [287].

Вагітність і пологи у жінок з аліментарно-конституційним ожирінням супроводжуються зростанням таких ускладнень, як ранні та пізні гестози, анемія, підвищення частоти переношування з ускладненнями, акушерський травматизм, кесарів розтин та інші. При цьому зростає частота гіпоксії, асфіксії новонароджених та випадків неонатальної патології, що пов'язано з порушенням адаптації новонароджених. Ці зміни відбуваються на тлі ендокринного дисбалансу вагітних, що проявляється зниженням рівнів естрадіолу, прогестерону та плацентарного лактогену. Частота акушерських і

перинатальних ускладнень збільшується зі ступенем ожиріння, про що свідчить достовірна різниця частоти загрози переривання вагітності, ранніх гестозів, преєклампсії, слабкості пологової діяльності, вроджених аномалій розвитку та макросомії [19, 23, 24, 288-290].

Перебіг вагітності у жінок з ожирінням у 96,5% випадків супроводжується акушерськими ускладненнями. У третьому триместрі вагітності у жінок з ожирінням виявляється гіперінсулінемія та інсулінорезистентність, гіперС-пептидемія, а також підвищення плацентарного лактогену та кортизолу [291].

Ускладнення вагітності у жінок з МС зустрічається частіше, чим у вагітних з нормальною масою тіла: невиношування вагітності, пізні гестози та інші патологічні стани, за рахунок яких зростають перинатальні втрати. Вагітність і пологи на тлі ожиріння в більшості випадків набувають патологічного перебігу (84,8 %): майже вдвічі частіше діагностується плацентарна дисфункція та синдром затримки розвитку плоду, в 9 раз – дистрес плоду [292]. Виявлено кореляційний зв'язок між ступенем ожиріння, кількістю компонентів МС і частотою ускладнень вагітності [293]. Витоки ускладнень вагітності у жінок з ожирінням пов'язують зі змінами мітохондріального апарату в ооцитах та підвищеною генерацією АФК в передімплантаційному періоді [294].

Про зв'язок ожиріння і фетоплацентарної недостатності переконливо свідчать результати досліджень І. О. Макарова і співавторів [295]: 100 пацієнток за ступенем ожиріння розподілили на 3 групи. Незалежно від ступеня ожиріння, у III триместрі у кожній другій вагітній розвинулась преєклампсія, у кожній третій – загроза передчасних пологів. У жінок з ожирінням III ступеня, порівняно з жінками з ожирінням I ступеня, в 3,5 раз частіше діагностували хронічну внутрішньоутробну гіпоксію плода, в 6 раз – аспірацію навколоплідними водами та констатували гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС плоду. При гістологічному дослідженні плаценти показано переважання ангиогенезу без розгалуження судин і більш виражену експресію судинно-

ендотеліального фактора росту (VEGF) в ендотелії капілярів ворсин і позаворсинчатому трофобласті [295].

Патогенні наслідки ожиріння зумовлені в значній мірі розвитком дисфункції ендокринної системи. Адипоцити беруть активну участь у метаболізмі статевих стероїдів.

Вважають, що основу патогенезу гестаційного ожиріння складають порушення гормональної регуляції у вагітних: значне підвищення рівня лептину, інсуліну, греліну, зміна рівня цитокінів ІЛ-6, ТНФ- α . Відмічається сильний прямий кореляційний зв'язок між масою тіла і показниками лептину, інсуліну, цитокінами ІЛ-6, ТНФ- α . Ці розлади зумовлюють високу частоту ускладнень перебігу вагітності та пологів у жінок [101, 296].

В останні роки відмічають збільшення кількості жінок з екстрагенітальною патологією, тяжкими формами ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду, що відображає загальний стан здоров'я населення та умови для материнства і призводить до підвищення показників материнської та перинатальної захворюваності й смертності [6, 269, 284, 293, 297].

Будь-яке захворювання матері (гестаційна чи екстрагенітальна патологія) може викликати зміни гомеостазу системи «мати-плацента-плід» [298, 299].

На підставі ретроспективного аналізу 700 історій хвороб та амбулаторних карток автори дійшли до висновку, що більшість самовільних викиднів та завмерлих вагітностей припадає на термін 5-12 тижнів та 13-21 тиждень, що мали в анамнезі одне та більше переривань вагітності, в тому числі і її завмирання, а також встановлено значну частоту супутньої екстрагенітальної патології, в тому числі ендокринної (37,2 %) та інфекційної гінекологічної патології (41,4%); при цьому ожиріння різного ступеня спостерігалось у 40,4 % жінок [300].

Вагітність є фактором ризику інсулінорезистентності, що характеризується зниженою чутливістю тканин до інсуліну, яку пов'язують з гормональними змінами – підвищенням секреції контрінсулярних гормонів

(кортизолу, пролактину, естрадіолу, плацентарного лактогену) [185]. Ряд авторів виділяють фізіологічну інсулінорезистентність у вагітних жінок, яка сприяє оптимальному розвитку плода [301].

Приблизно до 24-28 тижнів вагітності в повному об'ємі проявляється діабетогенний вплив, тобто діють контрінсулярні гуморальні фактори, що зумовлюють інсулінорезистентність [302].

У більшості вагітних інсулінорезистентність проявляється базальною і стимульованою гіперінсулінемією. Чутливість тканин до інсуліну знижується при прогресуванні вагітності [151]. Під час вагітності спостерігається інсулінорезистентність скелетних м'язів, жирових клітин, печінки. Наслідком є зменшення утилізації глюкози і жирних кислот скелетними м'язами і жировою тканиною організму матері, але при цьому покращується доступність енергетичних субстратів для плоду.

Одним із провідних ланцюгів в патогенезі ожиріння є системне запалення. Встановлено, що навіть при нормальному перебігу вагітності в організмі жінки виникає імунна запальна відповідь, хоча механізм її розвитку не до кінця зрозумілий. Патологічний перебіг вагітності може розвиватись внаслідок декомпенсації систем, що регулюють системне запалення [303]. Неадекватна запальна відповідь може бути причиною самовільного аборту [304].

Процеси дозрівання яйцеклітин залежать від цитокінопоередкованих механізмів, які визначають наступні етапи запліднення та імплантації і настання вагітності. Підвищення ІЛ-8 та ІЛ-13 у фолікулярній рідині у жінок асоціюється з порушеннями ранніх етапів імплантації та дозрівання ембріона. Вже на початку вагітності імунні порушення проявляються підсиленням продукції ТНФ- α [305].

Синтез ТНФ- α в 5-6 тижнів гестації достатньо низький (6,5 пг/г білка), але його продукція збільшується в 4-5 раз на 7-10 тижні гестації, що, вірогідно, пов'язано з наступною плацентациєю. В подальшому вміст ТНФ- α знижується і залишається приблизно на одному рівні до пологів [306].

ТНФ- α рекомендують використовувати для прогнозування перебігу раннього неонатального періоду [307]. В групі умовно здорових новонароджених зі сприятливим перебігом раннього неонатального періоду вміст ТНФ- α в середньому дорівнював $15,11 \pm 0,9$ пг/мл, в групі новонароджених з помірним порушенням перебігу неонатального періоду – 18,25 пг/мл, а у новонароджених з вираженими порушеннями – 37,25 пг/мл.

Характер порушень репродуктивної функції залежить від багатьох факторів, із них найбільш частими є безпліддя, невиношування вагітності та передчасні пологи.

Велика кількість плацентарного ТНФ- α вивільнюється під час вагітності в кровотік матері (94 %) і менше (6 %) – в кровотік плода. В пізні терміни вагітності ТНФ- α зворотно корелює з чутливістю до інсуліну [308]. Спостерігається тісний кореляційний зв'язок вмісту ТНФ- α з плацентарною дисфункцією в залежності від ступеня її тяжкості [309].

Зростання рівня ТНФ- α в навколоплідних водах і сироватці крові у жінок високого інфекційного ризику залежно від тривалості безводного періоду свідчить про розвиток запалення [310]. У жінок з гестозами підвищення рівня ТНФ- α у сироватці крові є прогностично значимим критерієм розвитку акушерської патології [311].

Інсулінорезистентність при імунозапальних реакціях зумовлена активацією рецепторів вродженого імунітету. Серед них найбільше значення мають Toll-подібні рецептори. Їх стимуляція через порушення внутрішньоклітинного сигнального шляху інсуліну приводить до інсулінорезистентності [312]. На кінцевому етапі через фактор транскрипції NF- κ B (в неактивному стані локалізований в цитоплазмі), який мігрує в ядро і стимулює транскрипцію багатьох прозапальних генів, що кодують синтез адипокінів, цитокінів і хемокінів. Складні гормональні зміни під час вагітності визначають особливості розвитку інсулінорезистентності. Надлишок насичених жирних кислот зумовлює розвиток запалення жирової тканини та

інсулінорезистентність. Звідси актуальними є рекомендації уникати висококалорійного харчування і вести активний спосіб життя [313].

Ожиріння вагітних супроводжується дисбалансом прооксидантно-антиоксидантної системи з активацією ПОЛ [314].

Ендотеліальній дисфункції (ЕД) відводять роль важливого патогенетичного механізму розвитку ускладнень вагітності і пологів [221, 315]. Ушкодженню ендотелію сприяють такі фактори як токсичні впливи, артеріальна гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія, інсулінорезистентність, вазоактивні пептиди, зміни рівня сечової кислоти, надмірна концентрація жирних кислот та інші [221, 316].

Ендотеліальну дисфункцію вважають найбільш відповідальним механізмом у розвитку пізнього гестозу [234]. Гестоз має специфічні особливості: виникає тільки під час вагітності і не раніше 20 тижнів, він притаманний тільки людині, не зустрічається при аненцефалії, його не можна викликати в експерименті, він має тільки прогресуючий перебіг; при антенатальній смерті плода і після родорозрішення симптоми гестоза швидко регресують. Зростання тяжкості гестозу корелює з вираженістю ендотеліальної дисфункції. Автори вважають, що наявність гестозу зумовлена ушкодженням ендотелію мікросудин імунними комплексами в органах-мішенях матері, до складу яких в якості антигена входять нейроспецифічні білки (нейроспецифічна енолаза – NSE, гліофібрилярний кислий протеїн – GFAP – маркери функціонального стану гемато-енцефалічного бар'єру). Аналіз молекулярних маркерів гестозу показав, що тільки значна протеїнурія (більше 1 г/л) достовірно свідчить про тяжкий гестоз і супроводжується максимальними змінами рівня нейроспецифічних білків [317].

Таким чином, ожиріння є однією із загрозливих форм екстрагенітальної патології, яка відзначається складним патогенезом та зумовлює порушення репродуктивної функції у жінок.

Ключовою проблемою сучасного акушерства і перинатології є плацентарна дисфункція – основна причина антенатальної загибелі плода

[36, 38, 234, 287]. Частота плацентарної дисфункції у вагітних становить 24 % і проявляється, як правило, зниженням матково-фетоплацентарного кровообігу та порушенням адекватного обміну між організмом матері і плоду [318]. Плацентарна дисфункція супроводжує майже всі ускладнення вагітності: при невиношуванні вагітності її частота становить від 50 до 77 %, при гестозах – 32 %, при екстрагенітальній патології – до 45 % [221].

Плацентарну дисфункцію визначають як клінічний синдром, який обумовлений морфологічними та функціональними змінами в плаценті і проявляється порушенням росту і розвитку плода. Основу даного синдрому складають патологічні зміни в фетоплацентарному комплексі (ФПК) з порушенням компенсаторно-приспосувальних реакцій, які проявляються в розладах транспортної, трофічної, ендокринної, метаболічної та антитоксичної функцій плаценти [287].

Для діагностики плацентарної дисфункції використовують широкий спектр методів досліджень: ультразвукова фето- і плацентометрія, доплерометрія в системі мати-плацента-плід, визначення рівня гормонів, оцінка стану метаболізму вагітних, біофізичний профіль плода, а також характеристика морфофункціонального стану плаценти [287, 319].

Плацентарна дисфункція є інтегральним показником багатьох ускладнень [37]. Вона виникає на тлі підсилення ОМП та зниження продукції оксиду азоту, що призводить до порушення кровотоку [320]. Оксид азоту бере участь в адаптації плода і новонародженого до гіпоксії та забезпеченні його життєдіяльності і розвитку в системі мати-плацента-плід [321]. У жінок з ожирінням III ступеня порівняно з жінками з ожирінням I ступеня в 3,5 рази частіше діагностували хронічну внутрішньоутробну гіпоксію плода та гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС плода [295]. При гістологічному дослідженні плаценти виявлено переважання ангиогенезу без розгалуження судин та більш виражену експресію судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF) в ендотелії капілярів і позаворсинчатому трофобласті [295].

В останні роки багато уваги приділяють фактору росту плаценти, який регулює ріст і функцію судин плаценти. У процесі нормальної гестації спостерігається збільшення плацентарної продукції епідермального та судинно-епідермального чинників росту, а при ускладненні вагітності гестозом і перериванні в першому триместрі їх вміст знижений відносно фізіологічних параметрів [322].

В першому триместрі вагітності спостерігається стимуляція функції ендотелію ФПК і проявляється вона у збільшенні рівня оксида азоту і простацикліна. Починаючи з другого триместра, активація функції ендотелію в системі мати-плацента-плід характеризується збільшенням продукції тромбоксану і ендотеліна [39]. У вагітних жінок з ожирінням, а також у жінок з нормальною масою тіла, у яких вагітність ускладнилась плацентарною дисфункцією, відмічалось надмірне підвищення ET-1, особливо у вагітних з порушенням обміну ліпідів [228]. Відмічають високу чутливість ендотелію до різних ушкоджуючих факторів, зокрема вільних радикалів та прозапальних цитокінів. Можливо, саме даний фактор – ушкодження та десквамація ендотеліальних клітин обумовили появу нового методу діагностики плацентарної дисфункції за кількістю циркулюючих ендотеліоцитів [323].

Отже, подальше вивчення біохімічних основ розвитку порушень при плацентарній дисфункції, що ускладнює перебіг вагітності у жінок з ожирінням, є передумовою для обґрунтування адекватної діагностики і удосконалення терапії плацентарної дисфункції. Вирішення проблеми плацентарної дисфункції вимагає досліджень активності ферментів, що забезпечують синтез оксида азоту – ендотеліальної та індукцибельної NO-синтази.

Варто підкреслити, що ожиріння у вагітних переважає всі інші фактори ризику акушерської патології [324]. Необхідно враховувати програмування ожиріння та інших метаболічних дисфункцій у нащадків, яких народили жінки з ожирінням [12, 14, 325]. Доведено, що тісний зв'язок між харчуванням матері і хронічними захворюваннями обміну речовин у дітей і дорослих реалізуються

шляхом ковалентної модифікації ДНК і гістонових білків ядра [326]. Значна частина дослідників ставить проблему впровадження первинної профілактики ожиріння та його патогенних наслідків шляхом оптимізації харчування і способу життя молоді жінки [21, 24, 294, 327], що може внести суттєвий вклад в скорочення швидкоростучої епідемії неінфекційних захворювань у світі.

1.8 Шляхи корекції метаболічних порушень при ожирінні та її особливості у вагітних жінок

Ожиріння і МС відносяться до тяжких хронічних захворювань. Зниження надмірної маси тіла при ожирінні до цих пір представляє складну задачу як для лікаря, так і для пацієнта, особливо при довготривалому ожирінні і при наявності супутньої патології. Цьому заважає стереотип поведінки харчування, що призводить до відновлення вихідної маси тіла. Є навіть переконання, що надійних методів лікування ожиріння поки що не існує [328].

Тактика лікування ожиріння та МС включає корекцію надмірної маси тіла, підвищення фізичної активності та медикаментозну корекцію.

Підходи до терапії ожиріння і МС у конкретного пацієнта повинні враховувати, по-перше, індивідуальний стан його здоров'я, а, по-друге, пацієнт повинен орієнтуватися на тривалі зміни способу життя. Пріоритети лікування зводяться до немедикаментозних методів, які необхідно використовувати у пацієнтів, що мають ІМТ 25-30 кг/м² і більше. Головним немедикаментозним методом терапії ожиріння є дієтотерапія, яка базується на принципах здорового харчування. Оптимальним варіантом корекції МС є комбінована терапія, що включає гіпокалорійну дієту [329, 330]. ВООЗ рекомендує результати лікування вважати недостатньо ефективними, якщо маса тіла знизилась до 5 % по відношенню до вихідної, задовільними – на 5-10 %, гарними – більш чим на 10 %. Основи раціонального харчування в терапії ожиріння добре висвітлені в роботах Е. Г. Старостіної [331-332]. Вважають, що лікування ожиріння повинно проводитись впродовж всього життя і бути безперервним, так як в організмі

назавжди зберігаються ті генетичні особливості і метаболічні зміни, які призвели до надмірної маси тіла [331-332].

Раціональне харчування, яке включає макро і мікрокомпоненти, адаптоване до особливостей патогенезу, клінічного перебігу, рівня і характеру метаболічних порушень, є важливим лікувальним фактором, що володіє багатосторонньою дією на організм, позитивно впливає на метаболічні процеси на всіх рівнях регуляції [333, 334]. При ожирінні рекомендується дієта з помірним обмеженням енергетичної цінності, переважно за рахунок жирів і вуглеводів, виключенням простих цукрів, обмеженням тваринних жирів і хлорида натрію. Необхідно включати в раціон рослинні жири, харчові волокна (сирі овочі, фрукти, харчові висівки); їжу готувати у відвареному вигляді або на пару. Ритм харчування – 4-6 разів на день.

Правильне харчування при МС близьке до принципів гіполіпідемічної дієти. Зниження маси тіла можливе за рахунок зменшення калорійності харчування, раціоналізації складу їжі, підвищення витрат енергії. Але головним при МС є якнайбільше зниження загальної кількості жиру. Жири тваринного походження повинні складати не більш 30 % від загальної калорійності раціону, насичені жири необхідно максимально замінити рослинними. Слід пам'ятати, що калорійність ненасичених жирів (рослинні олії) навіть вища, чим тваринних жирів. Частка вуглеводів у раціоні не повинна перевищувати 50% калорійності, причому переважно у складі рослинних продуктів з високим вмістом клітковини. Необхідно різко обмежити рафіновані вуглеводи. Зниження вмісту вуглеводів у дієті зменшує ендогенний синтез тригліцеридів та сприяє активації ліполізу.

Успіх в лікуванні ожиріння спостерігали в 98,1 % пацієнтів, які дотримувались низькокалорійної дієти (добовий калораж у жінок складав 1200-1400 ккал) [335].

Пацієнтів з ожирінням навчають у школах для осіб з надмірною масою тіла і пропонують вести щоденники харчування. Основна мета школи – формування мотивації на лікування і самоконтроль, формування нових

психологічних установок, перехід до правильного харчування, підвищення фізичної активності у сполученні із змінами способу життя, а головне – особистої відповідальності за лікування [336]. Встановлено, що втрата маси тіла зменшує рівні ТГ, ЗХС, ХС ЛПНЩ та підвищує концентрацію ХС ЛПВЩ у плазмі крові пацієнтів з дисліпідемією та АГ з перших 4-6 тижнів схуднення [330]. Застосування дієтотерапії сприяє зниженню надмірної маси тіла, в тому числі вісцерального жиру, що характерно для МС. Одночасно в дієтотерапії необхідно враховувати корекцію не тільки ліпідного, вуглеводного, але і пуринового обміну, а також артеріальний тиск.

За рекомендаціями НЕСР АТІІІ [337], споживання вуглеводів повинно становити 55-60 %, білків – 15-20 %, загальних і ненасичених жирів – 30 % і 7 % щоденно. Дієту пропонують сполучати з індивідуальним навчанням та активним психологічним втручанням, що покращує показники ліпідного спектра [338]. Гіпокалорійна дієта повинна включати солі не більше 5 г на добу, обмежувати вживання кави та алкогольних напоїв [330]. Пропонуються також рослинні засоби: топінамбур, суміш ефірних олій (м'ята, лаванда, шалфей), які сприяють зниженню маси тіла.

Аналіз різних способів корекції маси тіла показав, що використання рослинних пектинів протягом 3 місяців виявляє навіть більш виражений нормалізуючий вплив на антропометричні та клінічні параметри порівняно з фізичним навантаженням [339].

Першочергове значення в харчовому раціоні має не набір тих чи інших продуктів, а їх енергоцінність: 1 г білків і вуглеводів забезпечує 4 ккал, жирів – 9 ккал, алкоголю – 7 ккал, фруктів і овочів – 1,5 ккал, молочних продуктів – 1,5-2 ккал. Між енергоцінністю споживаних продуктів і масою тіла існує позитивний кореляційний зв'язок [340].

Частка білків у харчовому раціоні повинна складати близько 20 % загальної калорійності у формі нежирних сортів м'яса, птиці, риби, бобових. Доцільно обмежити вживання ХС – не більше 300 мг на добу.

Навіть особи з легким ступенем ожиріння хворіють на ЦД 2 типу у 2 рази частіше, чим люди з нормальною масою тіла, а з помірно вираженим ожирінням – в 5 разів частіше, при тяжких формах ожиріння – в 10 і більше разів [341]. При зниженні маси тіла покращується чутливість тканин до інсуліну, знижується гіперінсулінемія та нормалізуються важливі метаболічні параметри [342, 343].

Так як ініціальним механізмом МС є інсулінорезистентність, важливим заходом профілактики МС та його компонентів вважають зниження концентрації інсуліну в крові. Є дані про те, що рівень інсуліну натщесерце високо достовірно корелює з калорійністю харчування, з вживанням підвищеної кількості жирів і вуглеводів. Зниження маси тіла покращує толерантність до глюкози і зменшує рівень інсуліну в крові. В корекції імунітету роль раціонального харчування першорядна [344].

Другим компонентом корекції способу життя при лікуванні ожиріння є підвищення фізичної активності, що сприяє зниженню маси жиру, особливо абдомінально-вісцерального та інсулінорезистентності, збільшенню маси м'язової тканини. Основним проявом порушення метаболізму при ожирінні вважають недостатню утилізацію глюкози м'язами. Жирова тканина перетворює більшу кількість глюкози на резервні ліпіди. Чим більші резерви жирової тканини, тим менше глюкози надходить у м'язи [273]. Найбільш доступним видом фізичної активності для населення є енергійна ходьба протягом 60 хвилин [345].

Підвищення фізичної активності і зміни складу раціону можуть знизити ризик хронічних захворювань незалежно від маси тіла [346]. Доведено, що фізична активність сприяє нормалізації морфології яєчників, експресії мРНК та білка, фактора росту нервів, зниженню числа клітин, що експресують рецептори фактора росту нервів у тварин з полікістозом яєчників [347]. Надлишкова маса тіла у значної частини осіб характеризується нормальним метаболізмом, що свідчить про роль способу життя (відносно нормальних метаболічних показників) [348].

Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що навіть неінтенсивні фізичні вправи (хоча б 1 раз на тиждень) знижують частоту серцево-судинних ускладнень на 25-50 % (приблизно як і прийом статинів). Фізична активність у осіб з ЦД 2 типу підсилює продукцію оксида азоту і знижує експресію ендотеліна і цитокінів [349].

Вважають, що регулярні фізичні вправи сприяють компенсації практично всіх метаболічних розладів, типових для МС [350]. Доведено, що корекція харчування та способу життя є найбільш ефективним видом втручання в перебіг вагітності, так як зменшує гестаційну прибавку ваги і ризик прееклампсії та гіпертензії [351].

Медикаментозна корекція МС включає контроль маси тіла, АТ, рівня ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС ЛПВЩ, глюкози та показників згортання крові.

Несприятливі психологічні і соціально-психологічні фактори суттєво впливають на розвиток ожиріння і МС. Їх тяжкість позитивно корелює з вираженістю МС [353, 354]. З урахуванням ролі зазначених факторів на початковій стадії ожиріння психотерапія і психофармакотерапія виконують роль основних патогенетичних, а нерідко і єдиних методів лікування. Автор пропонує для лікування використовувати антидепресанти – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, що володіють найбільш вираженою протитривожною дією [353].

Можлива корекція інсулінорезистентності і метаболічних зрушень, характерних для МС, шляхом впливу на фактори контролю обміну ліпідів і активність запального процесу [57]. До цих факторів відносяться «рецептори, що є активаторами проліфератора пероксисом» (PPARs). Дані рецептори належать до факторів транскрипції і регулюють експресію генів, що відповідають за стан жирової тканини, обмін ліпідів, активність запалення та продукцію цитокінів. PPAR-у відіграє важливу роль у регуляції енергетичного і ліпідного обміну. До числа лігандів PPARs відносяться тiazолідиндіони – сенситизатори рецепторів інсуліну. Вони підвищують чутливість клітин до

інсуліну, здійснюють протизапальний і антиоксидантний ефект та відзначаються перевагами перед метформіном [157].

Важливо підкреслити, що агоністи PPAR γ (тіазолідиндіони) у сполученні з риб'ячим жиром та ліпоєвою кислотою сприяють підвищенню рівня адипонектина і здійснюють кардіопротекторний вплив [355].

Із медикаментозних засобів для лікування МС і ЦД використовують метформіну гідрохлорид – препарат, який покращує чутливість тканин до інсуліну, знижує глюконеогенез, підвищує синтез глікогену, активує утилізацію глюкози периферичними тканинами і гальмує її всмоктування в тонкому кишечнику та знижує масу тіла. Включення щомісячного курсу метформіну гідрохлориду в комплексну терапію ІХС знижувало продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 і ТНФ- α і зменшувало концентрацію С-пептида в сироватці, діючи на транскрипційний фактор NF- κ B [165, 356].

Метформін гідрохлорид в добовій дозі 1700 мг впродовж 6 місяців приводить до нормалізації вуглеводного обміну у 33,3 % осіб, що мають його ранні порушення [357].

Є відомості про позитивний вплив засобів, які знижують активність ліпаз в кишечнику і всмоктування жирів, зокрема ксенікал, що сприяє підвищенню чутливості тканин до інсуліну та покращенню показників ліпідного спектру крові [358]. Гіпертригліцеридемію, вміст ЛПНЩ, окрім дієти, найбільш ефективно знижують нікотинова кислота, риб'ячий жир та фізичні тренування [359].

Таурин може стати засобом первинної профілактики гестаційного ЦД і гестозу [360].

Мексидол за своєю антиоксидантною активністю переважає інші антиоксиданти [361]: він модулює функціонування рецепторів і мембранозв'язаних ферментів, відновлює нейромедіаторний баланс, підвищує енергетичний статус клітин. Загалом мексидол підвищує резистентність організму до дії екстремальних факторів (стреси, гіпоксія, інтоксикації).

Але більшість фармпрепаратів не рекомендують при лікуванні ожиріння у вагітних і при лактації.

Для лікування жирової дистрофії печінки при метаболічних порушеннях, гестозах вагітних рекомендують препарат на основі фосфоліпідів, до складу якого входять: 300 мг фосфоліпідів, 30 мг нікотинаміду, 6 мг піридоксину, 6 мг тіаміну, 6 мг рибофлавіну та 6 мг токоферолу.

Доведено, що загальноприйняте лікування (раціональна дієта, Есенціале, вітамінотерапія) недостатнє для нормалізації біохімічних показників, так як не забезпечує повного відновлення зниженої активності антиоксидантної системи глутатіону [362].

Важливим компонентом ендогенної антиоксидантної системи організму є α -ліпоева кислота. Вона є також кофактором низки метаболічних процесів [363]. α -Ліпоева кислота рекомендується для лікування діабетичних нейропатій [364]. Вона є найбільш ефективною ловушкою вільних радикалів та препаратом лікування, а не профілактичної дії [365], має гіполіпідемічну дію та здійснює антиоксидантний вплив.

Для корекції окиснювального стресу, якому відводять суттєву роль в патогенезі судинних ускладнень при ЦД, також рекомендують α -ліпоеву кислоту [214].

Теоретично обґрунтована перспективність призначення в I триместрі вагітності пацієнткам з високим ризиком розвитку ускладнень вагітності, що не розвивається, тіолових антиоксидантів, метіоніна.

З урахуванням ролі ендотеліальної дисфункції у механізмі розвитку проатерогенних змін при ожирінні рекомендують у комплекс засобів лікування ендотеліальної дисфункції включати препарати з ендотеліопротекторним ефектом (інгібітори АПФ, статини, омега-3 ПНЖК) [366].

Узагальнено світовий досвід вивчення ефектів омега-3 ПНЖК: вплив на когнітивний потенціал і деякі психічні розлади [367]. Споживання омега-3 ПНЖК вносить унікальний вклад в зниження ризику розвитку когнітивного дефіциту.

Для людини есенціальними ПНЖК є тільки арахідонова, ейкозапентаєнова й докозагексаєнова кислоти (ЕПК, ДПК). Вживання риби – єдина можливість одержувати есенціальні ЕПК та ДПК [368]. Дефіцит ПНЖК супроводжується підсиленням продукції ТНФ- α [369], який знижує чутливість клітин до інсуліну. Омега-3 ПНЖК здійснюють гіполіпідемічний, антиагрегаційний, протизапальний, імуномодулюючий, антиоксидантний вплив, а також знижують коагуляцію та підвищують фізичну працездатність легкоатлетів (1 капсула на добу протягом 1 місяця), тобто є адаптогеном [370, 371]. В експерименті показано, що високожирова дієта під час внутрішньоутробного розвитку плода впливає на метаболізм глюкози і ліпідів нащадків шляхом модифікації генів адипонектина і лептина [372], а введення в материнський раціон омега-3 ПНЖК позитивно впливає на індекс НОМА-IR та стан печінки нащадків [373].

Недостатність омега-3 в організмі матері в кінці вагітності, пов'язане з інтенсивним розвитком мозку плода, може викликати у неї депресію. Призначення омега-3 ПНЖК володіє антидепресивним ефектом [374].

Для лікування хворих з стеатозом пропонують гепатопротектори: S-аденозилметіонін, екстракт свіжих листків артишока польового, ліпотропні засоби (ліпоєва кислота, фолієва кислота, вітамін B₁₂, ПНЖК), а також засоби, що нормалізують жовчовиділення. Позитивний ефект без побічних ускладнень отримано при застосуванні у хворих з неалкогольним стеатогепатитом препарату, який містить есенціальні фосфоліпіди, комплекс вітамінів групи B, нікотинамід і вітамін E [375]. Есенціальні фосфоліпіди зменшують синтез прозапальних цитокінів, зокрема ТНФ- α і є базисним при лікуванні патології печінки різного генезу [376].

На тлі санаторно-курортного лікування хворих з стеатогепатитом у сполученні з ЦД 2 типу, ускладненому нейропатією, α -ліпоєва кислота покращувала показники функціонального стану печінки, вуглеводного і ліпідного обміну та неврологічний статус [377].

Таким чином, для досягнення ефективності лікування ожиріння необхідний комплексний підхід, основу якого складає сполучення модифікації способу життя, дієтотерапії, фармакологічна підтримка та всебічний лікарський контроль і самоконтроль над надлишковою масою тіла, що забезпечує зниження рівня інсулінорезистентності – ключового механізму розвитку ожиріння.

Резюме

В огляді літератури представлені матеріали про епідемічний характер розповсюдженості ожиріння та його зв'язок з системними порушеннями в організмі. Ожиріння супроводжується розладами метаболізму: інсулінорезистентністю та дисліпідемією і сприяє розвитку системного запалення та ендотеліальної дисфункції. Суттєву роль у механізмі розвитку ожиріння відіграє адипоцитарна дисфункція жирової тканини, яка робить певний внесок в метаболічні порушення.

Ожиріння – одна із основних причин порушень менструального циклу, невиношування вагітності, гестозів, плацентарної дисфункції, аномалій пологової діяльності та інших розладів репродуктивної функції у жінок.

Із аналізу літератури витікає, що на сьогодні відсутня система знань про зв'язок та механізми розвитку метаболічних порушень у вагітних з ожирінням з акушерською патологією, які могли б пояснити їх патогенетичну основу, запровадити прості тести скринінгової діагностики інсулінорезистентності на основі ліпідних показників, так як інсулін – універсальний регулятор всіх видів метаболізму, а вільні жирні кислоти та глюкоза реалізують енергетичне забезпечення клітин. Не з'ясований також зв'язок адаптації з метаболічними порушеннями протягом вагітності у жінок з ожирінням. Саме тому необхідним є подальше вивчення ролі інсулінорезистентності та ініційованих нею системного запалення та ендотеліальної дисфункції у розвитку акушерських

ускладнень у вагітних з ожирінням різного ступеня як в ранні, так і в пізні терміни гестації.

З урахуванням пандемічного характеру ожиріння, ризику розвитку акушерських ускладнень, обмеження використання медикаментозних засобів корекції, негативних наслідків для нащадків першорядне значення у вагітних з ожирінням набуває корекція метаболічних порушень шляхом застосування метаболічних засобів, які б впливали на універсальні механізми патогенезу акушерських ускладнень, що й обумовило мету нашої роботи.

РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Загальна характеристика обстежених груп вагітних жінок

Клінічні дослідження проводились на базі кафедри акушерства і гінекології № 1 ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики і біохімічної лабораторії 4-ї міської клінічної лікарні, м. Полтава. Дані дослідження були схвалені етичною комісією з біомедичних досліджень з участю людини при ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 82 від 18.05.2010 р.). Всі вагітні були проінформовані про мету дослідження і підписали інформовану згоду.

Для досягнення поставленої мети нами обстежено 459 вагітних жінок та їх новонароджених. Кількісний розподіл вагітних в окремих групах та підгрупах представлено в таблиці 2.1.

Виконано три наступні етапи досліджень:

I етап. Клінічна характеристика вагітних жінок з ожирінням різного ступеня:

– вагітні з ожирінням розподілені на три дослідні групи: перша – 149 жінок з ожирінням I ступеня; друга – 73 жінки з ожирінням II ступеня; третя – 46 жінок з ожирінням III ступеня. Контрольну групу склали 101 вагітна з фізіологічною масою тіла (табл. 2.1);

– проведено клінічний аналіз перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду у обстежених вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла;

– проведена оцінка стану новонароджених у обстежених вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла.

Таблиця 2.1

**Кількісний розподіл обстежених вагітних жінок та новонароджених
в групах та підгрупах**

Групи, підгрупи та об'єкти досліджень		Терміни досліджень:		
		І триместр вагітності	ІІІ триместр вагітності	Післяпологовий період
Контрольна група – вагітні з фізіологічною масою тіла		101	99	99
Новонароджені жінками з фізіологічною масою тіла		101	99	99
Дослідження плацент жінок з фізіологічною масою тіла		10		
Дослідна група – вагітні з ожирінням без метаболічної корекції:	Вагітні з ожирінням І ступеня	149	148	148
	Вагітні з ожирінням ІІ ступеня	73	73	73
	Вагітні з ожирінням ІІІ ступеня	46	46	46
	Загалом	268	267	267
Новонароджені жінками з ожирінням:	І ступеня	148		
	ІІ ступеня	73		
	ІІІ ступеня	46		
	Загалом	267		
Дослідження плацент у жінок з ожирінням ІІ ступеня без метаболічної корекції		10		
Дослідна група та підгрупи – вагітні з ожирінням І, ІІ, ІІІ ступенів з метаболічною корекцією:	Вагітні з ожиріння І ступеня	55	55	55
	Вагітні з ожирінням ІІ ступеня	26	26	26
	Вагітні з ожирінням ІІІ ступеня	9	9	9
	Загалом	90	90	90
Новонароджені жінками з ожирінням І, ІІ та ІІІ ступенів та метаболічною корекцією:	Ожиріння І ступеня	55		
	Ожиріння ІІ ступеня	26		
	Ожиріння ІІІ ступеня	9		
	Загалом	90		
Дослідження плацент у жінок з ожирінням ІІ ступеня та метаболічною корекцією		10		

II етап. аналіз метаболічних процесів у обстежених вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла:

– проведена оцінка стану метаболізму вуглеводів, ліпідів, системного запалення, цитокінового профілю, ендотеліальної дисфункції, печінки та репродуктивних гормонів в ранні та пізні терміни гестації у обстежених вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла;

– досліджені морфофункціональний стан та активність ферментів NO-регулюючої системи фетоплацентарного комплексу у жінок з ожирінням II ступеня та з фізіологічною масою тіла.

З метою визначення метаболічних порушень та їх ролі у розвитку акушерської та перинатальної патології у вагітних з ожирінням різного ступеня ми провели клінічні, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, гістологічні, гістохімічні та функціональні обстеження 369 вагітних жінок, які знаходились на обліку з приводу вагітності в жіночих консультаціях м. Полтави та народжували в Полтавському міському клінічному пологовому будинку (табл. 2.1).

III етап. оцінка ефективності патогенетично обґрунтованої комплексної корекції метаболічних процесів та акушерських ускладнень:

– у 90 вагітних з ожирінням різного ступеня впроваджували патогенетично обґрунтований спосіб метаболічної корекції перебігу вагітності шляхом модифікації способу життя: раціонального харчування, підвищення фізичної активності у сполученні з застосуванням довголанцюгових омега-3 ПНЖК (1,85 г) у складі риб'ячого жиру 5,0 мл перорально 1 раз на добу (виробник, країна: ВАТ "Лубнифарм", м. Лубни, Полтавська обл., Україна) та L-аргініну аспартату «Тівортін» по 1,0 г перорально 4 рази на добу (виробник, країна: ТОВ "Юрія-Фарм", м. Київ, Україна). Курси лікування L-аргініном аспартатом («Тівортін») та омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у складі риб'ячого жиру проводили в 20-22, 26-28 та 32-34 тижні вагітності. Група порівняння включала 268 вагітних з ожирінням різного ступеня, у яких

не застосовували запропонований нами комплекс заходів патогенетичної корекції;

– проведено аналіз перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду у обстежених вагітних з ожирінням різного ступеня після запропонованої корекції метаболізму та акушерських ускладнень;

– проаналізовані показники метаболізму вуглеводів і ліпідів, системного запалення, ендотеліальної дисфункції, стану печінки у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня після застосування комплексної патогенетичної корекції патологічних змін;

– охарактеризовано стан новонароджених у обстежених вагітних з ожирінням різного ступеня після патогенетично обґрунтованої корекції метаболізму та акушерських ускладнень;

– досліджений морфофункціональний стан та активність ферментів NO-регулюючої системи фетоплацентарного комплексу у жінок з ожирінням після застосування корекції метаболічними засобами (табл. 2.1).

Критеріями включення вагітних в дослідження було підписання інформованої згоди жінок на участь у дослідженні, відповідна маса та індекс маси тіла, а також термін вагітності. У дослідження не включали вагітних з тяжкими проявами соматичної патології (вади серця, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба III ст.) та з ожирінням ендокринного генезу.

Спостереження за вагітними розпочинали з моменту їх першого звернення в жіночу консультацію і продовжували протягом вагітності.

При першому відвідуванні у жінок діагностували термін вагітності, росто-вагові показники, ступінь ожиріння, наявність гінекологічних та екстрагенітальних захворювань, оцінювали фізичну активність та режим харчування. Всі вагітні з ожирінням були консультовані суміжними спеціалістами. Обстеження вагітних, інструментальні та лабораторні дослідження проводились відповідно наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» [378].

Розподіл загальної кількості обстежених нами вагітних жінок за віком (у відповідності з завданнями та етапами досліджень) наведено в таблиці 2.2. Середній вік вагітних з ожирінням I ступеня становив $27,2 \pm 0,6$ років, жінок з ожирінням II ступеня – $26,8 \pm 0,8$ років, жінок з ожирінням III ступеня – $27,4 \pm 0,9$ років, жінок контрольної групи – $25,0 \pm 0,5$ років. Більшість обстежених вагітних відносяться до вікової групи 21-35 років. Кількість жінок старше 35 років не перевищували 10 % (табл. 2.2). Переважну частину вагітних становили мешканки міста – 400 жінок (87,1 %), меншу частину – мешканки районних центрів та сіл – 59 жінок (12,9 %).

Аналіз соціального статусу вагітних показав, що серед обстежених жінок з ожирінням II-III ступеня більшість належить до службовців, що пояснює роль обмеження рухової активності як фактора ризику розвитку ожиріння.

Переважаюча частина обстежених жінок перебували в зареєстрованому шлюбі (в окремих групах – від 72,7 % до 82,2 %). Невелику частину склали жінки, що перебували в незареєстрованому шлюбі (від 12,3 % до 22,2 %); одинокі жінки склали найменшу групу (до 8,7 %) (табл. 2.3).

Отже, за основними показниками групи обстежених вагітних жінок були однорідними і можуть бути зіставлені, що об'єктивізує результати досліджень.

Спадкову схильність до окремих захворювань ілюструє таблиця 2.4. Виявлена достовірна сімейна схильність до ожиріння у жінок з найбільш тяжким ожирінням III ступеня, із яких кожна четверта жінка відзначала наявність ожиріння у одного або у обох батьків. В контрольній групі спадкову схильність до ожиріння констатувала кожна 10 жінка (табл. 2.4). Отже, більшість випадків ожиріння у обстежених вагітних, можливо, обумовлені порушенням харчової поведінки та здорового способу життя. Не відмічено суттєвої різниці в показниках генетичної схильності вагітних до серцево-судинних захворювань.

Таблиця 2.2

**Розподіл за віком обстежених вагітних жінок з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла
(контрольна група) (абс. число, %)**

Вік, роки	Ожиріння I ступеня (n=149)		Ожиріння I ступеня (n=55) з метаболічною корекцією		Ожиріння II ступеня (n=73)		Ожиріння II ступеня (n=26) з метаболічною корекцією		Ожиріння III ступеня (n=46)		Ожиріння III ступеня з метаболічною корекцією (n=9)		Контрольна група (n=101)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
До 20	10	6,7	1	1,8	5	6,9	1	3,8	3	6,5	0	0	16	15,8
21-25	48	32,2	14	25,5	22	30,1	8	30,8	16	34,8	0	0	41	40,6
26-30	46	30,9	23	41,8	22	30,1	10	38,5	14	30,4	6	66,7	32	31,7
31-35	32	21,5	11	20,0	20	27,4	7	26,9	8	17,4	1	11,1	11	10,9
36 і старше	13	8,7	6	10,9	4	5,5	0	0	5	10,9	2	22,2	1	1,0

Примітка: в даній і наступних таблицях – у дужках приведена кількість спостережень або досліджень

Таблиця 2.3

Розподіл за соціальним та сімейним станом обстежених вагітних жінок з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла (контрольна група) (абс. число, %)

Показник	Ожиріння I ступеня (n=149)		Ожиріння I ступеня з метаболічною корекцією (n=55)		Ожиріння II ступеня (n=73)		Ожиріння II ступеня з метаболічною корекцією (n=26)		Ожиріння III ступеня (n=46)		Ожиріння III ступеня з метаболічною корекцією (n=9)		Контрольна група (n=101)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Службовці	48	32,2	19	34,5	35	47,9	5	19,2	20	43,5	3	33,3	35	34,7
Робітниці	97	65,1	19	34,5	28	38,4	11	42,3	21	45,7	3	33,3	56	55,4
Сільгосп-робітники	4	2,7	17	30,9	10	13,7	10	38,5	5	10,9	3	33,3	10	9,9
Шлюб зареєстрований	114	76,5	40	72,7	58	79,5	22	84,6	35	76,1	7	77,8	83	82,2
Шлюб незареєстрований	29	19,5	12	21,8	9	12,3	3	11,5	7	15,2	2	22,2	13	12,9
Одинокі жінки	6	4,0	3	5,5	6	8,2	1	3,9	4	8,7	0	0	5	5,0

Таблиця 2.4

Генетична схильність до окремих захворювань обстежених вагітних жінок з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла (контрольна група) (абс. число, %)

Показник	Ожиріння I ступеня (n=149)		Ожиріння I ступеня з метаболічною корекцією (n=55)		Ожиріння II ступеня (n=73)		Ожиріння II ступеня з метаболічною корекцією (n=26)		Ожиріння III ступеня (n=46)		Ожиріння III ступеня з метаболічною корекцією (n=9)		Контрольна група (n=101)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Спадковість по ожирінню	22	14,8	9	16,4	11	15,1	4	15,4	11	23,9*	2	22,2	10	9,9
Спадковість по ІХС	8	5,4	4	7,3	11	15,1	3	11,5	2	4,3	1	11,1	9	8,9
Спадковість по ГХ	28	18,8	8	14,5	14	19,2	4	15,4	8	17,4	1	11,1	14	13,9
Спадковість по ЦД	10	6,7	3	5,5	4	5,5	2	7,7	1	2,2	1	11,1	2	2,0

Примітка: * - достовірні відмінності між дослідними і контрольною групами вагітних ($p < 0,05$)

Щодо алергологічного анамнезу слід зазначити, що значних відмінностей між досліджуваними групами жінок не спостерігалось: у вагітних з ожирінням частота ускладненого алергологічного анамнезу коливалась в межах 2,7-11,5 % проти 10,9 % в контрольній групі.

2.2 Клінічні дослідження вагітних жінок

Клінічне обстеження вагітних, роділь, породіль та новонароджених проводили з використанням загальноприйнятих методів. При взятті на облік у вагітних збирали анамнез, проводили антропометричні, клінічні, біохімічні та функціональні обстеження. Результати досліджень реєстрували в картах обстеження вагітної, враховуючи паспортні та анамнестичні дані (гінекологічний, алергологічний, генетичний анамнез), акушерський анамнез (результати попередніх вагітностей, пологів та післяпологового періоду). Оцінку акушерського статусу проводили в I, II і III триместрах вагітності та післяпологовому періоді. Соматичний статус обстежених жінок включав результати досліджень серцево-судинної, дихальної, травної, сечовидільної, ендокринної, нервової, імунної систем, органа зору, опорно-рухового апарату, сполучної тканини.

Діагноз ожиріння та ступені його тяжкості встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічного огляду вагітної, антропометричних досліджень з визначенням маси тіла, росту, індексу маси тіла. Використана загальноприйнята класифікація ожиріння за ВООЗ [379]: норма ІМТ становить 18,5 – 24,9 кг/м², надмірна маса тіла (НМТ) - 25,0-29,9 кг/м², ожиріння I ступеня – 30,0 – 34,9 кг/м²; ожиріння II ступеня – 35,0 – 39,9 кг/м², ожиріння III ступеня – ІМТ більше 40,0 кг/м². Ступінь ожиріння вагітних розраховували за росто-ваговими параметрами з урахуванням терміну вагітності та віку жінок, згідно таблиці, запропонованої Н. С. Луценко [380] (табл. 2.5)

Таблиця 2.5

**Розрахункова таблиця визначення ступеня ожиріння в залежності від
зросту, маси тіла і віку (А – 20-29 років, В – 30-39 років) жінок**

Зріст, см	Ступінь ожиріння					
	А			В		
	І	ІІ	ІІІ	І	ІІ	ІІІ
	Фактична маса тіла					
150	53,8-63,0	63,6-72,9	73,3-97,8	69,3-69,5	70,3-80,3	80,8-107,8
152	56,0-65,8	66,3-76,0	76,5-102,0	60,5-70,9	71,5-81,9	82,5-110,0
154	58,3-68,4	68,9-79,0	79,5-106,0	65,0-76,2	76,8-88,0	88,6-118,2
156	61,4-72,0	72,5-83,1	83,7-111,6	67,6-79,3	79,9-91,6	92,2-123,0
158	63,9-74,9	75,5-86,6	87,1-116,1	70,5-82,7	83,3-95,5	96,1-128,2
160	65,8-77,1	77,7-89,1	89,7-119,6	72,4-84,9	85,5-98,0	98,7-131,6
162	67,8-79,5	80,0-91,8	92,4-123,2	75,4-88,4	89,0-102,0	102,7-137,0
164	70,0-82,0	82,7-94,8	95,4-127,1	77,9-91,3	92,0-105,5	106,2-141,6
166	71,7-84,1	84,8-97,1	97,8-130,4	79,0-92,6	93,3-107,0	107,7-143,6
168	75,3-88,4	89,0-102,0	102,7-137,0	81,0-95,0	95,8-109,8	110,5-147,4
170	76,1-89,3	90-103,1	103,8-138,4	83,4-97,8	98,5-112,9	113,7-151,6
172	80,0-93,9	94,6-108,5	109,2-145,6	84,7-99,3	100,1-114,7	115,5-154,0
174	81,7-95,8	96,6-110,7	111,4-148,6	86,9-101,6	102,7-117,7	118,5-158,0
176	84,5-99,0	99,8-114,4	115,2-153,6	87,9-103,0	103,9-119,0	119,8-159,8
178	86,0-100,9	101,6-116,5	117,3-156,4	90,6-106,3	107,1-122,8	123,6-164,8
180	89,0-104,4	105,2-120,5	121,3-161,8	92,3-108,2	109,0-125,0	125,8-167,8
182	91,6-107,4	108,3-124,1	124,9-166,6	96,5-113,1	114,0-130,7	131,5-175,9
184	94,0-110,	111,1-127,4	128,3-171,0	98,3-115,3	116,2-133,2	134,1-178,8

Примітка: значення фактичної маси тіла (кг) наведені після вирахування 0,4 кг за кожний тиждень при терміні вагітності, що перевищує 20 тижнів

Індекс маси тіла (індекс Кетле) розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} : \text{зріст (м}^2\text{)}$$

Наведені дані свідчать, що за росто-ваговими показниками досліджувані групи вагітних рандомізовані у відповідності з загальноприйнятими критеріями ступенів ожиріння та фізіологічної маси тіла (табл. 2.6; рис. 2.1).

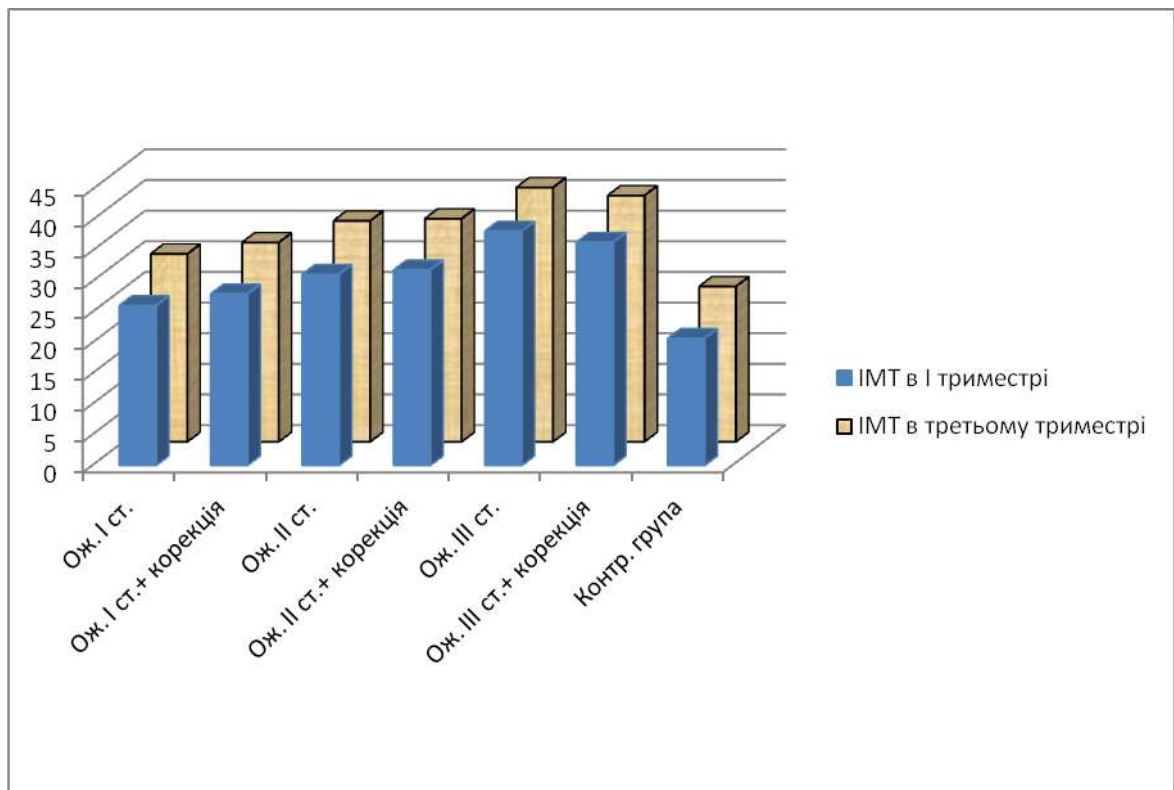


Рис. 2.1 Динаміка індексу маси тіла протягом вагітності у жінок з ожирінням різного ступеня з використанням і без використання метаболічної корекції та з фізіологічною масою тіла (контрольна група)

Таблиця 2.6

Характеристика антропометричних показників обстежених вагітних жінок з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла (контрольна група) в ранні та пізні терміни гестації (M±m)

Показники	Ожиріння I ступеня (n=149)	Ожиріння I ступеня з метаболічною корекцією (n=55)	Ожиріння II ступеня (n=73)	Ожиріння II ступеня з метаболічною корекцією (n=26)	Ожиріння III ступеня (n=46)	Ожиріння III ступеня з метаболічною корекцією (n=9)	Контрольна група (n=101)
Маса тіла (I триместр), кг	70,77±1,48*	76,17±1,31*	85,90±2,08*	84,57±1,84*	101,19±2,38*	93,63±4,96*	57,80±0,87
Маса тіла (III триместр), кг	85,16±1,22*	88,34±1,02*	102,81±2,70*	96,54±1,74*	109,80±2,38*	103,23±4,46*	70,35±0,98
Зріст, см	166,6±0,8	164,8±0,8	161,6±3,4	162,7±1,2	162,3±0,9	160,1±1,8	166,5±0,7

Примітка: * - достовірні відмінності між дослідними і контрольною групами вагітних (p<0,05)

Ускладнення вагітності оцінювали на підставі клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. Плацентарну дисфункцію розглядають як клінічний синдром, обумовлений морфофункціональними змінами в плаценті, які приводять до порушення плацентарного кровотоку та інших функцій плаценти, наслідком чого є розвиток дистресу плода, порушення його росту і розвитку [381]. Діагностика плацентарної дисфункції та дистреса плода включала скарги вагітної, ультразвукову біометрію плода, плацентометрію, доплерометрію в системі «мати-плацента-плід», оцінку стану плоду за даними кардіотокографії та біофізичного профілю плода, визначення рівнів репродуктивних гормонів і кортизолу [37, 382, 383], а також інші дослідження, згідно наказу № 900 МОЗ України від 27.12.2006 р. «Дистрес плода під час вагітності та під час пологів» [384] та наказу № 782 МОЗ України від 29.12.2005 р. «Затримка росту плода» [385]. Враховували також кількість навколоплідних вод, яка відображає видільну функцію плаценти і навколоплідних оболонок. Наявність багатоводдя та маловоддя оцінювали ультразвуковим методом за загальноприйнятим чотириквadrантним індексом амніотичної рідини, який в нормі становить 5-18 см [386]. Анемію у вагітних діагностували згідно критеріям, регламентованим наказом № 782 МОЗ України від 29.12.2005 р. «Анемія у вагітних» [385]. Невиношування вагітності визначали за критеріями, зазначеними в наказі № 624 від 03.11.2008 «Невиношування вагітності» [387]. Пізні гестози та аномалії пологової діяльності діагностували за критеріями Наказу МОЗ від 31.12.2004 р. № 676 «Гіпертензивні розлади під час вагітності» та «Аномалії пологової діяльності» [388].

Діагностика порушень біоценозу пологових шляхів включала визначення видового та кількісного складу мікрофлори піхви та цервікального каналу. Безсимптомну бактеріурію виявляли за наявності в 1 мл середньої порції сечі мікробних збудників у кількості $>10^5$ (100 000) КУО за відсутності будь-яких клінічних проявів [389].

З метою оцінки метаболічних процесів та розкриття ролі їх порушень у патогенезі ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла досліджували: а) показники метаболізму вуглеводів і ліпідів, рівень інсуліну і глюкози, індекси інсулінорезистентності HOMA-IR і CARO, процент функціонуючих β -клітин підшлункової залози; б) показники системної запальної відповіді; в) ендотеліальну дисфункцію системного та локального характеру (фетоплацентарний комплекс); г) гормони репродуктивної системи та кортизол; д) адипоцитарну дисфункцію; е) стан печінки; ж) вміст сечової кислоти та зв'язок зазначених показників з характером і частотою ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду, а також стан новонароджених.

Нами для оптимізації перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з ожирінням та попередження розвитку акушерських ускладнень, на підставі вивчення їх взаємозв'язку з метаболічними порушеннями, запропонована патогенетично обґрунтована комплексна корекція метаболічними засобами. При розробці принципів метаболічної корекції керувались наступними критеріями: 1) патогенетична обґрунтованість; 2) доступність і простота впровадження; 3) оцінка ефективності за метаболічними показниками, частотою і тяжкістю акушерської та перинатальної патології.

Запропонований патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-профілактичних заходів включає модифікацію способу життя (раціональне харчування, рухову активність) та застосування довголанцюгових омега-3 ПНЖК та L-аргініну аспартат. Підсумки даного фрагменту досліджень покладено в основу розроблених та впроваджених «Рекомендацій для вагітних з надлишковою масою тіла та ожирінням» [390].

На заключному етапі досліджень були зіставлені показники метаболізму та частота акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням і проведена оцінка ефективності комплексної патогенетично обґрунтованої корекції.

У 30 обстежених породіль з ожирінням II ступеня проведено також морфологічне, гістологічне та імуногістохімічне дослідження плацент з оцінкою морфофункціонального стану та NO-регулюючої системи шляхом визначення активності ендотеліальної, індукбельної NO-синтаз та їх співвідношення.

2.3 Біохімічні методи обстеження вагітних

З метою розкриття провідних ланцюгів патогенезу метаболічних порушень та їх зв'язку з ускладненнями вагітності, пологів і післяпологового періоду у жінок з ожирінням різного ступеня, а також станом новонароджених особлива увага приділялась аналізу молекулярних механізмів метаболічних змін, які обумовлюють енергетичне забезпечення функцій.

2.3.1 Дослідження показників обміну вуглеводів у вагітних жінок

Оцінку обміну вуглеводів вагітних жінок здійснювали на підставі наступних біохімічних показників: рівня глікемії, інсуліну, загальноприйнятих індексів інсулінорезистентності НОМА-IR [391] та CARO [392], кількості функціонуючих β-клітин підшлункової залози [393], які визначали в першому та третьому триместрах вагітності у жінок контрольної та дослідної груп (з ожирінням I, II та III ступенів).

Вміст глюкози в сироватці крові визначали глюкозоксидазним методом. Рівень імунореактивного інсуліну в сироватці крові визначали методом ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) – імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірми «DRG Instrument GmbH» (Німеччина) згідно інструкції виробника.

Для оцінки інсулінорезистентності використовували глюкозо-інсулінові параметри – індекси НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment) та CARO:

$$\text{Індекс НОМА-IR} = \text{Рівень інсуліну (МО/мл)} \times \text{Глюкоза крові (ммоль/л)} : 22,5$$

$$\text{Індекс CARO} = \text{Глюкоза (ммоль/л)} : \text{Інсулін (мкОд/мл)}$$

Індекс HOMA-IR, що перевищує 2,77 та індекс CARO, що становить менше 0,33, розцінюють як підвищений рівень інсулінорезистентності [82].

Оцінку кількості функціонуючих панкреатичних β -клітин (у відсотках) розраховували за формулою [394]:

$$\text{HOMA-}\beta = (\text{Інсулін} \times 20) : (\text{Глюкоза плазми натще} - 3,5)$$

Нами запропоновані нові, інформативні критерії для скринінгової діагностики інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням: 1) вміст тригліцеридів в крові та 2) співвідношення «ЛПДНЩ/ЛПВЩ \times 100» в крові, які характеризують універсальний регуляторний вплив інсуліну на метаболічні процеси [45,46].

2.3.2 Дослідження показників обміну ліпідів у вагітних жінок

Вивчення показників ліпідного спектра крові, яку забирали із ліктьової вени натщесерце, включало дослідження загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, які визначали ферментативним колориметричним методом за допомогою наборів діагностичних реагентів виробництва HUMAN Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH (Germany). Вміст ХС ЛПВЩ в сироватці крові визначали колориметричним ферментативним методом після осадження ЛПДНЩ та ЛПНЩ, використовуючи набір реагентів Cholesterol liquicolor. Розрахунок вмісту ХС ЛПНЩ проводили за формулою W.T. Friedwald [261]: ХС ЛПНЩ = 3ХС – (ХС ЛПДНЩ + ХС ЛПВЩ), де ХС ЛПДНЩ = ТГ : 2,2. Результати виражали в ммоль/л. Коефіцієнт атерогенності (КА) визначали за формулою А. Н. Климова:

$$\text{КА} = (3\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) : (\text{ХС ЛПВЩ}).$$

2.3.3 Визначення вмісту сечової кислоти в сироватці крові

Гіперурикемію – підвищення вмісту сечової кислоти в сироватці крові розглядають як високочутливий тест ушкодження клітин *in vivo* [78], предиктор розвитку та складовий компонент метаболічного синдрому і вважають одним із важливих факторів ризику серцево-судинних захворювань [395, 396]. У зв'язку з зазначеним ми досліджували вміст сечової кислоти в сироватці крові натщесерце в реакції з урикіназою [397].

2.3.4 Дослідження системної запальної відповіді у вагітних жінок

Системне запалення низької градації є одним із провідних патогенетичних механізмів розвитку ожиріння. Наявність системного запалення оцінюють на підставі рівня первинних медіаторів – прозапальних цитокінів, які відображають інтенсивність макрофагальної реакції в жировій тканині, направлену на фагоцитоз гіпертрофованих адипоцитів та регуляцію їх оптимальної кількості. Цитокіни, як первинні медіатори системного запалення, активують синтез білків гострої фази – вторинних медіаторів системного запалення. Серед останніх найбільш інформативним показником розвитку системного запалення низької градації є високочутливий С-реактивний протеїн.

Вміст прозапальних цитокінів інтерлейкіна-1 β , інтерлейкіна-6 та TNF- α визначали за допомогою тест-системи з використанням стандартних наборів фірми «Diaclone» (Франція), вчСРП – за допомогою наборів реактивів фірми «Diagnostik Automatik Ins» (США) методом ELISA.

Тяжкість перебігу ожиріння та метаболічного синдрому можна оцінювати за лейкоцитарною реакцією в периферичній крові [398] та лейкоцитарними індексами, що характеризують стан неспецифічної імунної реактивності організму [399].

У вагітних жінок досліджували лейкограму і на її основі визначали наступні інтегральні гематологічні індекси (ІГІ):

- лейкоцитарний індекс інтоксикації за В.К. Островським (ЛШо) = (сегментоядерні + паличкоядерні + юні + плазматичні клітини) : (моноцити + лімфоцити + еозинофіли + базофіли);
- індекс резистентності організму (ІРО) = (лейкоцити, тис./л) : (вік пацієнта, роки × ЛШо);
- індекс реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН) = ((мієлоцити + юні + 1) × паличкоядерні × сегментоядерні) : ((лімфоцити + базофіли + моноцити) × еозинофіли);
- ядерний індекс (ЯІ) = (моноцити + юні + плазматичні клітини) : сегментоядерні;
- індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів (ІСЛЕ) = лімфоцити : еозинофіли;
- індекс співвідношення кількості лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) (ІЛШОЕ) = (лейкоцити × ШОЕ) : 100

2.3.5 Дослідження ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок

Найбільш відповідальну роль у розвитку ендотеліальної дисфункції відіграє окиснювальний стрес, що характеризується переважанням прооксидантного впливу над антиоксидантним ефектом. Інтегральним маркером раннього окиснювального стресу є продукти окиснювальної модифікації протеїнів, які володіють цитотоксичним впливом [211, 225]. Окиснювальний стрес виникає практично при всіх захворюваннях людини і обумовлює ушкодження тканин. Доведено, що ОМП виникає раніше, чим активація перекисного окиснення ліпідів.

Окиснювальну модифікацію протеїнів в сироватці крові у вагітних визначали фотометричним методом після проведення реакції з 2,4-динітрофенілгідрaziном [400].

Важливим критерієм ендотеліальної дисфункції є активність NO-синтаз, які продукують ендотеліоцити. Ендотеліальна NO-синтаза (eNOS) була вперше виділена в ендотеліальних клітинах. Індуцибельна NO-синтаза (iNOS)

експресується в макрофагах у відповідь на дію запальних цитокінів. При цьому iNOS синтезує оксид азоту в 100 раз більше, ніж eNOS [401]. Визначення активності ферментів NO-регулюючої системи в зразках плацент проводили постановкою непрямой імунопероксидазної реакції з моноклональними антитілами до ендотеліальної та індукцйбельної ізоформ NO-синтаз (eNOS та iNOS) фірми Thermo scientific. Реакція візуалізувалась за допомогою набору UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Thermo scientific). Визначали активність двох ізоформ NO-синтаз, а також їх співвідношення («eNOS/iNOS») в біоптатах плацент жінок з ожирінням та жінок з нормальною масою тіла.

Нами використані також опосередковані маркери ушкодження ендотелію – індекси інсулінорезистентності [142], вчСРП та вміст тригліцеридів в сироватці крові [402].

2.3.6 Дослідження гормональної регуляції у вагітних жінок

Визначення концентрації гормонів репродуктивної системи – прогестерону, естрадіолу, естріолу, тестостерону та кортизолу і лептину проводили за допомогою імуноферментних методів у відповідності до протоколів тест-системи фірми виробника «DRG Instruments GmbH» (Німеччина).

Базовою реакцією імуноферментних методів є взаємодія антигену зі специфічним антитілом з утворенням комплексу антиген-антитіло, до якого приєднується маркерний ензим, внаслідок чого комплекс проявляє імунологічну або ензимну активність. Вимірявши активність маркерного ензиму після додавання до нього субстрату, визначають концентрацію відповідного антигену [401].

Важливими критеріями гормональної регуляції, крім концентрації гормонів в крові, є оцінка дисбалансу за співвідношенням рівнів гормонів «Прогестерон/Естрадіол» (П/Е₂).

2.3.7 Дослідження стану печінки

Печінка є органом-мішенню при ожирінні [142, 244]. Одним із складових компонентів ожиріння і метаболічного синдрому є розвиток стеатозу або НАЖХП [261, 262]. Наявність недостатності гепатобілярної системи може підсилювати тяжкість метаболічних розладів у вагітних.

Доведено, що ініціальну роль в патогенезі НАЖХП відіграє інсулінорезистентність [259, 260]. Зниження чутливості гепатоцитів до інсуліну активує глюконеогенез, підвищує синтез глюкози, підсилює ліполіз і вивільнення жирних кислот, надлишок яких призводить до підвищеного утворення в печінці тригліцеридів та їх транспортної форми ЛПДНЩ. За цих умов збільшується депонування тригліцеридів у гепатоцитах. Ініційовані інсулінорезистентністю глюкозо- та ліпотоксичність гальмують біосинтез інсуліну внаслідок апоптозу β -клітин підшлункової залози [328].

Нами для оцінки стану печінки використані такі показники – рівень глюкози, інсуліну, тригліцеридів, активність ГГТП, АлАТ – ферменту глюконеогенезу, АсАТ – ферменту енергетичного обміну в сироватці крові та коефіцієнт де Рітіса.

Активність ферментів АсАТ, АлАТ досліджували кінетичним колориметричним методом з використанням набору діагностичних реагентів виробництва HUMAN Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH (Німеччина). Коефіцієнт де Рітіса розраховували по співвідношенню активності АсАТ/АлАТ.

2.4 Морфофункціональне дослідження тканини плацент

Морфофункціональне дослідження проводили в 30 біоптатах тканин плацент, із них 10 зразків жінок з фізіологічним перебігом вагітності, 10 – зразків жінок з ожирінням II ступеня, та 10 – від жінок з ожирінням II ступеня, які отримували запропоновану нами метаболічну корекцію.

З метою оцінки стану фетоплацентарного комплексу матеріалом для морфологічного дослідження стали посліди, що включали пуповину, оболонки і плаценту.

Макроскопічний опис посліду здійснювали з проведенням органометричного дослідження з визначенням лінійних розмірів і маси плаценти, плодових оболонок і пуповини. Із кожного зразка кількість взятих об'єктів для гістологічного дослідження становила не менше 12 біоптатів розміром 1,0×1,0×1,0 см (з параумбілікальної, центральної та крайової зон з чергуванням субхоріальних і суббазальних ділянок зон плаценти, включаючи осередки патології та неуражені ділянки).

Вивчення посліду здійснювали за наступною схемою:

а) розміри плаценти (максимальний та мінімальний діаметр, товщина); б) її вага; в) материнська поверхня; г) плодова поверхня (помутніння, зміна забарвлення, крововиливи, гранульоми та ін.); д) вид плаценти на розрізах (консистенція, кровонаповнення, інфаркти); е) довжина пуповини, ступінь її звивистості, істинні вузли, крововиливи, надриви, розриви, набряк, помутніння, характер прикріплення до плаценти (центральне, крайове, оболонкове); ж) стан оболонок (потовщення і помутніння амніона, зміни його забарвлення і т.д.).

Взятий для гістологічного, гістохімічного та імуногістохімічного дослідження матеріал фіксували в 10% розчині забуференого нейтрального формаліну. Ущільнення тканин, фіксованих у формаліні, досягалось проведенням через спирти зі зростаючою концентрацією, целоїдин, хлороформ і заливкою в парафін. Для наступного забарвлення готувались зрізи товщиною 5 мкм [403].

Морфологічну структуру після забарвлення парафінових зрізів вивчали за допомогою традиційних гістологічних і гістохімічних методик: забарвлення гематоксилін-еозином, який дозволяє отримати загальне уявлення про стан досліджуваних тканин; за Маллорі, який виявляє різні елементи сполучної тканини (особливо колагенові і ретикулінові волокна); пікрофуксином за ван Гізоном, який дозволяє виявити різні компоненти тканини (колагенові волокна

сполучної тканини та м'язові і еластичні волокна); PAS-реакція, за допомогою якої можна виявити глікоген, глікопротеїни і гліколіпіди. Для отримання співставлених результатів всі гістохімічні реакції проведені з однаковим терміном фіксації та інкубації матеріалу.

Імуногістохімічне дослідження проводили постановкою непрямой імунопероксидазної реакції з моноклональними антитілами (мкАТ) до ендотеліальної та індукцибельної ізоформ NO-синтаз (eNOS та iNOS відповідно) фірми Thermo scientific (Велика Британія). Реакція візуалізувалась за допомогою набору UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Thermo scientific).

Мікропрепарати вивчали на мікроскопі Olympus BX-41 (Olympus, Японія) з наступною обробкою програмою "Olympus DP-soft version 3.1", за допомогою якої, крім визначення інтенсивності гістохімічних реакцій, проводили і морфометричне дослідження. За допомогою вказаної програми проводили кількісну оцінку оптичної щільності зрізів в синьому спектрі світла шляхом відео мікроскопічної цитофотометрії. Відносна щільність тих чи інших структурних компонентів визначалась допоміжною накладкою на виведене на монітор комп'ютера зображення сіточок і наступного підрахунку за допомогою програми "Olympus DP-soft version 3.2". В кожному спостереженні вивчали 30 випадково відібраних полей зору.

2.5 Обґрунтування комплексної патогенетичної корекції метаболічних порушень та акушерських ускладнень у вагітних при ожирінні різного ступеня

Доведена висока ефективність немедикаментозних методів у профілактиці неінфекційних захворювань [8], а також у попередженні ускладнень вагітності і пологів [185, 223, 404]. Обґрунтовано, що фізичне навантаження навіть низької інтенсивності забезпечує оптимальний обмін ліпідів у пацієнтів з ожирінням [405], покращує якість життя [271, 406, 407],

сприяє зниженню маси тіла та є ефективним заходом профілактики ЦД 2 типу [8].

Раціональне харчування при ожирінні близьке до принципів гіполіпідемічної дієти. Зниження маси тіла можливе за рахунок зменшення калорійності харчування та підвищення витрат енергії. Але головним є якнайбільше зниження загальної кількості жиру. Жири тваринного походження повинні складати не більш 30 % від загальної калорійності раціону, насичені жири необхідно максимально замінити рослинними. Частка вуглеводів у раціоні не повинна перевищувати 50 % калорійності, із них повинні переважати рослинні продукти з високим вмістом клітковини. Необхідно різко обмежити рафіновані вуглеводи, які сприяють ендогенному синтезу тригліцеридів.

Запропонована нами метаболічна корекція у вагітних жінок з ожирінням ґрунтується на аналізі провідних патогенетичних ланцюгів метаболічних порушень і ставить за мету усувати або здійснювати позитивний вплив на кожний патогенетичний механізм: інсулінорезистентність, дисліпідемія, системне запалення низької градації, ендотеліальна дисфункція, стеатоз печінки, плацентарна недостатність. Але всі ці багатокomпонентні порушення здатний корегувати комплекс заходів з широким спектром позитивного впливу – модифікація способу життя (раціональне харчування та фізична активність) у сполученні з призначенням омега-3 довголанцюгових поліненасичених жирних кислот (ейкозопентаєнова та докозогексаєнова), які володіють широким спектром дії, сприяють відновленню структури і функції біологічних мембран. Фосфоліпіди біомембран, структурними компонентами яких є есенціальні ПНЖК, становлять 80% ліпідного матрикса і впливають на фундаментальні функції біомембран: проникність, генерацію біопотенціалів, активність ферментів, транспорт метаболітів, води і електролітів та участь в трансмембранній передачі сигналів [408]. Клітинні мембрани є найбільш «вразливими» до дії патогенних чинників [409].

Клітини використовують ПНЖК як незамінні компоненти фосфоліпідів (структурна функція), а також в синтезі ейкозаноїдів (регуляторна функція)

[70, 146, 410]. Довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти – арахідонова, ейкозопентаєнова та докозогексаєнова необхідні для функціонування ЦНС плода: в процесі мієлінізації нервових волокон, росту аксонів, захисту від апоптозу та для дозрівання фоторецепторів сітківки, а недостатність ПНЖК, особливо сімейства омега-3, порушує розвиток клітин нервової системи та формування синапсів [13, 411]. Дефіцит ПНЖК робить неможливим синтез специфічних для клітин фосфоліпідів, змінює властивості мембран і порушує функцію інтегральних білків (зокрема Na^+ -, K^+ -АТФаз і рецепторів інсуліну) [70]. Найбільш значимі зміни у розвитку нервової системи спостерігаються в перинатальному періоді і в перші 18 місяців життя. Плід отримує ПНЖК від матері через плаценту [412]. Омега-3 ПНЖК володіють антиоксидантними та мембранопротекторними властивостями, підвищують концентрацію відновленого глутатіону в мембранах еритроцитів [413].

Довголанцюгові ПНЖК знижують активність запального процесу [414], є важливими регуляторами фагоцитозу. Експериментально доведено, що при недостатності омега-3 ПНЖК у тварин підвищуються рівні прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-6) та гострофазного СРП, а також адгезія моноцитів до ендотелію [367]. Як відомо, підвищена продукція ТНФ- α асоціюється з синдромом затримки розвитку плода [305].

Важливим джерелом омега-3 ПНЖК є риб'ячий жир [244]. В його складі вміст омега-3 ПНЖК становить 37,2 % [410]. Риб'ячий жир у кількості 0,5 г включає: омега-3 ПНЖК, докозагексаєнову кислоту – 250 мг, ейкозапентаєнову кислоту – 50 мг, а також вітамін Е – 120 мг, що відповідає рекомендаціям Європейської асоціації перинатальної медицини за співвідношенням кількості ПНЖК для вагітних [359]. Вибір риб'ячого жиру як джерела ПНЖК обумовлений тим, що в його складі переважають ПНЖК родини омега-3, з яких в організмі людини синтезуються протизапальні цитокіни, а із ПНЖК родини омега-6 – прозапальні цитокіни та ейкозаноїди [415].

У пацієнтів з ожирінням спостерігаються низькі показники вітаміну D порівняно з пацієнтами без ожиріння [416-418]. У підлітків з низькою

концентрацією вітаміну D (менше 15 нг/мл) частіше реєструється ожиріння [419]. Вітамін D може пригнічувати ядерний чинник NF- κ B, який є важливим регулятором експресії генів, що кодують прозапальні цитокіни, а недостатність вітаміну D сприяє інсулінорезистентності [417]. І. П. Кайдашев розглядає активацію транскрипційного фактора NF- κ B як типову реакцію у відповідь на дію багатьох патогенних чинників [165]. Перинатальна депресія під час вагітності пов'язана з інтенсивним розвитком мозку плода та підвищеною його потребою в ПНЖК. Споживання омега-3 ПНЖК попереджає розвиток вікових когнітивних порушень [367, 420].

Обґрунтована здатність ПНЖК знижувати концентрацію тригліцеридів [421], підвищувати рівень ХС ЛПВЩ [422, 423] та здійснювати антиатерогенний вплив [70, 424]. Ліпідні емульсії на основі риб'ячого жиру зменшують патологічні зміни в клітинах печінки [425]. Омега-3 ПНЖК знижують вміст лептину на 15,8 %, вчСРП – на 14,8 %, ТНФ- α – на 14,1 % [421]. Їм властива вазодилататорна дія, що робить омега-3 ПНЖК перспективним засобом профілактики та лікування серцево-судинних захворювань [426, 427].

З урахуванням провідної ролі інсулінорезистентності у формуванні ускладнень у вагітних при ожирінні важливими є дані про зниження концентрації ТНФ- α у крові під впливом ПНЖК [428], так як відомо, що ТНФ- α є медіатором інсулінорезистентності [308] та фактором ризику метаболічного синдрому [82], а підвищена продукція ТНФ- α асоціюється з синдромом затримки розвитку плода [305]. Крім опосередкованого впливу на інсулінорезистентність, приведені відомості про пряму дію ПНЖК на чутливість клітин до інсуліну [429] та надходження глюкози в клітини [430], а також покращення функцій ендотелію [431].

Варто зазначити, що ПНЖК в 10 разів швидше окислюються порівняно з насиченими жирними кислотами [29], що обумовлює підвищену вразливість ПНЖК до дії продуктів вільнорадикального окиснення.

Надзвичайно важливу роль в регуляції судинного тонуусу відіграє оксид азоту (NO). NO викликає ендотелійзалежну вазодилатацію, особливо в умовах ендотеліальної дисфункції [222]. Джерелом синтезу NO є амінокислота L-аргінін. Включення L-аргініну в стандартну терапію пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю позитивно впливає на перебіг захворювання, покращує функціональний стан ендотелію, сприяє зниженню агрегаційної активності тромбоцитів [432, 433].

Оксид азоту відіграє активну роль у формуванні адаптації до гіпоксії [434, 435]. Доведено, що використання L-аргініну аспартат навіть у формі аплікації поліпшує стан мікроциркуляторного русла тканин [436].

Таким чином, введення до лікувального комплексу омега-3 ПНЖК у складі риб'ячого жиру та донатора оксида азоту – амінокислоти L-аргініну є патогенетично обґрунтованим, доцільним, що дозволяє рекомендувати їх застосування в комплексній метаболічній терапії у вагітних з ожирінням.

Для розкриття патогенезу акушерських ускладнень і підвищення ефективності їх профілактики і терапії ми поставили за мету вивчити провідні патогенетичні механізми їх розвитку у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня і на цій основі впровадити метаболічну корекцію перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду.

Обстеження вагітних жінок з ожирінням різного ступеня проводили до лікування (в першому триместрі) та після використання запропонованого комплексу природних заходів – у третьому триместрі. Запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс для вагітних з ожирінням включав корекцію харчового раціону (обмежене споживання енергоцінних продуктів з високим вмістом тваринних жирів та рафінованих вуглеводів, підвищене споживання харчових волокон у складі овочів і фруктів), а також активацію фізичних навантажень у вигляді щоденної ходьби щонайменше протягом 30 хвилин в помірному та середньому темпі (до відчуття легкої втоми) та прогулянки перед сном на свіжому повітрі [331, 332, 437]. Ці заходи модифікації способу життя поєднувалися з призначенням есенціальних омега-3

поліненасичених жирних кислот (1850 мг омега-3 ПНЖК: ейкозапентаєнова/докозагексаєнова кислоти у співвідношенні 1:5) у складі риб'ячого жиру 5,0 мл перорально 1 раз на добу (курс лікування – 14 днів) та L-аргініну аспартату «Тівортін» як донатора ендогенного синтезу оксида азоту для відновлення ендотеліальної функції у формі розчину для перорального застосування по 1,0 г 4 рази на добу (курс лікування – 14 днів). Курси лікування омега-3 ПНЖК та L-аргініном аспартатом проводили в 20-22, 26-28 та 32-34 тижні вагітності.

З метою попередження метаболічних порушень та запобігання розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з ожирінням запропоновані заходи щодо модифікації способу життя та медикаментозної корекції узагальнені в «Пам'ятці вагітній з надмірною масою тіла та ожирінням» [390], яку отримувала кожна вагітна жінка при першому відвідуванні жіночої консультації. В жіночій консультації з вагітними жінками проводились заняття за програмою «Школи відповідального батьківства» з розкриттям ролі модифікації способу життя (фізичної активності, раціонального харчування) та позитивного впливу медикаментозної корекції.

Ефективність комплексної метаболічної корекції у вагітних оцінювали на підставі загальноклінічного, акушерського обстеження та біохімічних показників метаболізму, дисліпідемії, системного запалення: індексів інсулінорезистентності, рівнів інсуліну, глюкози, тригліцеридів, ХС ЛПДНЩ в сироватці крові, морфофункціонального стану та показників NO-регулюючої системи плаценти, а також аналізу перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонароджених.

Приводимо текст «Пам'ятки вагітній з надмірною масою тіла та ожирінням», яка містить перелік лікувально-профілактичних заходів.

ПАМ'ЯТКА ВАГІТНІЙ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

Надмірна маса тіла (НМТ) та ожиріння – досить розповсюджені захворювання, які характеризуються підвищеним накопиченням жиру в жировій тканині. На Україні нормальна маса тіла спостерігається лише у 30 % міського населення. Ожиріння – це не тільки косметичний дефект, але й ряд порушень обміну речовин, які приводять до розвитку серцево-судинних захворювань, цукрового діабету та ускладнюють перебіг вагітності і пологів.

Найбільше значення у розвитку НМТ та ожиріння має поєднання таких чинників:

1) тривале підвищене споживання ліпідів та глюкози (яка легко переходить в жири), яке перевищує витрати енергії;

2) недостатність фізичної активності (гіподинамія), яка знижує використання м'язами джерел енергії, зокрема, глюкози, із якої легко утворюються жири, що депонуються в жировій тканині;

3) у відповідь на збільшене відкладання жиру в жировій тканині мобілізуються клітини-макрофаги, які сприяють розвитку запальної відповіді в жировій тканині.

Більшість населення недостатньо споживає овочів і фруктів. До того ж в раціоні переважають продукти харчування промислового виробництва, які відзначаються високою калорійністю та містять шкідливі речовини.

Ми не ставимо за мету знизити надлишкову масу тіла за період вагітності. Наша задача – запобігти надмірній надбавці маси тіла, нормалізувати показники обміну речовин та попередити ускладнення вагітності і пологів.

Для зміцнення Вашого здоров'я і майбутнього малюка та попередження негативних наслідків надмірної маси тіла та ожиріння найважливішим є дотримання здорового способу життя, перш за все, раціональне харчування та підвищення фізичної активності.

1. Контролюйте масу тіла.

Індекс маси тіла (ІМТ) = Маса (кг) / Зріст (м²)

Наприклад: маса тіла – 70 кг, зріст – 1,60 м.

$ІМТ = 70 / 1,60^2 = 70 / 2,56 = 27,3 \text{ кг/м}^2$

ІМТ коливається в нормі в межах 18-25 кг/м².

Надмірним приростом маси тіла під час вагітності вважають величину, що перевищує 12 кг.

2. Дотримуйтесь збалансованого харчування, яке відповідає такому співвідношенню компонентів їжі:

- білки – 25-30 % (85-90 г/на добу);
- жири – 15-30 % (60-70 г/на добу);
- вуглеводи – 50-60 % (400-450 г/на добу).

Раціон вагітних з ожирінням включає 60% білків тваринного походження.

Джерело білків: нежирне біле м'ясо, риба, яйця, сир, кисломолочні продукти. У другій половині вагітності вміст тваринного білка збільшується на 10-12 г/на добу.

Кількість вуглеводів необхідно зменшити за рахунок білого хліба, макаронних виробів, здоби, солодощів (загальна кількість цукру не повинна перевищувати 30-40 г). Необхідна кількість вуглеводів повинна надходити в організм у вигляді хліба грубого помолу, гречаної та інших круп, овочів, зелені, несолодких фруктів і ягід, які викликають відчуття насичення та поліпшують здоров'я. При надмірному споживанні вуглеводів їх надлишок перетворюється в жири і сприяє ожирінню (із кожних 100 г надлишкових вуглеводів утворюється біля 30 г жирів).

Харчові продукти з високим вмістом жиру, цукру, солі, харчових добавок негативно впливають на стан здоров'я. Обмежте споживання тваринних жирів (жирне м'ясо, жирний сир, сметана, вершки). Збільшуйте у раціоні частку рослинних жирів, риби, морських продуктів, які є джерелом надходження незамінних компонентів їжі – поліненасичених жирних кислот (ПНЖК). Вони рекомендуються для попередження багатьох захворювань серцево-судинної системи, печінки та інших органів.

Ваш прийом їжі вранці повинен становити біля 30-40 % від добового раціону, в обід – 50 %, ввечері – 20 %.

Їжа повинна бути різноманітною, багата вітамінами та мінеральними речовинами. Виключайте із харчового раціону смажені і копчені продукти. Вони підвищують вміст холестерину. Надавайте перевагу вареним та тушкованій їжі. Споживання кухонної солі повинно становити не більше 4-5 г/на добу.

Харчуйтеся невеликими порціями 4-5 разів на добу без перекусів.

Для попередження закріпів, до яких схильні вагітні жінки, у раціон необхідно вводити харчові волокна, що входять до складу овочів і фруктів та хліба із борошна грубого помолу. Харчові волокна стимулюють моторну функцію кишечника, сприяють виведенню із організму надлишку холестерину.

3. Фізична активність є необхідною умовою нормалізації маси тіла і включає ранкову гігієнічну гімнастику, ходьбу і прогулянки. Найкращим видом фізичного навантаження є щоденна ходьба щонайменше протягом 30 хвилин в помірному та середньому темпі (до відчуття легкої втоми). Прогулянки перед сном на свіжому повітрі сприяють зменшенню маси тіла та нормальному розвитку плоду.

4. Режим дня. Забезпечте собі повноцінний відпочинок. Тривалість нічного сну – 7-8 годин. Чергуйте працю впродовж однієї години з відпочинком протягом 15 хвилин.

Всі ці поради не тільки запобігають збільшенню НМТ, але й попереджають можливі негативні впливи на організм матері і майбутнього малюка, покращують імунний захист організму та сприяють збільшенню тривалості життя.

Пам'ятайте, що дотримання здорового способу життя – це не тільки режим харчування та фізичної активності, але і спосіб мислення та поведінки: будьте доброзичливими, радійте новому життю, якого чекаєте, уникайте негативних емоцій та стресорних ситуацій. Постійно дотримуйтесь здорового способу життя і особистої гігієни.

З урахуванням досвіду світової медицини для профілактики ризику можливих ускладнень вагітності доцільно приймати природні препарати, які сприяють нормальному перебігу вагітності та розвитку плоду:

1. L-аргініну аспартат («Тівортін»). Розчин застосовують внутрішньо, під час прийому їжі по 1,0 г (5,0 мл) 4 рази на добу. Курс лікування – 14 днів. Виробник, країна: ТОВ "Юрія-Фарм", м. Київ, Україна

2. Есенціальні омега-3 поліненасичені жирні кислоти (1850 мг) у складі риб'ячого жиру. Риб'ячий жир приймати внутрішньо по 1 чайній ложці (5,0 мл) 1 раз на добу. Курс лікування – 14 днів. Виробник, країна: ВАТ "Лубнифарм", м. Лубни, Полтавська обл., Україна

Курси лікування L-аргініном аспартатом («Тівортін») та омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у складі риб'ячого жиру необхідно проводити в 20-22, 26-28 та 32-34 тижні вагітності.

Звертайтеся за порадами до лікаря. Бережіть себе та свою майбутню дитину.

Основні джерела надходження вітамінів

Вітаміни	Джерела надходження
A	Печінка, риб'ячий жир, нирки, яєчний жовток, морква, червоний перець, шпинат, капуста, абрикоси
D	Риб'ячий жир, вершкове масло, яєчний жовток, печінка палтуса, тунця, лосося
E	Рослинні олії, салат, кукурудза, печінка, нирки
B ₁	Хліб грубого помолу, горох, квасоля, м'ясо, печінка
B ₂	Печінка, яєчний жовток, сир
PP	М'ясо, печінка, рис, морква
B ₆	Хліб, м'ясо, печінка, квасоля, морква, горох, капуста
B _C	Листя рослин, овочі, фрукти, шпинат, печінка, м'ясо
B ₁₂	М'ясо, печінка, серце, нирки
C	Овочі, фрукти, ягоди (шипшина, чорна смородина, агрус), цитрусові, помідори, червоний перець, укріп
P	Ягоди, фрукти, лимони, чай

2.6 Методи статистичного аналізу одержаних результатів

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми “STATISTICA 6.0” (StatSoft Inc, США). Отримані кількісні показники представлені у вигляді середнього арифметичного значення та стандартної помилки середнього значення ($M \pm m$), якісні показники – у вигляді абсолютних або відносних часток (n , %). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію χ^2 . При аналізі достовірності різниці середніх величин між групами (в залежності від типу розподілу аналізованих показників) розраховували значення t-критерію Ст’юдента для незалежних вибірок або U-критерію Манна-Уїтні. При проведенні порівнянь парних показників всередині групи застосовували парний t-критерій Ст’юдента або критерій Вілкоксона. Порівняння значень з розподілом якісних ознак проводили за допомогою критерію χ^2 та точного метода Фішера (ТМФ) Різницю вважали вірогідною при досягненні рівня значущості (p) не більше 0,05.

Для встановлення зв’язку кількісних параметрів визначали коефіцієнт парної кореляції r Пірсона. Коефіцієнт кореляції вважали вірогідним у разі ймовірності помилки $p < 0,05$, яка визначалась шляхом співставлення із критичним значенням за таблицею залежності розмірів дослідної групи, коефіцієнтів кореляції та ймовірності помилок. Для визначення взаємозв’язків напівкількісних та якісних показників та їх зв’язків з кількісними розраховували непараметричний критерій рангової кореляції Спірмена (R) або Кендала (τ). Різницю вважали вірогідною при досягненні рівня значущості (p) не більше 0,05.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІТНИХ ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТА З ФІЗІОЛОГІЧНОЮ МАСОЮ ТІЛА

3.1. Клінічна характеристика обстежених груп вагітних жінок

Аналіз екстрагенітальної патології у жінок з ожирінням залежно від ступеня тяжкості у порівнянні з групою жінок з фізіологічною масою тіла наведено в таблиці 3.1. В структурі соматичної патології у обстежених вагітних з ожирінням переважали захворювання серцево-судинної системи. Вегето-судинна дистонія (ВСД) вагітних з ожирінням I ступеня спостерігалась у кожній п'ятій жінки, у вагітних з ожирінням II ступеня – у кожній четвертій жінки, а при ожирінні III ступеня вона становила 36,9 % і достовірно перевищувала в 2,3 рази показник контрольної групи (табл. 3.1). Генез ВСД пов'язують з порушенням функціонального стану вегетативної нервової системи. ВСД суттєво впливає на розвиток гестозів як прояв дезадаптивних змін в системі мати-плацента-плід [438].

У вагітних на фоні ожиріння значно збільшена частота варикозної хвороби, яка спостерігалась найчастіше у жінок з III ступенем ожиріння. Вважають, що варикозна хвороба у вагітних є проявом оксидативного стресу, патології стінки вен, а не клапанного апарату. За даними літератури, варикозна хвороба значно підвищує частоту акуерських ускладнень, тяжкість гестозів та погіршує функціональний стан фетоплацентарної системи [439].

Захворювання печінки у вагітних з ожирінням виникали частіше, чим у жінок контрольної групи (табл. 3.1). Про значимість функціональних розладів печінки у вагітних свідчать дані про збільшення частоти таких ускладнень як не виношування вагітності, гестози та затримка розвитку плода. Майже 40 % дітей у цих жінок народились у стані асфіксії [440]. Печінка є органом-мішенню інсуліну і втягується в сферу впливу інсулінорезистентності [142]. Порушення функції щитоподібної залози також зустрічається частіше у обстежених

вагітних з ожирінням I ступеня порівняно з контролем. Захворювання системи дихання у вагітних жінок зростають залежно від маси тіла. Так, при ожирінні III ступеня, даний показник становив 15,2 % проти 2,0 % в контрольній групі ($p=0,002$). Це обумовлено пригніченням функції імунної системи у вагітних з ожирінням [441]. Захворюваність сечовидільної системи у жінок з ожирінням не відзначалась достовірними відмінностями порівняно з контрольною групою (табл. 3.1).

Таким чином, екстрагенітальна захворюваність у обстежених вагітних найбільш виражена у жінок з III ступенем ожиріння, що обтяжує стан організму внаслідок негативного впливу на перебіг вагітності.

Особливості гінекологічного анамнезу у обстежених жінок наведено в таблиці 3.2, з яких видно, що у жінок з ожирінням частіше зустрічались порушення менструального циклу порівняно з контрольною групою: у жінок з ожирінням II ступеня – в 3,3 рази ($p<0,05$), у жінок з ожирінням III ступеня – в 2,6 рази ($p>0,05$). Пізній початок менархе відмічали тільки у вагітних з ожирінням, а в контрольній групі пізні менархе не реєстрували. Спостерігалась також більша частота непліддя в анамнезі у жінок з ожирінням, чим в групі вагітних з фізіологічною масою тіла, хоча ці відмінності були недостовірними.

Захворюваність на доброякісні пухлини статевих органів була вищою у жінок з ожирінням, чим в контрольній групі, що обумовило збільшення частоти гінекологічних оперативних втручань (табл. 3.2).

Отже, аналіз гінекологічного анамнезу свідчить про більш високу захворюваність репродуктивної системи жінок з ожирінням, що обумовлено порушеннями гормонального балансу та метаболічними змінами в організмі.

Таблиця 3.1

Структура екстрагенітальної патології у обстежених вагітних жінок з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла (контрольна група) (абс. число, %)

Екстрагенітальні захворювання	Ожиріння I ступеня (n=149)		Ожиріння I ступеня з метаболічною корекцією (n=55)		Ожиріння II ступеня (n=73)		Ожиріння II ступеня з метаболічною корекцією (n=26)		Ожиріння III ступеня (n=46)		Ожиріння III ступеня з метаболічною корекцією (n=9)		Контрольна група (n=101)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Вегето-судинна дистонія	31	20,8	7	12,7	19	26,0	6	23,1	17	37,0	1	11,1	16	15,8
Артеріальна гіпертензія	6	4,0	2	3,6	6	8,2	1	3,9	7	15,2	0	0	0	0
Варикозна хвороба	22	14,8	9	16,4	10	13,7	4	15,4	9	19,6	2	22,2	9	8,9
Захворювання печінки	7	4,7	7	12,7	7	9,6	0	0	4	8,7	0	0	5	5,0
Захворювання ШКТ	9	6,0	3	5,5	2	2,7	1	3,9	1	2,2	1	11,1	4	4,0
Захворювання сечовидільної системи	43	28,9	5	9,1	20	27,4	0	0	12	26,1	0	0	24	23,8

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Тиреопатії	19	12,8	1	7,3	7	9,6	4	15,4	3	6,5	2	22,2	5	5,0
Захворювання дихальної системи	8	5,4	4	7,3	4	5,5	1	3,9	7	15,2	0	0	2	2,0
Захворювання опорно-рухового апарату	6	4,0	0	0	7	9,6	0	0	0	0	0	0	3	3,0
Захворювання органа зору	20	13,4	8	14,5	11	15,1	5	19,2	6	13,0	0	0	11	10,9
Захворювання нервової системи	8	5,4	5	9,1	6	8,2	1	3,9	7	15,2	0	0	3	3,0
Захворювання шкіри та слизових оболонок	3	2,0	2	3,6	1	1,4	0	0	0	0	0	0	4	4,0
Алергічні захворювання	1	0,7	0	0	0	0	0	0	1	2,2	0	0	0	0

Таблиця 3.2

Гінекологічний анамнез у обстежених вагітних жінок з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла (контрольна група) (абс. число, %)

Гінекологічний анамнез	Ожиріння I ступеня (n=149)		Ожиріння I ступеня з метаболічною корекцією (n=55)		Ожиріння II ступеня (n=73)		Ожиріння II ступеня з метаболічною корекцією (n=26)		Ожиріння III ступеня (n=46)		Ожиріння III ступеня з метаболічною корекцією (n=9)		Контрольна група (n=101)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Порушення менструального циклу	9	6,0	4	7,3	12	16,4 *,**	3	11,5	6	13,0	3	33,3	5	5,0
Непліддя в анамнезі	5	3,4	1	1,8	6	8,2	1	3,9	1	2,2	1	11,1	2	2,0
Гінекологічні операції в анамнезі	12	8,0	2	3,6	5	6,9	1	3,9	1	2,2	1	11,1	4	4,0
Гінекологічні захворювання незапальні:	60	40,3	33	60,0	26	35,6	15	57,7	17	37,0	5	55,6	38	37,6
В тому числі патологія шийки матки	39	26,2	23	41,8	20	27,4	14	53,9	16	34,8	3	33,3	33	32,7

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Гінекологічні захворювання запальні	39	26,2	14	25,5	25	34,3	5	19,2	7	15,2	0	0	26	25,7
В тому числі патологія шийки матки	6	4,0	3	5,5	5	6,9	0	0	1	2,2	0	0	3	3,0
Рубець на матці	6	4,0	4	7,3	4	5,5	0	0	1	2,2	1	11,1	1	1,0
Фіброміома матки	8	5,4	4	7,3	5	6,8	4	15,4	3	6,5	1	11,1	3	3,0
Доброякісні пухлини та пухлино-подібні утворення яєчника	7	4,7	6	10,9	3	4,1	0	0	0	0	0	0	3	3,0

Примітки: * - достовірні відмінності між дослідними і контрольною групами вагітних ($p < 0,05$);

** - достовірні відмінності між жінками з ожирінням I ст. ($p < 0,05$).

Акушерський анамнез у вагітних жінок з ожирінням свідчить про збільшення загалом в 2,5 рази частоти штучних абортів, в 1,7 рази – самовільних викиднів, ніж у жінок з фізіологічною масою тіла. Кількість повторних самовільних викиднів загалом у жінок з ожирінням становила 3,4 %, а в контрольній групі їх не спостерігалось. У жінок з ожирінням вагітність ускладнювалась передчасними пологами, а в контрольній групі дане ускладнення також не спостерігалось. Частота оперативного родорозродження була значно більшою у вагітних з ожирінням, ніж у жінок контрольної групи (табл. 3.3).

Виявлені статистично значимі відмінності в показниках акушерських ускладнень в анамнезі у вагітних жінок з ожирінням свідчать про ускладнений перебіг вагітності та пологів у жінок даних груп, порівняно з групою вагітних з фізіологічною масою тіла. Дані особливості акушерського анамнезу пояснюють збільшення частоти повторних вагітностей та зменшення кількості першовагітних жінок в групі обстежених з ожирінням різного ступеня порівняно з контрольною групою (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Акушерський анамнез вагітних жінок з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла
(контрольна група) (абс. число, %)**

Акушерський анамнез	Ожиріння I ступеня (n=149)		Ожиріння I ступеня з метаболічною корекцією (n=55)		Ожиріння II ступеня (n=73)		Ожиріння II ступеня з метаболічною корекцією (n=26)		Ожиріння III ступеня (n=46)		Ожиріння III ступеня з метаболічною корекцією (n=9)		Контрольна група (n=101)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Вагітність перша	61	40,9*	21	38,2	28	38,4	14	53,8	17	37,0	4	44,4	61	60,4
Вагітність повторна	88	59,1*	34	61,8	45	61,6*	12	46,2	29	63,0*	5	55,6	40	39,6
Пологи перші	84	56,4*	31	56,4	40	54,8*	15	57,7	25	54,3*	4	44,4	76	75,2
Пологи повторні	65	43,6*	24	43,6	33	45,2*	11	42,3	21	45,7*	5	55,6	25	24,8
Один штучний аборт	36	24,2	14	25,5	15	20,5	2	7,7	13	28,3	1	11,1	9	8,9
Два та більше штучних абортів	12	8,1	5	9,1	8	11,0	2	7,7	5	10,9	0	0	4	4,0

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Один самовільний аборт	18	12,1	8	14,5	9	12,3	4	15,4	8	17,4	2	22,2	8	7,9
Два та більше самовільних абортів	6	4,0	1	1,8	3	4,1	1	3,8	1	2,2	0	0	0	0
Передчасні пологи	4	2,7	4	7,3	1	1,4	1	3,8	3	6,5	0	0	1	1,0
Кесарів розтин	6	4,0	4	7,3	4	5,5	1	3,8	5	10,9	1	11,1	1	1,0

Примітка: * - достовірні відмінності між дослідними і контрольною групами вагітних ($p < 0,05$).

3.2 Особливості клінічного перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонароджених у жінок з ожирінням різного ступеню та з фізіологічною масою тіла

3.2.1 Перебіг вагітності та характеристика акушерської патології у жінок з ожирінням різного ступеня та фізіологічною масою тіла

Характер і частоту порушень перебігу вагітності і пологів наведено в таблиці 3.4. Звертає на себе увагу висока частота в групах вагітних з ожирінням таких ускладнень як невиношування вагітності, плацентарна дисфункція та пізні гестози.

В ранні терміни вагітності загроза самовільного викидня у жінок з ожирінням різного ступеня була достовірно більшою в 2,1-2,9 раз у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Загроза пізнього самовільного викидня в групах жінок з ожирінням різного ступеня була вищою в 1,7-2,4 разів, чим в групі контролю, хоча ці відмінності були недостовірними. У однієї жінки з ожирінням I ступеня і двох жінок з фізіологічною масою тіла вагітність закінчилась пізнім самовільним викиднем. У жінок з ожирінням спостерігалась також чітка тенденція до збільшення в 1,4-1,7 раз випадків загрози передчасних пологів ($p > 0,05$). Порівняння частоти невиношування вагітності у дослідних і контрольній групах жінок свідчать про те, що ожиріння є фактором ризику ускладнень вагітності.

У вагітних з ожирінням різного ступеня спостерігалось достовірне збільшення частоти плацентарної дисфункції, яка була вищою в 1,3-1,8 раз по відношенню до контрольних значень. Плацентарну дисфункцію розглядають як клінічний синдром, обумовлений морфофункціональними змінами в плаценті, які приводять до порушення кровотоку та інших функцій плаценти, наслідком чого є розвиток дистресу плода, порушення його росту і розвитку [381]. Виникнення плацентарної дисфункції пов'язують з впливом ряду несприятливих екзогенних та ендогенних факторів, які порушують матково-

плацентарний кровообіг, нормальний газообмін та метаболічну функцію плаценти [287].

Проявом зростання частоти плацентарної дисфункції вагітних з ожирінням є збільшення кількості випадків дистресу плоду під час вагітності, частота якого у жінок з ожирінням зростала із збільшенням його тяжкості. У вагітних з ожирінням III ступеня даний показник був більший в 4,4 рази порівняно з контролем ($p < 0,005$) та в 3,2 рази – по відношенню до групи вагітних з ожирінням I ступеня ($p < 0,005$). Із зростанням тяжкості ожиріння у вагітних збільшувались також випадки затримки внутрішньоутробного розвитку плоду (з 1,3 % до 6,5 % при ожирінні I та III ступенів відповідно). Дане ускладнення в контрольній групі вагітних не реєстрували (таблиця 3.4). Доведено, що біомаркером затримки розвитку плода є зниження експресії деяких протеїнів плацентарної тканини, зокрема, ферментів β -окислення жирних кислот та деяких ензимів обміну вуглеводів, що може призвести до енергетичного дефіциту в системі «мати-плацента плід» [442].

У вагітних з ожирінням значно більше виявлялась патологія амніона порівняно з контрольною групою жінок: частота багатоводдя у вагітних зростала зі збільшенням ступеня ожиріння в 2,0-3,8 рази відповідно, що характеризує порушення видільної функції плаценти та навколоплідних оболонок (табл. 3.4).

У жінок з ожирінням II та III ступенів відмічено підвищення частоти розвитку раннього гестозу без статистичної значущості (табл. 3.4). Щодо пізнього гестозу, слід відзначити достовірне зростання його частоти у вагітних з ожирінням залежно від ступеня тяжкості. Так, ускладнення вагітності пізнім гестозом спостерігалось у кожній четвертій жінки з ожирінням I ступеня, у вагітних з III ступенем ожиріння пізній гестоз відмічався у кожній другій жінки (табл. 3.4). Преєклампсія легкого ступеня спостерігалась частіше в 3,5 рази у жінок з ожирінням I ступеня ($p < 0,05$), в 5,8 та 5,0 раз – у жінок з ожирінням II і III ступеня відповідно ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою.

**Частота акушерських ускладнень під час вагітності
у жінок обстежених груп**

Ускладнення	Ожиріння I ступеня (n=149)		Ожиріння II ступеня (n=73)		Ожиріння III ступеня (n=46)		Контрольна група (n=101)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Загроза раннього самовільного викидня	28	18,8*	19	26,0*	11	23,9*	9	8,9
Загроза пізнього самовільного викидня	33	22,2	16	21,9	11	23,9	16	15,8
Загроза передчасних пологів	34	22,8	14	19,2	11	23,9	14	13,9
Плацентарна дисфункція	56	37,6*	39	53,4*	24	52,2*	30	29,7
Дистрес плоду під час вагітності	8	5,4	7	9,6	8	17,4 *, #	4	4,0
ЗВУР плода	2	1,3	0	0	3	6,5 *, #, ##	0	0
Ранній гестоз	7	4,7	4	5,5	5	10,9	6	5,9
Пізній гестоз	37	24,8*	33	45,2 *, #	23	50,0*, #	7	6,9
Прееклампсія легкого ступеня	36	24,2*	29	39,7 *, #	16	34,8*	7	6,9
Прееклампсія середнього ступеня	1	0,7	2	2,7*	3	6,5*	0	0
Прееклампсія тяжка	0	0	2	2,7	4	8,7*, #	0	0
Передчасні пологи	7	4,7	3	4,1	3	6,5	3	3,0
Патологія амніона: багатоводдя	21	14,1*	15	20,6*	12	26,1*	7	6,9
Патологія амніона: маловоддя	20	13,4	12	16,4	5	10,9	15	14,9

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Анемія вагітних	52	34,9	23	31,5	11	23,9	23	22,8
Безсимптомна бактерурія	34	22,8	12	16,4	9	19,6	14	13,9
Порушення біоценозу пологових шляхів	66	44,3	35	47,9	20	43,5	40	39,6
TORCH-інфекція	57	38,5	33	45,2	21	46,7	48	47,5
ВУІ	30	20,1*	15	20,6*	6	13,0	11	10,9
Акушерські кровотечі під час вагітності	0	0	2	2,7#	1	2,2	0	0

Примітки: * – порівняння з контрольною групою ($p < 0,05$);
 # – порівняння з ожирінням I ступеня;
 ## – порівняння з ожирінням II ступеня;

В механізмі розвитку пізнього гестозу найбільш відповідальну роль відводять генералізованому спазму судин з порушенням проникності ендотелію, реологічних властивостей крові, гіповолемією, постгіпоксичними метаболічними розладами та поліорганною недостатністю [381, 443].

Варто підкреслити, що тяжкі форми преєклампсії зустрічались лише в групах жінок з ожирінням, а в контрольній групі дане ускладнення було відсутнє (табл. 3.4). Так, у вагітних з ожирінням I ступеня преєклампсія легкого ступеня спостерігалась майже у чверті від загальної кількості жінок; при цьому лише у однієї жінки мала місце преєклампсія середнього ступеня та була відсутня тяжка преєклампсія. При ожирінні II ступеня ускладнення преєклампсією легкого ступеня відмічалось майже у 40 % жінок, а середні і тяжкі форми преєклампсії – біля 3 %. Отже, зі збільшенням ступеня ожиріння підвищувалась частота преєклампсії середнього та тяжкого ступеня, тоді як в контрольній групі дані ускладнення не реєструвались. Вагітність у жінок з ожирінням III ступеня ускладнювалась подальшим достовірним збільшенням

частоти прееклампсії середнього та тяжкого ступенів (6,5 % та 8,7 % відповідно, $p < 0,05$) (табл. 3.4).

В патогенезі прееклампсії і плацентарної дисфункції важливе значення надають ангіогенному дисбалансу з переважанням антиангіогенної активності, що призводить до розвитку системних порушень, зриву адаптаційних механізмів та поліорганної недостатності [444].

Лише у жінок з ожирінням II та III ступеня спостерігались акушерські кровотечі, викликані передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти. У вагітних контрольної групи та при ожирінні I ступеня дане ускладнення не спостерігалось.

Анемія вагітних у жінок з ожирінням I ступеня виявлялась частіше в 1,5 рази, у жінок з ожирінням II ступеня – в 1,4 рази, порівняно з контрольною групою (табл. 3.4). Таку закономірність відмічали також інші дослідники [19].

У вагітних з ожирінням зросла частота безсимптомної бактеріурії: при I ступені ожиріння – в 1,6 рази, при II та III ступенях – в 1,2 та 1,4 рази порівняно з контролем (табл. 3.4).

В останні роки велике значення надають розвитку системного запалення низької градації у пацієнтів з ожирінням, яке пов'язане з надмірним накопичення тригліцеридів в жировій тканині та її макрофагальною інфільтрацією, а також дискутується питання про можливий патогенетичний механізм розвитку ожиріння під впливом мікроорганізмів [27]. Доведено, що для осіб з ожирінням характерні зміни складу мікрофлори кишечника [445]. Встановлено, що у вагітних з урогенітальними інфекціями фетоплацентарна недостатність досягає 86 %, що пов'язують з порушенням інвазії трофобласта [446, 447]. Вважають, що безсимптомна бактеріурія у вагітних – діагноз не клінічний, а цитомікробіологічний [448]. Ризик її виникнення найбільш високий з 9 по 17 тиждень вагітності і зумовлений рядом змін під час вагітності (нефроптоз, рефлюкс сечі, зміна форми і положення та набряк слизової оболонки сечового міхура, розтягнення сечовивідного каналу). Найчастіше інфекційним збудником безсимптомної бактеріурії у вагітних є *E. coli*. У 80 %

спостережень інфекція в статевих і сечовивідних шляхах співпадає. Найбільш поширеним шляхом проникнення збудника є висхідний [448, 449]. Профілактичну роль відіграє сувора особиста гігієна під час вагітності. Інфекції сечовивідних шляхів підвищують ризик передчасних пологів в 2 рази. Згідно поглядам В. І. Медведь, діагноз гострого пієлонефрита при відсутності явної клінічної симптоматики ставити не можна [450]. Захворюваність на пієлонефрит у обстежених жінок не відзначалась суттєвими відмінностями залежно від ступеня ожиріння.

У вагітних з ожирінням спостерігалась також тенденція до збільшення частоти порушень біоценозупологових шляхів; відмічалась більша частота виявлення маркерів внутрішньоутробного інфікування (ВУІ) плода в 1,2-1,9 рази по відношенню до контрольного показника. Існує точка зору про тісний зв'язок внутрішньоутробного інфікування плода з наявністю інфекцій статевих органів у вагітних жінок, що супроводжується глибокими змінами Т-клітинного імунітету, ускладнює перебіг вагітності і пологів та негативно впливає на стан плода та новонароджених [451, 452]. Слід зазначити, що у вагітних з ожирінням значно частіше (в 2,0-3,5 рази), чим в контрольній групі, реєстрували гострі респіраторні захворювання – найбільш високий рівень захворюваності спостерігався у жінок з ожирінням III ступеня (табл. 3.4). Сприятливим підґрунтям для розвитку інфекційних ускладнень у вагітних з ожирінням є ослаблення неспецифічного імунного захисту організму, що пов'язано з розвитком системного запалення з уповільненим перебігом та зниженням рівня антиінфекційної резистентності, яка підтримує мукозальний імунітет [453].

Таким чином, ожиріння є обтяжуючим фактором перебігу вагітності, про що свідчить зростання частоти найбільш загрозливих для матері та плода ускладнень – невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, пізніх гестозів, акушерських кровотеч та ВУІ порівняно з групою вагітних жінок з фізіологічною масою тіла.

3.2.2 Характеристика перебігу пологів і післяпологового періоду та їх ускладнень у жінок з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла

Вагітність у переважної більшості жінок завершилась своєчасними пологами. Частота передчасних пологів у вагітних з ожирінням коливалась в межах 4,1-6,5 %, в контрольній групі вона становила 2,9 %. Необхідно підкреслити, що їх частка була найвищою у жінок з ожирінням III ступеня і переважала в 2,2 рази відповідний показник у жінок з фізіологічною масою тіла, а також була більшою на 38,3 % у порівнянні з групою вагітних з ожирінням I ступеня (табл. 3.5).

Зв'язок між ступенем ожиріння вагітних і ускладненнями пологів відображає таблиця 3.5. Частота аномалій пологової діяльності у жінок з ожирінням I ступеня зросла в 1,5 рази ($p > 0,05$) та у жінок з ожирінням II ступеня – в 3,4 рази ($p = 0,02$) у порівнянні з вагітними контрольної групи (табл. 3.5). Відомо багато чинників, які викликають слабкість пологової діяльності, але головним механізмом її розвитку є зниження скоротливої функції матки, яке залежить від біоенергетики організму. Варто підкреслити, що пологова діяльність у жінок з ожирінням відбувається на тлі інсулінорезистентності, яка обмежує постачання енергетичних субстратів міометрію. Саме даний механізм може відігравати певну роль у виникненні пологової слабкості у жінок з ожирінням. В літературі приведені дані про регуляторну роль оксида азоту у скоротливій функції міометрію шляхом впливу на утворення комплексу Ca^{2+} -кальмодулін [454].

Наслідком слабкості пологової діяльності у вагітних з ожирінням було проведення родопосилення, яке в більшості випадків залишалось без ефекту (табл. 3.5).

Передчасний розрив плодових оболонок частіше виникав у жінок з ожирінням порівняно з групою вагітних з фізіологічною масою тіла. Найбільш висока частота даного ускладнення спостерігалась у вагітних з ожирінням III ступеня, яка перевищувала в 1,8 раз контрольний показник (табл. 3.5).

Вважають, що основу даного ускладнення складає підсилення розпаду колагену плодових оболонок під впливом прозапальних цитокінів.

Дистрес плода в пологах у жінок з ожирінням був вищий, чим у вагітних контрольної групи, але ці відмінності були недостовірними. Найбільш вірогідним чинником виникнення даного ускладнення у вагітних з ожирінням може бути порушення метаболічних процесів та дисфункція плаценти.

Кровотечі під час пологів спостерігались лише у роділь на тлі ожиріння (0,7-2,7 %) і були відсутні у жінок контрольної групи. Головним чинником виникнення даного ускладнення було передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (табл. 3.5).

Порівняння частоти таких видів травматизму як розрив промежини, піхви, шийки матки, зовнішніх статевих органів у досліджуваних групах вагітних не виявляло залежності від маси тіла. Але у вагітних з ожирінням значно частіше виконувалась епізіо- та перінеотомія з метою попередження більш тяжких ушкоджень пологових шляхів (табл. 3.6).

Оперативні втручання в пологах у жінок з ожирінням різного ступеня відображає таблиця 3.6. Частота кесарева розтину у жінок контрольної групи становила 9,9 %. При ожирінні I ступеня кількість даного оперативного втручання збільшилась в 1,8 рази, у жінок з ожирінням II та III ступеня достовірно була вищою в 4 та 5 раз відповідно ($p < 0,0001$), при цьому у жінок з III ступенем ожиріння частота оперативного втручання становила 50 % від загальної кількості вагітних (табл. 3.6). Серед показань до кесарева розтину необхідно відмітити прееклампсію тяжкого ступеню, дистрес плода, неспроможність рубця на матці та слабкість пологової діяльності. В пологах у двох вагітних з ожирінням II-III ступеня проведено накладання акушерських щипців (табл. 3.6). Як в дослідних, так і в контрольній групах жінок мали місце поодинокі випадки вакуум-екстракції плода. Ручне обстеження порожнини матки за показаннями проводилось лише у жінок з ожирінням, тоді як в контрольній групі показань для даного виду допомоги не було (табл. 3.6). У жінок з ожирінням різного ступеня значно більш високою була частота

амніотомії, особливо при III ступені вона зросла в 2,7 рази, порівняно з контрольною групою (табл. 3.6).

Таблиця 3.5

Ускладнення в пологах у жінок з ожирінням різного ступеня

Показник	Ожиріння I ступеня (n=148)		Ожиріння II ступеня (n=72)		Ожиріння III ступеня (n=46)		Контрольна група (n=99)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Аномалії пологової діяльності	9	6,0	10	13,7*,#	2	4,3	2	2,0
ПРПО	20	13,4	12	16,4	10	21,7	12	11,9
РВНВ	26	17,4	8	10,9	5	10,9	23	22,8
Дистрес плоду	10	6,7	6	8,2	5	10,9	3	3,0
Родозбудження	2	1,3	1	1,4	1	2,2	-	-
В т.ч. без ефекту	2	1,3	1	1,4	1	2,2	-	-
Родопосилення	5	3,4	5	6,8	-	-	-	-
В т.ч. без ефекту	4	2,7	4	5,5	-	-	-	-
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	1	0,7	2	2,7	1	2,2	-	-
Розрив промежини	11	7,4	2	2,7	6	13,0	12	11,9
Розрив піхви	9	6,0	5	6,8	2	4,3	5	4,9
Розрив ш/матки	5	3,4	4	5,5	-	-	7	6,9
Розрив ЗСО	3	2,0	-	-	-	-	1	1,0
Кровотечі в послідовому і ранньому післяпологовому періоді	1	0,7	3	4,1	1	2,2	1	1,0

Примітки: * - порівняння з контрольною групою ($p < 0,05$);
– порівняння з ожирінням I ступеня;

Таким чином, об'єм оперативної допомоги відображає більш тяжкий перебіг пологів у жінок з ожирінням і загалом характеризує зниження адаптаційних механізмів організму, порівняно з жінками з фізіологічною масою тіла.

Кровотечі в післяпологовому періоді у жінок з ожирінням II-III ступеня виникали частіше, порівняно з контролем, і становили від 2,2 % до 4,1 % проти 1,0 % в контрольній групі (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Частота оперативних втручань у жінок з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла (контрольна група) (абс. число, %)

Оперативні втручання	Ожиріння I ступеня (n=148)		Ожиріння II ступеня (n=73)		Ожиріння III ступеня (n=46)		Контрольна група (n=99)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Кесарів розтин	27	18,1	29	39,7 *, ##	23	50,0 *, ###	10	9,9
Ручне обстеження порожнини матки	2	1,3	0	0	2	4,4*	0	0
Акушерські щипці	-	-	1	1,4	1	2,2	-	-
Вакуум-екстракція плоду	2	1,3	1	1,4	-	-	1	1,0
Амніотомія	14	9,4	7	9,6	10	21,7 *, ###	8	7,9
Перінеотомія	12	8,1	6	8,2	4	8,7	5	5,0
Перінеорафія	24	16,1	10	13,7	7	15,2	11	11,0
Ушивання розриву піхви	9	6,0	5	6,9	2	4,4	5	5,0
Ушивання розриву шийки матки	5	3,4	4	5,5	1	2,2	5	5,0
Ушивання розриву ЗСО	3	2,0	-	-	-	-	1	1,0

Примітки: * – порівняння з контрольною групою ($p < 0,05$);

– порівняння з ожирінням II ступеня;

– порівняння з ожирінням III ступеня.

В післяпологовому періоді у вагітних з ожирінням спостерігались окремі випадки субінволюції матки (0,7-2,2 %), в контрольній групі таке ускладнення не реєстрували. На відміну від контрольної групи, в якій не спостерігали післяпологовий ендометрит, у породіль з ожирінням мали місце два випадки даного ускладнення.

На підставі аналізу перебігу пологів та післяпологового періоду можна констатувати, що ожиріння супроводжується рядом загрозливих акушерських ускладнень, частота яких вища, ніж в контрольній групі жінок: аномалія пологової діяльності, кровотечі під час пологів та в післяпологовому періоді, дистрес плода, пізні гестози та висока частота оперативних втручань. Отже, необхідні подальші зусилля для попередження та корекції акушерських ускладнень у вагітних жінок з ожирінням.

3.2.3 Характеристика стану новонароджених у жінок з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла

Показники стану новонароджених обстежених жінок відображає таблиця 3.7.

Маса новонароджених у жінок з ожирінням була достовірно вищою і найбільшою в групі жінок з ожирінням II ступеня відносно новонароджених в контрольній групі (табл. 3.7). Частота народження дітей з масою тіла більше 4000,0 г досягла максимальних величин у жінок з ожирінням III ступеня і була достовірно більшою в 5,7 раз порівняно з контрольною групою жінок. Так, у жінок з ожирінням I та II ступеня великий плід народжувала кожна 10-12 жінка, а при ожирінні III ступеня – кожна 3-4 жінка. Відмічено, що у складі тіла новонароджених матерями з ожирінням збільшується жирова, а не м'язова тканина [455].

Таблиця 3.7

Стан новонароджених досліджуваних груп жінок

Показники	Ожиріння I ступеня (n=148)		Ожиріння II ступеня (n=72)		Ожиріння III ступеня (n=46)		Контрольна група (n=99)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Маса дитини, г	3543,3 ±47,3*		3599,3 ±46,4*		3582,8 ±75,5*		3302,1 ±63,5	
Зріст дитини, см	50,9± 0,2		51,0± 0,2		49,5± 1,0		50,2± 0,2	
Великий плід	14	9,4	6	8,2	13	28,3 *,###	5	5,0
Оцінка дітей за шкалою Апгар на 1 хв.	7,74± 0,05*		7,72± 0,07*		7,26± 0,12 *,###		7,96± 0,05	
Оцінка дітей за шкалою Апгар на 5 хв.	8,60± 0,05*		8,56± 0,08*		8,17± 0,12 *,###		8,85± 0,06	
Асфіксія помірна (4-6)	12	8,10	5	6,84	5	10,86*	3	3,03
Гіпоксично-ішемічні прояви ЦНС	5	3,38	4	5,48	3	6,52	2	2,02
ВУ інфікування	6	4,0	6	8,2	4	8,7	3	3,03
Менше 6 балів за ш. Апгар на 1 хв.	12	8,10	5	6,84	5	10,86	3	3,03
Менше 6 балів за ш. Апгар на 5 хв.	0	-	1	1,4	1	2,17	0	-
Пологові травми	7	4,73	5	6,84	4	8,7	3	3,03
Дихальні розлади	3	2,02	3	4,11	3	6,52	1	1,01

Примітки: * – порівняння з контрольною групою (p<0,05)

– порівняння з ожирінням I ступеня

– порівняння з ожирінням II ступеня

Характеризуючи стан новонароджених групи жінок, що страждають на ожиріння, слід відмітити, що оцінка за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилинах була достовірно меншою, порівняно з групою дітей, народжених жінками з фізіологічною масою тіла (табл. 3.7). Низькі показники, що відповідали 6 балам і менше на першій хвилині за шкалою Апгар, спостерігались частіше в 2,3-3,6 раз у дітей, народжених жінками з ожирінням, у порівнянні з контрольною групою. Помірну асфіксію у новонароджених жінками з ожирінням I, II та III ступеня відмічали у 2,7; 2,3 та 3,6 рази частіше відповідно, чим у дітей, народжених жінками з фізіологічною масою тіла (табл. 3.7). Прояви дихальних розладів у новонароджених зустрічались також частіше у жінок зі збільшенням тяжкості ожиріння (табл. 3.7).

Гіпоксично-ішемічні прояви ЦНС новонароджених як наслідок асфіксії виникали у більшій кількості дітей матерів, що страждали на ожиріння і зростали залежно від його ступеня в 1,7; 2,7 та 3,2 рази, відповідно, у порівнянні з контрольною групою новонароджених (табл. 3.7).

Випадки народження дітей з ознаками ВУІ зустрічались частіше у жінок з ожирінням II та III ступеня, хоча ці відмінності були недостовірними (табл. 3.7).

Спостерігалось також недостовірне зростання частоти пологових травм новонароджених залежно від тяжкості ожиріння у жінок. Так, якщо при I ступені ожиріння пологові травми зустрічались частіше в 1,6 рази, то при ожирінні III ступеня – в 2,9 рази відносно контрольного рівня.

Таким чином, ускладнення вагітності ожирінням негативно впливає на стан новонароджених, підвищуючи ризик розвитку у них асфіксії та її наслідків – гіпоксично-ішемічних проявів ЦНС, порушень дихальної функції, а також збільшення частоти народження великовагових дітей та пов'язаного з цим пологового травматизму.

Висновки:

1. Підвищений рівень екстрагенітальної захворюваності у обстежених вагітних з ожирінням (ВСД, артеріальна гіпертензія, варикозна хвороба, артеріальна гіпертензія, захворювання печінки та дихальної системи, тиреопатії) залежить від його тяжкості і найбільш виражений у жінок з III ступенем ожиріння, що підвищує частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

2. За даними гінекологічного анамнезу, у вагітних жінок з ожирінням спостерігається більш висока захворюваність репродуктивної системи, що обумовлено порушеннями гормонального балансу та метаболічними змінами в організмі.

3. Підвищена частота акушерської патології в анамнезі у вагітних жінок з ожирінням характеризує ускладнений перебіг попередніх вагітностей та пологів, порівняно з групою жінок з фізіологічною масою тіла.

4. Ожиріння є обтяжуючим фактором перебігу вагітності, так як супроводжується зростанням частоти найбільш загрозливих для матері та плода ускладнень (невиношування вагітності, плацентарна дисфункція, пізні гестози, ВУІ та акушерські кровотечі), порівняно з групою вагітних жінок з фізіологічною масою тіла.

5. Перебіг пологів та післяпологового періоду у жінок з ожирінням відзначається збільшенням частоти загрозливих акушерських ускладнень: аномалії пологової діяльності, кровотечі під час пологів та в післяпологовому періоді, дистрес плоду, пізні гестози, а також висока частота оперативних втручань, у порівнянні з контрольною групою жінок.

6. Ожиріння у жінок підвищує ризик розвитку у новонароджених асфіксії, гіпоксично-ішемічних проявів ЦНС, порушень дихальної функції, а також збільшує частоту народження дітей з макросомією та пов'язаного з ним пологового травматизму.

Основні положення цього розділу висвітлені в таких працях:

1. Тарасенко К. В. Патогенетичне значення прозапальних цитокінів у розвитку ускладнень вагітності у жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко, А. М. Громова // *Акушерство та гінекологія*. – 2012. – № 2 (450). – С. 52-55.
2. Тарасенко К. В. Вклад лептина в развитие инсулинорезистентности у беременных с ожирением / К. В. Тарасенко // *Медицинские новости Грузии*. – 2014. – № 3 (228). – С. 59-63.
3. Тарасенко К. В. Механізми прогресування інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням / К. В. Тарасенко // *Медична хімія*. – 2014. – № 3 (60). – С.42-45.
4. Тарасенко К. В. Взаємозв'язок акушерської патології з метаболічними порушеннями у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2015. – Т. 1 (122), вип. 3. – С. 210-213.
5. Тарасенко К. В. Характеристика реакції тривоги у вагітних з надмірною вагою / К. В. Тарасенко // *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. – Київ : Інтермед, 2007. – С. 653-655.
6. Тарасенко К. В. Механізми розвитку інсулінорезистентності та їх зв'язок з ускладненнями вагітності та пологів у жінок з ожирінням різного ступеня / К. В. Тарасенко // *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. – Київ : Інтермед, 2011. – С. 845-850.
7. Тарасенко К. В. Клініко-метаболічні особливості перебігу вагітності і пологів у жінок з ожирінням різного ступеня / К. В. Тарасенко // *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. – Київ : Поліграф плюс, 2014. – С. 284-287.

РОЗДІЛ 4

МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ВАГІТНИХ З ОЖИРІННЯМ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ЯК ПАТОГЕНЕТИЧНА ОСНОВА АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ

4.1 Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія у вагітних з ожирінням різного ступеня в ранні і пізні терміни гестації

4.1.1 Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія у вагітних з ожирінням різного ступеня в ранні терміни гестації

З метою оцінки метаболічних змін у вагітних з ожирінням різного ступеня ми досліджували наступні показники: концентрацію інсуліну і глюкози в крові і розраховували індекси інсулінорезистентності – індекс НОМА-IR та індекс CARO.

Інсулінорезистентність розглядають як провідний механізм розвитку метаболічних порушень у пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом [17, 26, 30, 179]. Інсулін – універсальний регулятор всіх видів метаболізму, фундаментальні ефекти якого полягають у контролі енергетичного забезпечення тканин. М'язова, жирова тканина, печінка та ендотелій відносяться до тканин-, клітин-мішеней, специфічні рецептори яких чутливі до біологічних ефектів інсуліну. Крім того, жирова тканина самостійно продукує адипоцитокіни, які впливають на енергетичний обмін. Як відомо, в жировій тканині значна частка глюкози, що надходить із кровоносного русла, використовується як джерело синтезу тригліцеридів. Цей шлях взаємозв'язку обміну вуглеводів і ліпідів, що забезпечує ліпогенез, активується інсуліном. У печінці інсулін підсилює синтез глікогену – резерву вуглеводів і гальмує глюконеогенез. У м'язовій тканині інсулін регулює проникність мембран клітин для глюкози (через систему транспортерів ГЛЮТ-4) і забезпечує енергією процеси м'язового скорочення. Питання про особливість біологічної дії інсуліну у вагітних з ожирінням пов'язано з аналізом чутливості клітин до

гормону. На сьогодні загальноприйнятими методами оцінки інсулінорезистентності, яка характеризує чутливість клітин до інсуліну, є визначення глюкозо-інсулінових параметрів – індексу НОМА-IR та індексу CARO. Із даних таблиці 4.1.1, яка відображає індекси інсулінорезистентності, видно, що у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня індекс НОМА-IR в ранні терміни гестації в 2,2-2,4 рази перевищує відповідний показник у вагітних з фізіологічною масою тіла (контрольна група); ($p < 0,05$). При порівняльному аналізі індексу НОМА-IR у вагітних досліджуваних груп з різним ступенем ожиріння не спостерігалось достовірних відмінностей між групами вагітних з ожирінням I, II та III ступенів. Співставлення індексу НОМА-IR загалом між вагітними з ожирінням та фізіологічною масою показує достовірне підвищення в середньому в 2,4 рази даного показника, що характеризує зниження чутливості клітин до інсуліну (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Показники інсулінорезистентності у вагітних залежно від ступеня ожиріння в ранні терміни гестації ($M \pm m$)

Показники	Вагітні з ожирінням I ступеня (n=78)	Вагітні з ожирінням II ступеня (n=35)	Вагітні з ожирінням III ступеня (n=9)	Загалом вагітні з ожирінням I-III ступеня (n=122)	Контрольна група вагітних (n=31)
Індекс НОМА-IR	4,14±0,51*	3,74±0,44*	4,10±1,68*	4,02±0,37*	1,70±0,23
Індекс CARO	0,33±0,03*	0,31±0,03*	0,32±0,06*	0,32±0,02*	0,61±0,06

Примітка: * – вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p < 0,05$.

Аналогічна закономірність характеризує зміни індексу CARO: його значення також в середньому в 1,8 рази у вагітних з ожирінням I ступеня, в 2,0 рази – у вагітних з ожирінням II ступеня та в 1,9 рази – у жінок з ожирінням III

ступеня було меншим порівняно з контрольною групою вагітних. Загалом індекс CARO був в 1,9 рази меншим у вагітних з ожирінням відносно показника контрольної групи жінок ($p < 0,05$) (табл. 4.1). Індекс CARO вважають більш інформативним критерієм інсулінорезистентності порівняно з індексом HOMA-IR, так як він відображає частку глюкози, яка надходить в клітини під дією інсуліну за умов інсулінорезистентності порівняно з оптимальними умовами дії інсуліну [392].

Отже, уже в ранні терміни вагітності у жінок з ожирінням погіршується постачання в клітини одного із головних енергетичних субстратів – глюкози. Варто зазначити, що в ранньому терміні вагітності не спостерігається суттєвих міжгрупових відмінностей інсулінорезистентності залежно від ступеня ожиріння.

Таким чином, у вагітних з ожирінням вже в ранні терміни гестації зменшується надходження глюкози в клітини порівняно з вагітними з фізіологічною масою тіла. Існуючі тісні взаємозв'язки між окремими видами метаболізму забезпечують підтримання стабільного рівня глюкози в крові, що характеризує активацію компенсаторних реакцій організму.

Головним механізмом, що включається при зниженні чутливості клітин до інсуліну у вагітних з ожирінням, є гіперінсулінемія. У досліджуваних групах вагітних з ожирінням I, II та III ступенів концентрація інсуліну в плазмі крові достовірно підвищувалась в 2,3 та 2,1 і 2,2 рази відповідно ($p < 0,05$), але при цьому не спостерігалось суттєвих відмінностей між групами вагітних з ожирінням різного ступеню; загалом рівень інсуліну у вагітних з ожирінням був достовірно вищим в 2,3 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$) (табл. 4.1).

Отже, у жінок з ожирінням інсулінорезистентність сполучається з підвищенням секреції інсуліну підшлунковою залозою вже в ранні терміни вагітності. У зв'язку з цим ми провели порівняльний аналіз вмісту інсуліну і глюкози в крові в ранні терміни вагітності. Представлені в таблиці 4.2 дані обґрунтовують висновок про те, що в ранні терміни гестації глікемія у досліджуваних групах вагітних підтримується на постійному рівні. Цьому

сприяє підсилення функції підшлункової залози на тлі інсулінорезистентності, що відображає достовірне зростання кількості β -клітин підшлункової залози у вагітних з ожирінням відносно контрольного показника (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Концентрація інсуліну, глюкози в плазмі крові та відносна кількість (%) функціонуючих β -клітин підшлункової у вагітних залежно від ступеня ожиріння в ранні терміни гестації ($M \pm m$)

Показник	Вагітні з ожирінням I ступеня (n=78)	Вагітні з ожирінням II ступеня (n=35)	Вагітні з ожирінням III ступеня (n=9)	Загалом вагітні з ожирінням I-III ступеня (n=122)	Контрольна група вагітних (n=31)
Інсулін, мкМО/мл	22,14 \pm 2,64*	20,27 \pm 2,42*	20,93 \pm 7,41*	21,52 \pm 1,89*	9,43 \pm 1,28
Глюкоза, ммоль/л	4,14 \pm 0,06	4,23 \pm 0,09	4,12 \pm 0,19	4,16 \pm 0,05	4,12 \pm 0,09
% β -клітин підшлункової залози	1311 \pm 177*	2081 \pm 635*	1555 \pm 542*	1550 \pm 218*	556 \pm 96

Примітка: * - вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p < 0,05$.

Отже, в ранні терміни вагітності, за наявності ожиріння, підсилюється секреція інсуліну, про що свідчить гіперінсулінемія.

Для підтвердження висновку про гіперфункцію β -клітин підшлункової залози ми розраховали показник, що характеризує відносне зростання кількості функціонуючих β -клітин у вагітних досліджуваних груп. Нами встановлено, що у вагітних з ожирінням I ступеня число функціонуючих β -клітин збільшилось на 235 %, у вагітних з ожирінням II ступеня – на 374 % та у жінок з ожирінням III ступеня – на 274 %. Загалом кількість панкреатичних β -клітин у вагітних з ожирінням була достовірно більшою в 2,8 рази по відношенню до контролю, що характеризує напружену інкреторну функцію підшлункової залози ($p < 0,05$)

(табл. 4.2). Необхідно зауважити, що дослідженню вагітних з ожирінням III ступеня передувало тривалий період прогресування інсулінорезистентності у зв'язку з максимальним зростанням маси тіла, що, можливо, сприяло ослабленню функціональної активності підшлункової залози порівняно з вагітними, у яких діагностували більш легкі ступені ожиріння.

4.1.2 Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія у вагітних з ожирінням різного ступеня в пізні терміни гестації

Фізіологічна вагітність характеризується гіперметаболізмом, що пов'язано зі зростаючими енергетичними потребами організму матері та плоду [35].

Дослідження інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням різного ступеня в ранні терміни гестації довели розвиток суттєвих порушень обміну вуглеводів, які проявились у підвищенні інсулінорезистентності, тобто зниженні чутливості клітин до інсуліну та активації функції β -клітин підшлункової залози, що привело до розвитку компенсаторної гіперінсулінемії (розділ 4.1.1). Отже, вагітність у жінок з ожирінням сполучається з патологічною інсулінорезистентністю, так як вона значно перевищує відповідні показники інсулінорезистентності у жінок з фізіологічною масою тіла та обмежує адаптивні можливості організму вагітних. Перебіг вагітності у жінок з ожирінням створює несприятливі умови із-за довготривалого впливу порушень обміну вуглеводів на тлі інсулінорезистентності, яка виникла в ранньому терміні гестації та погіршує надходження глюкози в інсулінзалежні тканини. У зв'язку з цим ми у обстежених жінок провели дослідження концентрації інсуліну, глюкози, показників інсулінорезистентності – індексів НОМА-IR та CARO в пізні терміни гестації, результати яких відображає таблиця 4.3.

На відміну від раннього терміну гестації, у жінок з ожирінням I ступеня в пізні терміни вагітності спостерігалось зростання індексу НОМА-IR на 64,2 % порівняно з контролем, хоча ці відмінності були не достовірними ($p > 0,05$) (таблиця 4.3). У вагітних з ожирінням II ступеня індекс НОМА-IR достовірно

перевищував на 171,6 % його значення в контрольній групі ($p < 0,05$). У вагітних з ожирінням III ступеня індекс HOMA-IR на 80,2 % був достовірно більший, ніж у жінок контрольної групи ($p < 0,05$). Загалом індекс HOMA-IR у вагітних з ожирінням в пізні терміни гестації був достовірно більший в 2 рази, ніж у жінок з фізіологічною масою тіла ($p < 0,05$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Показники інсулінорезистентності у вагітних залежно від ступеня ожиріння в пізні терміни гестації (M±m)

Показник	Вагітні з ожирінням I ступеня (n=16)	Вагітні з ожирінням II ступеня (n=13)	Вагітні з ожирінням III ступеня (n=16)	Загалом вагітні з ожирінням I-III ступеня (n=45)	Контрольна група вагітних (n=21)
Індекс HOMA-IR	4,22±1,48	6,98±1,52*	4,63±0,68*	5,18±0,75*	2,57±0,42
Індекс CARO	0,32±0,04	0,19±0,03*	0,31±0,07	0,28±0,03*	0,43±0,05

Примітка: * - вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p < 0,05$.

Аналіз змін індекса CARO показує, що постачання глюкози в тканини у вагітних з ожирінням зменшується порівняно з контролем і досягає критично низьких значень у жінок з ожирінням II ступеня, зменшуючись в 2,3 рази відносно контрольних величин ($p < 0,05$). Отже, на тлі прогресування інсулінорезистентності в пізні терміни вагітності значно погіршуються умови постачання глюкози в інсулінзалежні тканини, що порушує їх енергозабезпечення. Такий стан вагітних супроводжується розвитком компенсаторної гіперінсулінемії: вміст інсуліну в крові у жінок з ожирінням I ступеня зростав в середньому в 1,5 рази ($p > 0,05$), у жінок з ожирінням II ступеня – в 2,6 рази ($p < 0,05$), у жінок з ожирінням III ступеню – в 2,0 рази

($p < 0,05$) та загалом у жінок з ожирінням – в 1,9 раз порівняно з контролем ($p < 0,05$) (табл. 4.4). Розвиток гіперінсулінемії у вагітних з ожирінням є наслідком активації функції β -клітин підшлункової залози. За рахунок компенсаторної гіперінсулінемії у вагітних з ожирінням підтримується вміст глюкози в крові в межах норми, але у вагітних з ожирінням III ступеня відмічається достовірне зростання на 11,9 % вмісту глюкози в крові порівняно з раннім терміном гестації ($p < 0,05$). Це означає, що у вагітних з тяжким ожирінням III ступеня знижуються компенсаторні можливості β -клітин підшлункової залози, внаслідок чого поступово підвищується рівень глікемії, тобто поступово розвивається метаболічна декомпенсація.

Таблиця 4.4

Концентрація інсуліну, глюкози в плазмі крові та відносна кількість (%) функціонуючих β -клітин підшлункової у вагітних залежно від ступеня ожиріння в пізні терміни гестації ($M \pm m$)

Показник	Вагітні з ожирінням I ступеня (n=16)	Вагітні з ожирінням II ступеня (n=13)	Вагітні з ожирінням III ступеня (n=16)	Загалом вагітні з ожирінням I-III ступеня (n=44)	Контрольна група вагітних (n=21)
Інсулін, мкМО/мл	20,29±5,94	36,22±7,85*	28,20±6,05*	26,04±3,50*	13,90±2,23
Глюкоза, ммоль/л	4,35±0,12	4,33±0,08	4,67±0,26*	4,46±0,11	4,17±0,06
% β -клітин підшлункової залози	425±63	1016±236	1255±681	883±244	757±270

Примітка: * - вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p < 0,05$.

Таким чином, у жінок з ожирінням протягом вагітності, починаючи з раннього її терміну, значно погіршуються умови постачання глюкози в

тканини, особливо в пізні терміни гестації, що зумовлено прогресуванням інсулінорезистентності, яка набуває патологічного характеру і призводить до розвитку енергетичної недостатності організму.

4.1.3 Гіперлептинемія як індуктор інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням

Основним регулятором маси тіла та енергетичного гомеостазу організму є лептин, який відіграє важливу роль у розвитку ожиріння [84, 456]. З урахуванням положення, обґрунтованого О. В. Коркушко і співавторами [457] про те, що підвищений рівень лептину в плазмі крові є додатковим маркером інсулінорезистентності тканин при ожирінні, ми дослідили вміст лептину в крові вагітних з різним ступенем ожиріння.

Проведені нами дослідження свідчать, що ожиріння супроводжується достовірним зростанням в 1,7 рази вмісту лептину в плазмі крові у вагітних з ожирінням I ступеня, в 2 рази – при ожирінні II ступеня, в 1,8 рази – у вагітних з ожирінням III ступеня та загалом у вагітних з різним ступенем ожиріння – в 1,8 раз у порівнянні з контрольною групою жінок ($p < 0,05$) (табл. 4.5).

Припускають, що лептин може бути сполучною ланкою між жировою тканиною, яка продукує даний адипокін, та β -клітинами підшлункової залози [458]. Лептин гальмує транскрипцію гена інсуліну та секрецію гормону.

Отже, вагітність, ускладнена ожирінням, перебігає на тлі гіперлептинемії, тобто формування лептинорезистентності. Виходячи з уявлень про взаємодію багатьох факторів у розвитку інсулінорезистентності, ми припустили, що внесок лептину, який відображає ендокринну функцію адипоцитів, в розвиток інсулінорезистентності можна оцінити по співвідношенню «лептин/індекс CARO».

Нами встановлено збільшення співвідношення «лептин/індекс CARO» у вагітних з ожирінням I, II та III ступенів, що свідчить про роль лептину в зниженні чутливості клітин до інсуліну (табл. 4.5). У вагітних з ожирінням I ступеня це співвідношення достовірно перевищувало в 3,1 рази, при ожирінні II

ступеня – в 3,8 рази та при ожирінні III ступеня – в 3,4 рази та загалом в 3,4 рази у порівнянні з відповідним показником у вагітних з фізіологічною масою тіла ($p < 0,05$) (табл. 4.5). Отже, зростаючий темп секреції лептину у вагітних з ожирінням асоціюється з прогресуванням інсулінорезистентності і дозволяє стверджувати про його істотну роль у патогенезі зниження чутливості клітин до інсуліну. Механізм участі лептину в розвитку інсулінорезистентності не до кінця зрозумілий. У дослідженнях *in vitro* показано, що тривала експозиція клітин ендотелію до лептину викликає утворення небезпечного оксиданта пероксинітрита, який володіє ушкоджуючим впливом на клітини [459]. Хоча дослідження *in vitro* не завжди відображають складність патологічних змін в організмі, однак при наявності гіперлептинемії вони безперечно дозволяють судити про участь лептину в розвитку інсулінорезистентності.

Таблиця 4.5

Концентрація лептину в плазмі крові у вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла в ранні терміни гестації (M±m)

Показник	Вагітні з ожирінням I ступеня (n=78)	Вагітні з ожирінням II ступеня (n=35)	Вагітні з ожирінням III ступеня (n=9)	Загалом вагітні з ожирінням I-III ст. (n=122)	Контрольна група вагітних (n=31)
Лептин, нг/мл	54,07±3,40*	62,58±5,35*	58,11±9,91*	56,81±2,76*	32,23±7,20
Співвідношення «лептин / индекс CARO»	163,8	201,9	181,6	177,5	52,8

Примітка: * - вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p < 0,05$.

Про патогенетичну роль лептину у розвитку інсулінорезистентності опосередковано свідчить позитивний кореляційний зв'язок між його рівнем та

кількістю функціонуючих β -клітин у вагітних з ожирінням в ранні терміни гестації ($r=0,436$, $p<0,003$) (рис. 4.1). Вважають, що лептин гальмує продукцію інсуліну шляхом впливу на гіпоталамічні центри та β -клітини підшлункової залози [460].

Таким чином, гіперлептинемія та лептинорезистентність роблять істотний внесок у прогресування інсулінорезистентності, що обмежує процеси адаптації організму і підвищує частоту ускладнень у вагітних з ожирінням в умовах зростаючих енергетичних потреб в пізні терміни вагітності.

Кореляційний аналіз (критерій Пірсона) взаємозв'язку між показниками метаболізму в ранні терміни вагітності в контрольній групі показав, що лептин взаємозв'язаний з ІМТ на початку вагітності ($r=0,534$, $p<0,022$) та в кінці вагітності ($r=0,508$, $p<0,031$), а також з вчСРП ($r=0,494$, $p<0,037$) та коефіцієнтом атерогенності ($r=0,644$, $p<0,004$).

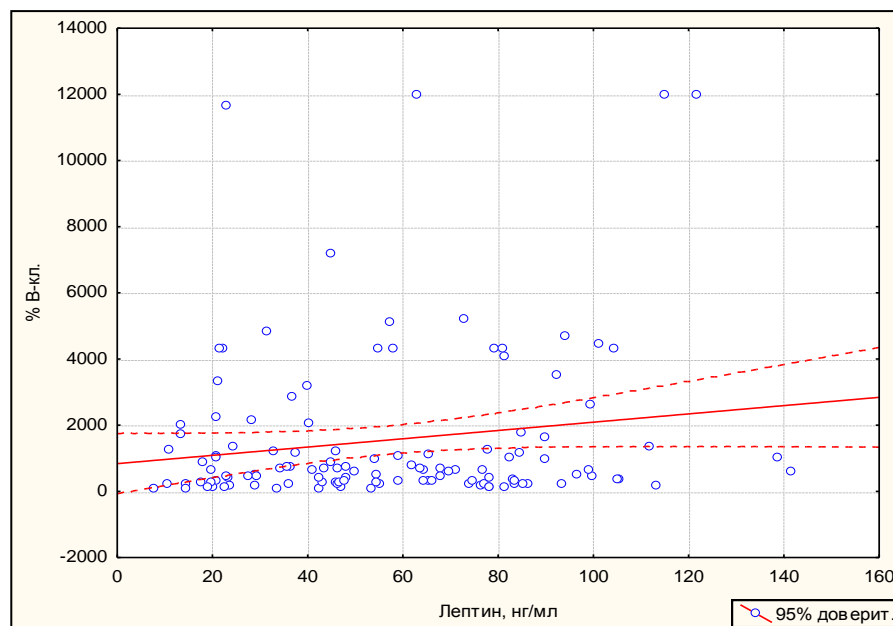


Рис. 4.1. Кореляційний зв'язок між рівнем лептину та кількістю функціонуючих β -клітин у вагітних з ожирінням в ранні терміни гестації

У вагітних з ожирінням III ступеня індекси інсулінорезистентності сильно корелюють з масою тіла: індекс CARO – з масою тіла на початку вагітності ($r=-0,891$, $p<0,017$) та в кінці вагітності ($r=-0,977$, $p<0,001$); індекс HOMA-IR – з

масою тіла в кінці вагітності ($r=0,845$, $p<0,034$); вміст інсуліну корелює з масою тіла на початку вагітності ($r=0,801$, $p<0,056$) та в кінці вагітності ($r=0,894$, $p<0,016$). Отже, в ранні терміни вагітності інсулінорезистентність у жінок з ожирінням прогресує залежно від маси тіла.

В пізньому терміні вагітності концентрація лептину у жінок з ожирінням I ступеня достовірно зростає на 59,2 % ($p<0,05$), у вагітних з ожирінням II ступеня – на 107,6 % ($p<0,05$), у вагітних з ожирінням III ступеня – на 58,8 % ($p<0,05$) та загалом у вагітних з ожирінням – на 76,9 % ($p<0,05$). При цьому зростає співвідношення «лептин/індекс CARO», тобто зберігається така ж закономірність, яка характерна для раннього терміну вагітності, і свідчить про суттєву роль лептину як індуктора інсулінорезистентності в прогресуванні зниженої чутливості клітин до інсуліну (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Концентрація лептину в плазмі крові у вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла в пізні терміни гестації ($M\pm m$)

Показник	Вагітні з ожирінням I ступеня (n=17)	Вагітні з ожирінням II ступеня (n=14)	Вагітні з ожирінням III ступеня (n=7)	Загалом вагітні з ожирінням I-III ступеня (n=38)	Контрольна група вагітних (n=31)
Лептин, нг/мл	12,29±2,50*	16,03±2,75*	12,26±3,75	13,66±1,64*	7,72±1,90
Співвідношення «лептин / індекс CARO»	38,4	84,4	38,3	49,1	18,0

Примітка: * - вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p<0,05$.

В третьому триместрі в контрольній групі вагітних спостерігається тісний кореляційний зв'язок маси тіла з індексом CARO ($r=-0,610$, $p<0,05$).

Таким чином, у вагітних з ожирінням гіперлептинемія патогенетично зв'язана з розвитком інсулінорезистентності.

4.1.4 Дисбаланс в системі регуляції «кортизол/інсулін» у вагітних з ожирінням

Патогенетичну основу ожиріння і метаболічного синдрому складає інсулінорезистентність та обумовлені нею розлади внутрішньоклітинного метаболізму вуглеводів, ліпідів та білків. Головну роль у відповідності рівня метаболічних процесів з потребами організму відіграють гормони ендокринних залоз. Представляє інтерес взаємодія інсуліну з контрінсулярним гормоном кортизолом. Адипоцити відзначаються високою чутливістю до кортизолу [461]. Важливе питання про зміни співвідношення головних біорегуляторів метаболізму – інсуліну і кортизолу у вагітних з ожирінням різного ступеня не розкрито.

Ми поставили задачу – дослідити зміни балансу «кортизол/інсулін» у вагітних жінок з ожирінням.

Згідно нашим даним, співвідношення «кортизол / інсулін» у вагітних з фізіологічною масою тіла значно перевищувало даний показник у вагітних з ожирінням різного ступеня: при ожирінні I ступеня – в 1,5 рази; при ожирінні II ступеня – в 3,3 рази та у жінок з ожирінням III ступеня – в 2,4 рази та загалом у вагітних з ожирінням – в 2,1 рази порівняно з контролем (табл. 4.7).

Кортизол – найбільш активний глюкокортикоїд, який здійснює контрінсулярний вплив: гальмує утилізацію глюкози в м'язовій тканині, активує процеси ліполізу в жировій тканині та підвищує вміст вільних жирних кислот в плазмі крові. О. Г. Резніков розглядає ожиріння як мультифакторну патологію, у розвитку якої провідну роль відіграє порушення нейроендокринної регуляції метаболізму [462]. В експерименті відтворена модель інсулінорезистентності за допомогою дексаметазону [182]. Приведені відомості про те, що у жінок репродуктивного віку, які страждають на ожиріння, спостерігається значне підвищення вмісту альдостерону в крові, але

підтримується нормальний рівень кортизолу [281]. За даними А.Г. Коломійцевої і співавторів [101], у вагітних жінок з гестаційним ожирінням виявлена пряма залежність між ступенем ожиріння та рівнем інсуліну, але при цьому вміст кортизолу достовірно не відрізнявся від контролю.

Таблиця 4.7

**Концентрація інсуліну, кортизолу в плазмі крові та співвідношення
«кортизол / інсулін» у вагітних залежно від ступеня ожиріння в пізні
терміни гестації (M±m)**

Показники	Вагітні з ожирінням I ступеня (n=16)	Вагітні з ожирінням II ступеня (n=13)	Вагітні з ожирінням III ступеня (n=15)	Загалом вагітні з ожирінням I-III ступеня (n=44)	Контрольна група вагітних (n=21)
Інсулін, мкМО/мл	20,29±5,94	36,22±7,85*	28,20±6,05*	26,04±3,50*	13,90±2,23
Кортизол, нмоль/л	747,52±41,61	606,20±53,66*	654,30±36,44	674,0±24,80	760,41±42,33
Співвідношення «кортизол / інсулін»	36,80	16,7	23,2	25,9	54,70

Примітка: * - вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p < 0,05$.

Отримані нами результати дозволяють заключити, що в ініціації інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням, можливо, певний внесок робить дисбаланс в системі регуляції метаболізму з участю гормонів інсуліну і кортизолу. Головну роль у розвитку інсулінорезистентності, вірогідно, відіграє гальмування рецепторного механізму передачі гормонального сигналу інсуліну. При аналізі взаємодії гормонів кортизолу та інсуліну в генезі інсулінорезистентності необхідно враховувати також особливості метаболізму глюкокортикоїдів в окремих тканинах. Показано, що існує тканинно-специфічний метаболізм кортизолу [463]. Локальна концентрація кортизолу змінюється незалежно від його рівня в гемоциркуляції і визначається

активністю ферменту 11- β -гідроксистероїд-дегідрогенази (11- β -ГСД1), який перетворює кортизол в менш активний кортизон. При ожирінні гальмується активність 11- β -ГСД1 у печінці, але не в жировій тканині.

Таким чином, у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня зростання гіперінсулінемії на тлі зменшення співвідношення «кортизол/інсулін», порівняно з контролем, відображає дисбаланс регуляції метаболізму та прогресування інсулінорезистентності як ключового механізму розвитку ожиріння швидше за рахунок зниження чутливості рецепторів до інсуліну.

4.2 Аналіз зв'язку ліпідного обміну з інсулінорезистентністю у вагітних з ожирінням різного ступеня в ранні і пізні терміни гестації

4.2.1 Характеристика ліпідного обміну та його зв'язок з інсулінорезистентністю у вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла в ранні терміни гестації

Порушення обміну ліпідів у вагітних з ожирінням відображає, перш за все, підвищення маси тіла, яке характеризує ступінь ожиріння та надмірне накопичення тригліцеридів в адипоцитах жирової тканини (табл. 4.8). Даний інтегральний показник метаболізму є достовірно вищим у досліджуваних групах вагітних з ожирінням у порівнянні з групою вагітних з фізіологічною масою тіла.

Рівень тригліцеридів в сироватці крові у вагітних з ожирінням I, II та III ступенів був достовірно вищий в 1,4; 1,6 та 1,3 разів відповідно ($p < 0,05$) та загалом в 1,4 рази вищий, ніж у жінок з фізіологічною масою тіла ($p < 0,05$). При цьому вміст загального холестерину в сироватці крові у вагітних з ожирінням суттєво не відрізнявся від показника контрольної групи жінок, хоча спостерігалась тенденція до його зростання (табл. 4.8). Концентрація холестерину ЛПНЩ в сироватці крові не відзначалась відмінностями середніх показників обстежених груп вагітних. Вміст ЛПВЩ був достовірно меншим у

вагітних з ожирінням I ступеня та несуттєво відрізнявся від контрольного показника у вагітних з ожирінням II та III ступенів (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Показники ліпідного обміну у вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла в ранні терміни гестації (M±m)

Показники	Вагітні з ожирінням I ступеня (n=77)	Вагітні з ожирінням II ступеня (n=35)	Вагітні з ожирінням III ступеня (n=9)	Загалом вагітні з ожирінням I-III ступеня (n=121)	Контрольна група вагітних (n=30)
Маса тіла	80,93±0,94*	91,87±1,96*	103,17±4,75*	85,71±1,09*	62,15±1,42
Загальний ХС, ммоль/л	5,70±0,15	5,64±0,25	5,58±0,19	5,68±0,12	5,29±0,20
Тригліцериди, ммоль/л	1,62±0,09*	1,81±0,14*	1,49±0,10*	1,66±0,07*	1,16±0,11
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,74±0,04*	0,82±0,06*	0,67±0,04*	0,76±0,03*	0,52±0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,47±0,12	3,30±0,24	3,24±0,22	3,41±0,11	3,25±0,17
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,49±0,03*	1,52±0,06	1,64±0,08	1,51±0,03	1,62±0,05
Коефіцієнт атерогенності Клімова А. Н.	2,94±0,13*	2,86±0,26	2,49±0,26	2,88±0,11	2,41±0,18

Примітка: * - вірогідні відмінності порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$.

При порівнянні вмісту ЛПДНЩ в крові у вагітних з ожирінням I, II та III ступеня та у вагітних з фізіологічною масою тіла вже в ранні терміни гестації спостерігалось достовірне зростання даного показника в 1,4 рази, 1,6 та 1,3 рази відповідно ($p < 0,05$), а також загалом в 1,5 рази відносно контрольних величин ($p < 0,05$) (табл. 4.8). ЛПДНЩ є головною транспортною формою тригліцеридів,

які синтезуються в гепатоцитах і надходять у периферичні клітини із кровоносного русла залежно від активності ендотеліальної ліпопротеїнової ліпази – ферменту, який розщеплює тригліцериди у складі ЛПДНЩ. Зростання рівня тригліцеридів та ЛПДНЩ в плазмі крові свідчить про наявність атерогенної ситуації у вагітних з ожирінням. За даними літератури, для оцінки порушення елімінації ЛПДНЩ із кровоносного русла можна використовувати співвідношення «ЛПДНЩ/ЗХС» [464]. Загалом у вагітних з ожирінням різного ступеня даний показник в 1,5 рази був вищим порівняно з відповідним показником контрольної групи жінок (0,76 ммоль/л проти 0,52 ммоль/л), що свідчить про порушення катаболізму ЛПДНЩ, яке сприяє підвищенню рівня тригліцеридів та виникненню атерогенної ситуації.

Коефіцієнт атерогенності в ранні терміни вагітності був достовірно підвищений у вагітних з ожирінням I ступеня та відзначався тенденцією до зростання у жінок з ожирінням II та III ступеня (табл. 4.8).

Таким чином, вагітність у жінок з ожирінням супроводжується розвитком гіпертригліцеридемії, що дозволяє діагностувати дисліпідемію IV типу вже в ранні терміни вагітності. З урахуванням гальмівного впливу тригліцеридів на чутливість клітин до інсуліну, можна вважати гіпертригліцеридемію одним із ланцюгів розвитку інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням.

4.2.2 Характеристика ліпідного обміну та його зв'язок з інсулінорезистентністю у вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла в пізні терміни гестації

Результати досліджень показників обміну ліпідів в пізні терміни гестації представлені в таблиці 4.9. Вміст загального ХС у вагітних жінок з ожирінням та фізіологічною масою тіла в пізні терміни вагітності характеризується тенденцією до підвищення порівняно з раннім терміном вагітності (табл. 4.9). Визначення вмісту тригліцеридів в крові в пізні терміни вагітності показало, що його рівень достовірно підвищувався у вагітних з різними ступенями ожиріння: при I ступені – в 1,7 рази, при II ступені – в 2,1 рази, при III ступені – в 1,9 рази

та загалом у вагітних з різними ступенями ожиріння – в 1,9 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем (табл. 4.9). У вагітних з фізіологічною масою тіла як в ранній, так і в пізній терміни вагітності вміст тригліцеридів в крові практично не змінювався. Ця частина наших досліджень узгоджується з результатами роботи інших авторів [465]. При порівнянні рівня тригліцеридів в ранні і пізні терміни у вагітних з ожирінням відмічається прогресування гіпертригліцеридемії в третьому триместрі: у вагітних з ожирінням I ступеня – на 17,3 %, у вагітних з ожирінням II ступеня – на 35,9 % та у жінок з ожирінням III ступеня – на 49,7 % (табл. 4.8 та 4.9). Слід також відмітити, що в пізні терміни вагітності спостерігалось подальше зростання показника катаболізму ЛПДНЩ (співвідношення «ЛПДНЩ/ЗХС»), яке становило 2,1 проти 1,4 в ранньому терміні гестації. Такий характер змін гіпертригліцеридемії та показника катаболізму ЛПДНЩ протягом вагітності у жінок з ожирінням характеризує прогресування атерогенного потенціалу організму, що несприятливо впливає на перебіг вагітності.

Отже, інсулінорезистентність у вагітних жінок з ожирінням в пізні терміни гестації, як і в ранні терміни, сполучається з гіпертригліцеридемією. За умов інсулінорезистентності і зниження ліпогенезу активуються процеси ліполізу в жировій тканині з вивільненням підвищеної кількості жирних кислот, надлишок яких гепатоцити використовують для синтезу тригліцеридів, що транспортуються у складі ЛПДНЩ. Нами виявлено, що у вагітних з тяжким ожирінням III ступеня показник інсулінорезистентності індекс НОМА-IR сильно корелює з вмістом тригліцеридів ($r=0,810$, $p < 0,05$). Отже, прогресування інсулінорезистентності відображає зростання гіпертригліцеридемії та підвищення рівня ЛПДНЩ, що доводить високу інформативність даних ліпідних маркерів інсулінорезистентності, як простих і економічних критеріїв інсулінорезистентності, порівняно з індексом НОМА-IR.

У жінок з ожирінням II ступеня лептин сильно корелює з масою тіла на початку вагітності ($r=0,880$, $p < 0,05$) та в кінці вагітності ($r=0,900$, $p < 0,05$), а

також з концентрацією тригліцеридів ($r=-0,710$, $p<0,05$), що є свідченням участі гіперлептинемії в механізмі розвитку дисліпідемії у жінок з ожирінням.

Таблиця 4.9

Характеристика показників ліпідного обміну у вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла в пізні терміни гестації (M±m)

Показники	Вагітні з ожирінням I ступеня (n=31)	Вагітні з ожирінням II ступеня (n=23)	Вагітні з ожирінням III ступеня (n=29)	Загалом вагітні з ожирінням I-III ступеня (n=82)	Контрольна група вагітних (n=32)
Тригліцериди, ммоль/л	1,90±0,19*	2,46±0,31*	2,23±0,14*	2,17±0,12*	1,15±0,08
ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	0,57±0,07*	0,78±0,16*	0,71±0,08*	0,68±0,06*	0,30±0,02
Загальний ХС, ммоль/л	6,36±0,27	6,15±0,45	5,89±0,25	6,13±0,18	5,63±0,27

Примітка: * - вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p<0,05$.

Таким чином, порушення обміну ліпідів у вагітних з ожирінням в пізні терміни характеризується гіпертригліцеридемією, яка тісно пов'язана з інсулінорезистентністю, лептинорезистентністю і здатна при прогресуванні поглиблювати зниження чутливості тканин до інсуліну.

4.3 Значення ліпідних маркерів в оцінці інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням різного ступеня

Гіпертригліцеридемія, як найбільш відповідальний механізм розвитку атерогенних змін в організмі, є незалежним від вмісту загального холестерину, ЛПНЦ та ЛПВЩ чинником атерогенезу [466, 467].

Загальноприйнятими критеріями інсулінорезистентності є індекс НОМА-IR та індекс CARO, які визначають на основі глюкозо-інсулінових параметрів. Враховуючи універсальний характер впливу інсуліну на всі види метаболізму, в тому числі ліпідного, ми поставили за мету визначити можливість використання ліпідних біомаркерів для діагностики інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням. Для цього ми співставили загальноновизнані індекси НОМА-IR і CARO з ліпідним спектром крові у обстежених вагітних з ожирінням (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Індекси інсулінорезистентності у вагітних залежно від ступеня ожиріння в ранні терміни гестації (M±m)

Показники	Вагітні з ожирінням I ступеня (n=78)	Вагітні з ожирінням II ступеня (n=35)	Вагітні з ожирінням III ступеня (n=9)	Загалом вагітні з ожирінням I-III ступеня (n=122)	Контрольна група вагітних
Маса тіла	80,93±0,94*	91,87±1,96*	103,17±4,75 *,#	85,71±1,09*	62,15±1,42 (n=31)
Індекс НОМА-IR	4,14±0,51*	3,74±0,44*	4,10±1,68*	4,02±0,37*	1,70±0,23 (n=31)
Індекс CARO	0,33±0,03*	0,31±0,03*	0,32±0,06*	0,32±0,02*	0,61±0,06 (n=31)
Тригліцериди, ммоль/л	1,62±0,09*	1,81±0,14*	1,49±0,10*	1,66±0,07*	1,16±0,11 (n=30)
Співвідношення «ТГ/ЛПВЩ»	1,13±0,07*	1,24±0,10*	0,92±0,08#	1,14±0,05*	0,74±0,09 (n=30)
Співвідношення «ЛПДНЩ / ЛПВЩ×100»	51,26±3,17*	56,15±4,60*	41,96±3,45#	51,99±2,44*	33,60±3,65 (n=30)

Примітки: * - вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p < 0,05$;

- вірогідність відмінностей між показниками вагітних з II та III ступенем ожиріння, $p < 0,05$.

Досить інформативними показниками обміну ліпідів, які зростають у вагітних з ожирінням залежно від ступеня тяжкості та змінюються паралельно з показниками інсулінорезистентності – індексами HOMA-IR та CARO, є рівень тригліцеридів, співвідношення «ТГ/ЛПВЩ» та «ЛПДНЩ/ЛПВЩ×100» (табл. 4.10).

На підставі універсальної ролі інсуліну в регуляції всіх видів обміну речовин та отриманих нами даних про паралелізм змін характерних для вагітних з ожирінням – гіпертригліцеридемії та підвищення вмісту ЛПДНЩ, які реалізують енергозабезпечення клітин, ми вважаємо обґрунтованим використання ліпідних маркерів в якості скринінгових критеріїв інсулінорезистентності, а саме: 1) підвищеного рівня тригліцеридів в крові; 2) зростання співвідношення «ТГ/ЛПВЩ»; 3) підвищення ліпідного індексу інсулінорезистентності – співвідношення «ЛПДНЩ/ЛПВЩ×100».

Зазначені зміни ліпідних маркерів у вагітних з ожирінням відображають не тільки вираженість інсулінорезистентності, але характеризують також підсилення атерогенного потенціалу організму, так як характеризують переважання синтезу атерогенних ліпідів над продукцією ліпідів з антиатерогенним впливом.

Аналіз клінічного значення факторів ризику атеросклерозу показав, що вміст ХС ЛПВЩ в 8 раз більш інформативний, а ХС ЛПДНЩ – в 4 рази більш чутливий тест, чим рівень загального ХС крові [468].

В пізні терміни вагітності вміст тригліцеридів в сироватці крові закономірно підвищувався у вагітних з ожирінням I ступеня в 1,7 раз ($p < 0,05$), у вагітних з ожирінням II ступеня – в 2,1 раз ($p < 0,05$), у жінок з ожирінням III ступеня – в 1,9 раз ($p < 0,05$) та загалом у вагітних з ожирінням – в 1,9 раз порівняно з контрольною групою вагітних ($p < 0,05$) (табл. 4.11).

Отже, серед показників ліпідного обміну в якості скринінгових маркерів інсулінорезистентності в ранні терміни гестації правомірно використовувати рівень тригліцеридів в сироватці крові, співвідношення «ТГ/ЛПВЩ» і «ЛПДНЩ/ЛПВЩ×100». Молекулярною основою взаємозв'язку зазначених

показників з інсулінорезистентністю є синергічний інгібуючий вплив атерогенних ліпопротеїнів на поглинання глюкози тканинами, що доведено в дослідженнях *in vitro* [469].

Таблиця 4.11

Індекси інсулінорезистентності у вагітних залежно від ступеня ожиріння в пізні терміни гестації (M±m)

Показники	Вагітні з ожирінням I ступеня	Вагітні з ожирінням II ступеня	Вагітні з ожирінням III ступеня	Загалом вагітні з ожирінням I-III ступеня	Контрольна група вагітних
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,64±0,28* (n=73)	36,04±0,34* (n=38)	41,48±0,54* (n=37)	34,74±0,43 (n=148)	25,33±0,27 (n=70)
Індекс НОМА-IR	4,22±1,48 (n=16)	6,98±1,52* (n=13)	4,63±0,68* (n=15)	5,18±0,75* (n=44)	2,57±0,42 (n=21)
Індекс CARO	0,32±0,04 (n=16)	0,19±0,03* (n=13)	0,31±0,07* (n=15)	0,28±0,03* (n=44)	0,43±0,05 (n=21)
Тригліцериди, ммоль/л	1,90±0,19* (n=31)	2,46±0,31* (n=23)	2,23±0,14* (n=29)	2,17±0,12* (n=82)	1,15±0,08 (n=32)

Примітка: * - вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p < 0,05$.

ЛПДНЩ, які є транспортною формою тригліцеридів, також здатні гальмувати продукцію інсуліну β-клітинами підшлункової залози. Дисліпідемія є компонентом ожиріння та метаболічного синдрому і визнана фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Патогенетична значущість дисліпідемії та індексу НОМА-IR щодо ризику розвитку серцево-судинних захворювань співпадає, що підтверджують дані, згідно яким підвищення індексу НОМА-IR на 1 ОД супроводжується підвищенням ризику серцево-судинної патології на 5,4 % [470].

Показано, що вплив інсуліну на адипоцити залежить від їх розміру. Адипоцити з підвищеним вмістом тригліцеридів (діаметр > 80 мкм)

відзначаються меншою чутливістю до інсуліну, чим клітини невеликого діаметру [471].

Кореляційний зв'язок тригліцеридів з масою тіла в ранній термін вагітності простежується в контрольній групі жінок ($r=0,486$, $p<0,041$). Індекс інсулінорезистентності – співвідношення «ЛПДНЦ/ЛПВЦ $\times 100$ » корелює з вмістом тригліцеридів ($r=0,968$, $p<0,0001$), з коефіцієнтом атерогенності ($r=0,700$, $p<0,001$), з лептином ($r=0,683$, $p<0,002$) та показником системного запалення вчСРП ($r=0,516$, $p<0,028$).

У вагітних з ожирінням I ступеня в ранньому терміні гестації співвідношення «ЛПДНЦ/ЛПВЦ $\times 100$ » сильно корелює з коефіцієнтом атерогенності ($r=0,731$, $p<0,0001$) (рис. 4.2), а також з вмістом лептину ($r=0,555$, $p<0,005$) (рис. 4.3).

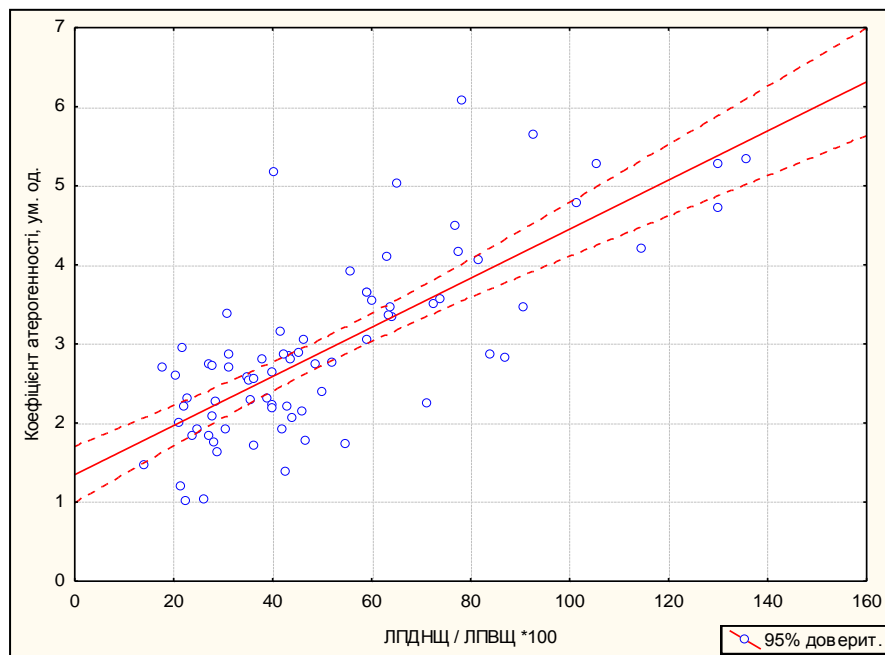


Рис. 4.2 Кореляційний зв'язок співвідношення «ЛПДНЦ/ЛПВЦ $\times 100$ » з коефіцієнтом атерогенності у вагітних з ожирінням I ступеня в ранній термін вагітності

У вагітних з ожирінням II ступеня вміст тригліцеридів в першому триместрі сильно корелює з іншим показником інсулінорезистентності – співвідношенням «ЛПДНЦ/ЛПВЦ $\times 100$ » ($r=0,935$, $p<0,0001$) (рис. 4.4), а в третьому триместрі – з індексом CARO ($r=-0,730$, $p<0,05$), рівнем лептину ($r=-$

0,710, $p < 0,05$), а також з активністю ферменту холестазу ГГТП ($r = -0,720$, $p < 0,05$) та АсАТ ($r = -0,740$, $p < 0,05$). В третьому триместрі рівень тригліцеридів у вагітних з ожирінням III ступеня тісно зв'язаний з масою тіла ($r = 0,760$, $p < 0,05$) та індексом НОМА-IR ($r = 0,810$, $p < 0,05$).

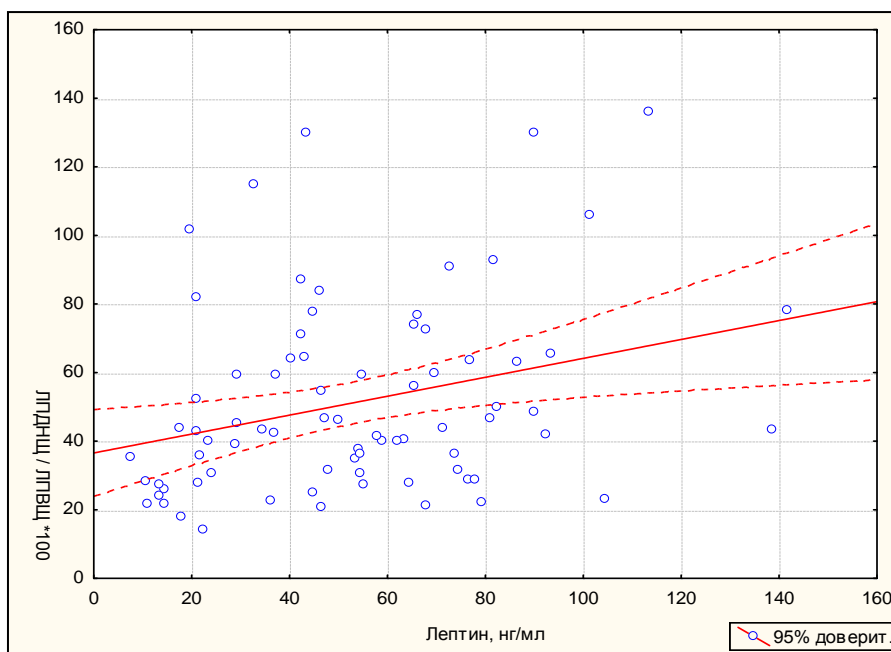


Рис. 4.3 Кореляційний зв'язок співвідношення «ЛПДНЦ/ЛПВЦ×100» з лептином у вагітних з ожирінням I ступеня в ранній термін вагітності

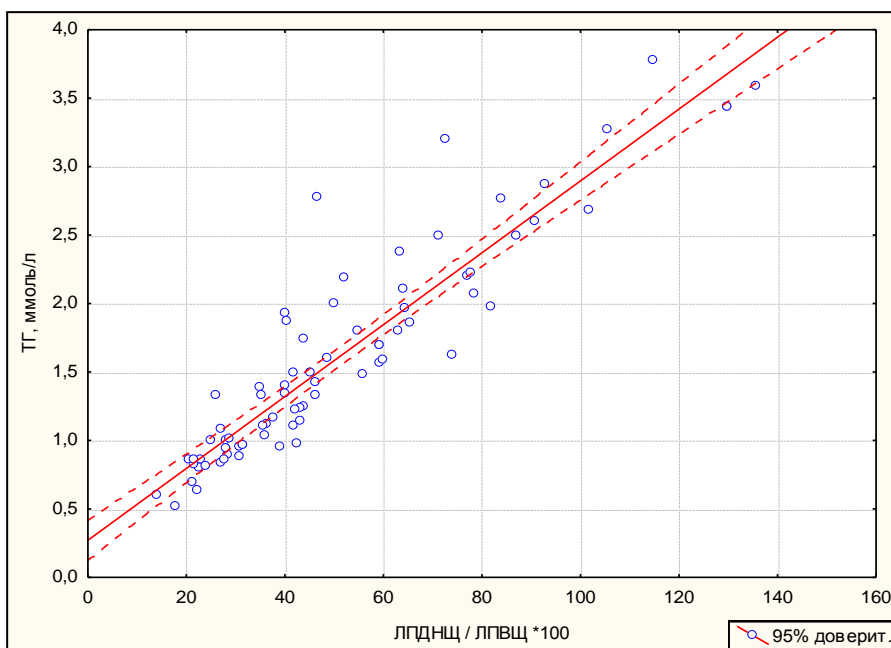


Рис. 4.4 Кореляційний зв'язок співвідношення «ЛПДНЩ/ЛПВЩ×100» з вмістом тригліцеридів в сироватці крові у вагітних з ожирінням II ступеня в ранній термін вагітності

Таким чином, з урахуванням кореляційних зв'язків рівня тригліцеридів в сироватці крові та співвідношення «ЛПДНЩ/ЛПВЩ×100» з масою тіла вагітних, показниками інсулінорезистентності (індекси HOMA-IR, CARO) та лептину ліпідні маркери – гіпертригліцеридемію та співвідношення «ТГ/ЛПВЩ» і «ЛПДНЩ/ЛПВЩ×100» можна пропонувати в якості інформативних скринінгових критеріїв діагностики інсулінорезистентності (без дослідження вмісту інсуліну) як в ранні, так і в пізні терміни гестації.

4.4 Вміст сечової кислоти в сироватці крові у вагітних з ожирінням

Гіперурикемію розглядають як високочутливий тест ушкодження клітин *in vivo* [78], предиктор розвитку та складову частину метаболічного синдрому [472]. Сечова кислота може викликати дисфункцію ендотелію.

У жінок репродуктивного віку гіперурикемія та подагра зустрічаються рідко і стають переважно маніфестними у постменопаузальний період, що пояснюють впливом естрогенів на канальцеву екскрецію уратів [473].

Вважають, що концентрація сечової кислоти в сироватці крові тісно пов'язана зі ступенем ожиріння [474]. Частота розвитку метаболічного синдрому у хворих на подагру в два рази перевищує рівень захворюваності в загальній популяції. Фізіологічна вагітність супроводжується зростанням гломерулярної фільтрації та збільшенням екскреції сечової кислоти з сечею [475].

Ми поставили за мету – оцінити можливі зміни вмісту сечової кислоти в сироватці крові та його сполучення з іншими метаболічними показниками у вагітних за наявності ожиріння.

Нами встановлено, що загалом у вагітних з ожирінням рівень сечової кислоти в крові достовірно був більший на 11,5 %, ніж у вагітних з

фізіологічною масою тіла ($p < 0,05$). При цьому не спостерігається суттєвих міжгрупових відмінностей вмісту сечової кислоти в сироватці крові (табл. 4.12). У жінок з ожирінням відмічається позитивний кореляційний зв'язок між рівнем інсуліну і сечової кислоти ($\tau = 0,206$, $p = 0,047$). Згідно даним літератури, розвитку гіперурикемії сприяє хронічна гіперінсулінемія [476, 477].

Звертає на себе увагу позитивний кореляційний взаємозв'язок сироваткової сечової кислоти з концентрацією С-реактивного протеїна ($r = 0,298$, $p = 0,047$) та рівнем ІЛ-6 в сироватці крові ($r = 0,301$, $p = 0,045$), що, ймовірно, є свідченням участі сечової кислоти в механізмі розвитку запальних змін у вагітних з ожирінням. Можливо, при ожирінні за умов системного запалення, ініційованого макрофагальною інфільтрацією жирової тканини, сечова кислота виконує антиоксидантну, тобто захисну роль [478].

Таблиця 4.12

**Вміст сечової кислоти у вагітних з ожирінням різного ступеня
в ранні та пізні терміни гестації (M±m)**

Показники	Вагітні з ожирінням I ступеня	Вагітні з ожирінням II ступеня	Вагітні з ожирінням III ступеня	Загалом вагітні з ожирінням I-III ступеня	Контрольна група вагітних
Сечова кислота в ранні терміни гестації, ммоль/л	258,1±9,0 (n=25)	274,7±17,8 (n=15)	247,5±9,3 (n=6)	262,1±7,7* (n=46)	235,1±10,9 (n=21)
Сечова кислота в пізні терміни гестації, ммоль/л	234,8±9,5 (n=31)	257,8±18,0 (n=22)	255,3±12,9 (n=29)	248,2±7,5 (n=82)	246,0±12,1 (n=32)

Примітка: * - вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p < 0,05$.

В пізні терміни вагітності у жінок з ожирінням різного ступеня та загалом в групі вагітних з ожирінням не спостерігалось змін вмісту сечової кислоти в сироватці крові порівняно з контролем (табл. 4.12).

Варто зазначити, що питання про те, який рівень сечової кислоти вважати гіперурикемією, до цих пір залишається відкритим [479].

Згідно досліджень Н. М. Гуріної і співавт. [480], існує два типи порушень обміну пуринових основ: нормо- та гіперурикемічний, що залежить від співвідношення продукції та екскреції з сечею сечової кислоти. Можливо, вагітність у жінок з ожирінням характеризується саме нормоурикемічним характером обміну пуринових основ. Але це припущення потребує подальших досліджень, в яких необхідно співставити продукцію та екскрецію сечової кислоти, що дозволить розширити уявлення про особливості обміну пуринових нуклеотидів у вагітних з ожирінням.

Таким чином, у вагітних з ожирінням в ранньому терміні гестації підвищується вміст сечової кислоти в сироватці крові, який позитивно корелює з гіперінсулінемією та показниками системного запалення, що характеризує патогенетичний взаємозв'язок між обміном пуринових основ та розвитком системного запалення.

4.5 Стан печінки у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня в ранні та пізні терміни гестації

Складовим компонентом ожиріння і МС є стеатоз або неалкогольна жирова хвороба печінки [263]. Стеатоз спостерігається у 93% обстежених осіб з ожирінням. Вважають, що ініціальну роль в його патогенезі відіграє інсулінорезистентність [240, 481, 482]. Гепатоцити відносяться до клітин-мішеней, чутливих до біологічної дії інсуліну [244].

Показники, що характеризують стан печінки обстежених нами вагітних з ожирінням різного ступеня, наведено в таблиці 4.13.

Активність органоспецифічного ферменту печінки АлАТ в сироватці крові у вагітних з ожирінням I ступеня майже не відрізнялась від показника контрольної групи жінок. При збільшенні ступеня ожиріння спостерігалось достовірне підвищення активності АлАТ: у жінок з II ступенем ожиріння – на 11,2 % був вищим, чим в контролі ($p < 0,05$); у жінок з III ступенем ожиріння – на 11,8 % перевищував контрольний показник, хоча не відзначався достовірною відмінністю (табл. 4.13). В досліджуваних групах вагітних з ожирінням загалом спостерігалось зростання активності АсАТ та коефіцієнта де Рітіса, порівняно з контрольною групою жінок ($p < 0,05$) (табл. 4.13).

Активність ГГТП характеризувалась тенденцією до зростання у вагітних з ожирінням (табл. 4.13). Відмічають, що активність даного ферменту при неалкогольній жировій хворобі підвищується рідко [482].

Підвищення вмісту тригліцеридів в крові у вагітних з ожирінням тісно пов'язано з вивільненням жирних кислот із жирової тканини внаслідок активації ліполізу на тлі інсулінорезистентності. Так як в периферичних тканинах утилізація жирних кислот знижена, ВЖК використовуються для синтезу в печінці ендогенних тригліцеридів, які входять до складу ЛПДНЩ. Елімінація ЛПДНЩ із кровоносного русла регулюється ліпопротеїновою ліпазою, активність якої контролюється вмістом інсуліну в крові. Синтез ЛПВЩ, які є транспортною формою фосфоліпідів, є більш вразливим процесом в печінці, так як залежить від наявності ліпотропних факторів. Запропонований нами показник інсулінорезистентності – співвідношення «ЛПДНЩ/ЛПВЩ×100» достовірно збільшився у вагітних з ожирінням I та II ступенів і відображає відносно більш інтенсивний синтез ЛПДНЩ порівняно з ЛПВЩ, що свідчить про розвиток інсулінорезистентності в гепатоцитах.

Таким чином, на підставі змін ряду показників (АлАТ, АсАТ, ТГ, «ЛПДНЩ/ЛПВЩ×100») можна стверджувати, що в ранні терміни гестації у вагітних з ожирінням I та II ступеня виникають порушення метаболічних процесів в печінці, ініційованих інсулінорезистентністю.

Таблиця 4.13

Показники гепатобіліарної системи у вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла в ранні терміни гестації (M±m)

Показники	Вагітні з ожирінням I ступеня (n=77)	Вагітні з ожирінням II ступеня (n=35)	Вагітні з ожирінням III ступеня (n=9)	Загалом вагітні з ожирінням I-III ступеня (n=121)	Контрольна група вагітних (n=30)
АлАТ, ОД/л	16,75±0,67	19,60±0,97*	20,89±4,86	17,88±0,63	17,63±1,13
АсАТ, ОД/л	15,99±0,53	17,91±0,92*	16,56±1,95	16,59±0,46*	14,53±0,90
Коефіцієнт де Рітіса	1,01±0,03*	0,95±0,05	0,89±0,08	0,98±0,03*	0,86±0,04
ГГТП, ОД/л	18,26±0,95	19,80±1,55	17,89±2,38	18,68±0,77	16,47±1,06
Тригліцериди, ммоль/л	1,62±0,09*	1,81±0,14*	1,49±0,10*	1,66±0,07*	1,16±0,11
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,74±0,04*	0,82±0,06*	0,67±0,04#	0,76±0,03*	0,52±0,05
ЛПДНЩ/ЛПВЩ×100	51,26±3,17*	56,15±4,60*	41,96±3,45#	51,99±2,44*	33,60±3,65

Примітка: * - вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p < 0,05$;

- вірогідність відмінностей між показниками вагітних з II та III ступенем ожиріння, $p < 0,05$.

В пізній термін вагітності у жінок з різним ступенем ожиріння спостерігалось зростання вмісту тригліцеридів та ЛПДНЩ в сироватці крові (табл. 4.14), що відображає підвищення ендogenous синтезу тригліцеридів в гепатоцитах і може бути проявом посилення ліполізу в адипоцитах за умов інсулінорезистентності та активації синтезу гепатоцитами ЛПДНЩ, які транспортують ендogenous тригліцериди.

Кореляційний зв'язок вмісту тригліцеридів з активністю АлАТ в пізні терміни вагітності ($r=-0,402$, $p<0,031$) може свідчити про активацію глюконеогенезу, направлену на підтримання глікемії та покращення енергетичного забезпечення клітин основними джерелами енергії.

Таблиця 4.14

Показники стану печінки у вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла в пізні терміни гестації ($M\pm m$)

Показники	Вагітні з ожирінням I ступеня	Вагітні з ожирінням II ступеня	Вагітні з ожирінням III ступеня	Загалом вагітні з ожирінням I-III ступеня	Контрольна група вагітних
АлАТ, ОД/л	22,72 \pm 3,02 (n=25)	18,77 \pm 4,29 (n=13)	14,81 \pm 2,90 (n=16)	19,43 \pm 1,96 (n=54)	27,19 \pm 5,12 (n=32)
АсАТ, ОД/л	19,44 \pm 1,45 (n=25)	18,77 \pm 4,29 (n=13)	14,81 \pm 2,90 (n=16)	17,43 \pm 0,91 (n=54)	19,75 \pm 1,64 (n=32)
Коефіцієнт де Рітіса	1,26 \pm 0,15 (n=25)	1,06 \pm 0,09 (n=13)	1,15 \pm 0,08 (n=16)	1,16 \pm 0,07 (n=54)	1,10 \pm 0,06 (n=32)
ГГТП, ОД/л	13,16 \pm 1,16 (n=31)	16,45 \pm 2,38 (n=22)	12,45 \pm 1,09 (n=29)	13,79 \pm 0,87 (n=82)	12,84 \pm 1,41 (n=32)
Тригліцериди, ммоль/л	1,90 \pm 0,19* (n=31)	2,46 \pm 0,31* (n=23)	2,23 \pm 0,14* (n=29)	2,17 \pm 0,12* (n=82)	1,15 \pm 0,08 (n=32)
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,57 \pm 0,07* (n=31)	0,78 \pm 0,16* (n=23)	0,71 \pm 0,08* (n=29)	0,68 \pm 0,06* (n=82)	0,30 \pm 0,02 (n=32)

Примітка: * - вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p<0,05$.

Загалом зростання вмісту тригліцеридів в крові в пізні терміни гестації порівняно з ранніми та підвищення вмісту ЛПДНЩ, вірогідно, характеризує погіршення стану печінки із-за можливого надмірного накопичення в гепатоцитах тригліцеридів, розвитку стеатозу та посилення атерогенного потенціалу вагітних з ожирінням.

4.6 Взаємозв'язок акушерської патології з метаболічними порушеннями у жінок з ожирінням різного ступеня

Для визначення взаємозв'язку між метаболічними порушеннями і розвитком акушерської патології у жінок з ожирінням ми використали кореляційний аналіз. Кореляції між двома перемінними оцінювались за допомогою критеріїв Спірмена (R) і Кендалла (τ), результати якого представлені в таблиці 4.15.

Зростання частоти невиношування вагітності у жінок з ожирінням I ступеня позитивно корелює з активністю АлАТ, який забезпечує глюконеогенез під впливом глюкокортикоїдів, що може свідчити про вплив інсулінової резистентності гепатоцитів (яка проявляється у вигляді стеатозу) на перебіг вагітності. Не випадковою є участь кортизолу та β -клітин підшлункової залози у механізмі виникнення плацентарної дисфункції, що підтверджують сильні кореляційні зв'язки між ними (табл. 4.15), так як гормони інсулін і кортизол відіграють вирішальну роль у регуляції глікемії.

Коефіцієнт де Рітиса негативно корелює з частотою пізнього гестозу і цей взаємозв'язок відображає участь обох ферментів (АсАТ/АлАТ) у забезпеченні стійкого рівня глюкози, біоенергетики та підтриманні гомеостазу організму. Як маркер інсулінорезистентності та адипоцитарної дисфункції рівень лептину негативно корелює з загрозою передчасних пологів (табл. 4.15), що характеризує складні зміни в жировій тканині при ожирінні у зв'язку з продукцією великої кількості біологічно активних речовин.

Збільшення індекса НОМА-IR та компенсаторна гіперінсулінемія у вагітних з ожирінням I ступеня позитивно корелюють з порушенням біоценозу пологових шляхів; індекс CARO також пов'язаний негативним зв'язком з даним ускладненням – такі зміни загалом характеризують зниження протиінфекційного імунітету і знаходять пояснення у недостатньому постачанні глюкози у фагоцитуючі клітини на фоні інсулінорезистентності.

У вагітних з ожирінням II ступеня простежується позитивний кореляційний зв'язок між зростанням частоти плацентарної дисфункції і загрози раннього самовільного викидня з активністю АлАТ, що, можливо, відображає роль порушення функції печінки та його наслідків у генезі даних ускладнень вагітності. Варто зазначити, що АлАТ як маркер ушкодження гепатоцитів зберігає своє значення як при ожирінні I, так і при ожирінні II ступеня (табл. 4.15).

Звертає на себе увагу участь порушень обміну ліпідів – гіпертригліцеридемії та гіперліпопротеїнемії (за рухунок ЛПДНЩ), а також дисбалансу репродуктивних гормонів з відносним зниженням продукції прогестерону у зростанні частоти невиношування вагітності та порушенні біоценозу пологових шляхів. Можливу роль у розвитку даних ускладнень вагітності відіграє не тільки атерогенна ситуація, але й негативний вплив на фетоплацентарну систему, що об'єктивізують морфофункціональні зміни та показники NO-регулюючої системи у вагітних з ожирінням II ступеня.

Закономірним є тісний кореляційний зв'язок між рівнем вчСРП і частотою пізнього гестозу. Він відображає роль системного запалення у механізмі розвитку даного ускладнення, оскільки вчСРП є золотим стандартом оцінки системної запальної відповіді організму на вплив патогенних чинників та макрофагальну інфільтрацію жирової тканини.

У вагітних з ожирінням III ступеня показники обміну вуглеводів (рівень глюкози, інсуліну, індекс CARO, перанапруження β -клітин), а також вміст кортизолу найбільш тісно взаємозв'язані з асфіксією новонароджених. Такі кореляційні зв'язки відображають послаблення адаптаційних можливостей матері із-за недостатнього енергетичного забезпечення організму. Це положення підтверджує також позитивний кореляційний зв'язок між активністю АсАТ і частотою загрози раннього викидня та дистреса плода під час вагітності, так як АсАТ вважають головним ферментом метаболізму, який взаємодіє з енергетичним циклом Кребса і забезпечує біоенергетику тіла [483].

Лептин як індуктор інсулінорезистентності проявляє сильний позитивний зв'язок з захворюваннями системи дихання (головним чином гострі респіраторні захворювання), що знаходить пояснення у зниженні протиінфекційної резистентності організму вагітних з ожирінням (табл. 4.15).

Для підтримання гомеостазу вагітних необхідна перебудова метаболічних процесів, одним із проявів якої є фізіологічна інсулінорезистентність. Складність адаптації вагітних з ожирінням полягає в тому, що «на старті» вагітності має місце комплекс метаболічних порушень (патологічна інсулінорезистентність, дисліпідемія), які обтяжують її перебіг. Цьому сприяє новий тип адипоцитарної регуляції, оскільки жирова тканина, по-перше, є ендокринним органом, який продукує біля трьох десятків адипокінів, а по-друге, є об'єктом макрофагальної інфільтрації та розвитку системного запалення.

В літературі майже відсутній системний аналіз метаболічних процесів у вагітних залежно від ступеня тяжкості ожиріння.

Нами встановлено, що у вагітних з ожирінням, на відміну від жінок з фізіологічною масою тіла, виникає патологічна інсулінорезистентність і компенсаторна гіперінсулінемія, які залежать від ступеня ожиріння і прогресують протягом вагітності. На тлі тяжкого ожиріння III ступеня вагітність характеризується зростанням рівня глюкози в крові в пізні терміни гестації, порівняно з ранніми, що може бути початком метаболічної декомпенсації, характерної для ЦД-2.

Таблиця 4.15

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язків метаболічних показників з акушерськими ускладненнями у вагітних з ожирінням I, II та III ступенів

Метаболічні показники	Акушерські ускладнення	Коефіцієнт кореляції Спірмена (R) і Кендалла (τ)	p
Вагітні з ожирінням I ступеня			
% β -клітин підшлункової залози	Плацентарна дисфункція	R=0,624	p<0,05
Лептин	Загроза передчасних пологів	R=-0,561	p<0,05
АлАТ	Загроза пізнього викидня	R=0,408	p<0,05
Коефіцієнт де Рітса	Пізній гестоз	τ =-0,408	p<0,05
Індекс НОМА-IR	Порушення біоценозупологових шляхів	R=0,721	p<0,05
Індекс CARO	Порушення біоценозупологових шляхів	R=-0,627	p<0,05
Інсулін	Порушення біоценозупологових шляхів	R=0,689	p<0,05
Кортизол	Плацентарна дисфункція	R=0,732	p<0,05
Вагітні з ожирінням II ступеня			
АлАТ	Загроза раннього викидня Плацентарна дисфункція	R=0,636 τ =0,453	p<0,05 p<0,05
Тригліцериди	Загроза раннього викидня	R=0,582	p<0,05
ЛПДНЩ	Загроза пізнього викидня Порушення біоценозупологових шляхів	R=0,515 R=0,705	p<0,05 p<0,05
Коефіцієнт де Рітса	Плацентарна дисфункція Порушення біоценозупологових шляхів	R=-0,592 R=0,634	p<0,05 p<0,05
Прогестерон	Загроза раннього викидня	R=-0,634	p<0,05
Естрадіол	Загроза пізнього викидня	R=-0,592	p<0,05
вчСРП	Пізній гестоз	R=0,573	
Вагітні з ожирінням III ступеня			
Глюкоза	Асфіксія новонароджених	τ =0,423	p<0,05
Індекс CARO	Асфіксія новонароджених	τ =-0,421	p<0,05
% β -клітин підшлункової залози	Асфіксія новонароджених	τ =-0,459	p<0,05
Інсулін	Асфіксія новонароджених	τ =-0,383	p<0,05
Кортизол	Асфіксія новонароджених Гострі респіраторні захворювання	τ =-0,383 τ =0,469	p<0,05 p<0,05
АсАТ	Загроза раннього викидня Дистрес плода під час вагітності	τ =0,514 τ =0,460	p<0,05 p<0,05
Лептин	Захворювання дихальної системи	τ =0,756	p<0,05
Естрадіол	Пізній гестоз	τ =0,655	p<0,05

Зниження чутливості клітин до інсуліну у вагітних з ожирінням, про що свідчать зміни показників інсулінорезистентності – індексів HOMA-IR і CARO, відображає зменшення в середньому вдвічі частки глюкози, яка потрапляє у клітини через контрольовані інсуліном транспортні системи ГЛЮТ-4. За цих умов, при недостатності основного енергетичного субстрату – глюкози, підвищується вміст в крові тригліцеридів, які виконують енергетичну роль, але одночасно чинять атерогенну дію і є основою розвитку гіперліпопротеїнемії IV типу, яка відзначається високим атерогенним потенціалом. До цього треба додати здатність вільних жирних кислот роз'єднувати процеси тканинного дихання та синтезу АТФ, тобто знижувати енергоутворення в тканинах.

Адипоцитарний гормон лептин, вміст якого зростає залежно від ступеня ожиріння, а також підвищення співвідношення «лептин/індекс CARO» свідчать про участь лептину у зниженні чутливості клітин до інсуліну у вагітних з ожирінням.

Аналіз взаємозв'язку метаболічних змін з акушерською патологією свідчить про участь порушень обміну вуглеводів у збільшенні частоти невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, порушенні біоценозу пологових шляхів у жінок з ожирінням I ступеня, зростанні ролі гіпертригліцеридемії та гіперліпопротеїнемії IV типу у вагітних з більш тяжким II ступенем ожиріння. У жінок з морбідним ожирінням III ступеня зростання кількості взаємозв'язків порушень обміну вуглеводів та проатерогенних змін з розвитком дистресу плода під час вагітності та з асфіксією новонароджених знаходить пояснення в погіршенні енергетичного забезпечення їх організму.

Таким чином, метаболічні порушення у вагітних з ожирінням патогенетично пов'язані з акушерськими ускладненнями із-за прогресування енергетичної недостатності організму, ініційованої патологічною інсулінорезистентністю та дисліпідемією.

Висновки:

1. Перебіг вагітності у жінок з ожирінням різного ступеня асоціюється з розвитком патологічної інсулінорезистентності уже в ранні терміни гестації та її прогресуванням протягом вагітності.

2. Зростання інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням в ранні і пізні терміни вагітності супроводжується розвитком компенсаторної гіперінсулінемії. Тяжкий III ступінь ожиріння у вагітних призводить до підвищення рівня глікемії в пізньому терміні гестації, що свідчить про початок розвитку метаболічної декомпенсації.

3. Дисбаланс між гіперметаболізмом у вагітних з ожирінням і гальмуванням надходження глюкози в тканини та гіпертригліцеридемія і гіперліпопротеїнемія IV типу внаслідок прогресування інсулінорезистентності протягом вагітності є патогенетичною основою енергетичної недостатності та зниження адаптаційних можливостей організму вагітних.

4. Гіперлептинемія є однією з важливих ланок патогенезу інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням.

5. Висока чутливість жирової тканини до інсуліну, зміни обміну ліпідів у вагітних з ожирінням та їх прогресування протягом вагітності є підґрунтям для використання ліпідних маркерів – рівня тригліцеридів в сироватці крові та співвідношення «ТГ/ЛПВЩ» і «ЛПДНЩ/ЛПВЩ×100» в якості інформативних скринінгових критеріїв діагностики інсулінорезистентності як в ранні, так і в пізні терміни гестації.

Основні положення цього розділу висвітлені в таких працях:

1. Тарасенко К. В. Гіпертригліцеридемія як показник проатерогенних змін у вагітних з ожирінням / К. В. Тарасенко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крымского гос. мед.ун-та им. С. И. Георгиевского.– 2009. – Т. 145, ч. II. – С. 271-273.

2. Тарасенко К. В. Окислювальна модифікація протеїнів у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13, № 4 (52). – С. 182-184.
3. Тарасенко К. В. Ожиріння у вагітних – патогенетичний фактор ризику порушень гепатобіліарної системи / К. В. Тарасенко, А. М. Громова // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3 (55). – С. 235-237.
4. Тарасенко К. В. Експериментальне моделювання інсулінорезистентності / К. В. Тарасенко // Світ біології та медицини. – 2011. – № 4. – С. 142-144.
5. Тарасенко К. В. Зміни балансу кортизол / інсулін у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2 (58). – С. 302-304.
6. Тарасенко К. В. Прогресування інсулінорезистентності у вагітних жінок за наявності ожиріння I та II ступенів тяжкості сполучається з надмірною продукцією лептину та С-реактивного білку / К. В. Тарасенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2 (62). – С. 229-231.
7. Тарасенко К. В. Урикемія у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Світ медицини та біології медицини. – 2013. – № 4 (42). – С. 49-50.
8. Тарасенко К. В. Взаємозв'язок показників лептину і С-реактивного білку в крові у вагітних жінок з різним ступенем ожирінням / К. В. Тарасенко // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – № 4 (27). – С. 34-35.
9. Тарасенко К. В. Патогенетичні механізми проатерогенних змін у вагітних з супутнім ожирінням / К. В. Тарасенко, Т. В. Мамонтова // Лікарська справа. – 2013. – № 8. – С. 37-43.
10. Тарасенко К. В. Вклад лептина в развитие инсулинорезистентности у беременных с ожирением / К. В. Тарасенко // Медицинские новости Грузии. – 2014. – № 3 (228). – С. 59-63.

- 11.Тарасенко К. В. Механізми прогресування інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням / К. В. Тарасенко // Медична хімія. – 2014. – № 3 (60). – С. 42-45.
- 12.Тарасенко К. В. Особливості гормональної регуляції репродуктивної системи у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 3 (115), № 2 (45), вип. 4. – С. 204-207.
- 13.Тарасенко К. В. Взаимосвязи инсулинорезистентности и гиперинсулинемии с маркерами системного воспаления у беременных женщин с ожирением различной степени / К. В. Тарасенко, Т. В. Мамонтова, Л. Э. Веснина // Охрана материнства и детства. – 2014. – № 2 (24). – С. 48-51.
- 14.Тарасенко К. В. Взаємозв'язок акушерської патології з метаболічними порушеннями у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Т. 1 (122), вип. 3. – С. 210-213.
- 15.Тарасенко К. В. Значення ліпідних маркерів в оцінці інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням різного ступеня / К. В. Тарасенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Т. 2 (123), вип. 3. – С. 227-230.
- 16.Тарасенко К. В. Ожирение снижает адаптационные возможности беременных женщин / К. В. Тарасенко // Охрана материнства и детства. – 2015. – № 1 (25). – С. 32-35.
- 17.Тарасенко К. В. Обґрунтування метаболічної терапії акушерських ускладнень у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 68-78.
- 18.Тарасенко К. В. Особливості обміну ліпідів у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2008. – С. 165-167.

- 19.Тарасенко К. В. Рівні прозапальних цитокінів у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2009. – С. 603-606.
- 20.Тарасенко К. В. Механізми розвитку інсулінорезистентності та їх зв'язок з ускладненнями вагітності та пологів у жінок з ожирінням різного ступеня / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2011. – С. 845-850.
- 21.Тарасенко К. В. ТНФ- α пусковий механізм інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Поліграф плюс, 2012. – С. 397-400.
- 22.Тарасенко К. В. Взаємозв'язок інсулінорезистентності з метаболічними порушеннями у вагітних жінок за наявності ожиріння різного ступеня тяжкості / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.– Київ : Поліграф плюс, 2013. – С. 380-382.
- 23.Тарасенко К. В. Клініко-метаболічні особливості перебігу вагітності і пологів у жінок з ожирінням різного ступеня / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Поліграф плюс, 2014. – С. 284-287.
- 24.Тарасенко К. В. Связь гиперинсулинемии с гипертриглицеридемией у беременных женщин с ожирением / К. В. Тарасенко // Актуальные проблемы медицины : ежегодная итоговая научно-практическая конференция. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – Ч. 2. – С. 239-241.
- 25.Пат. 66499 Україна, МПК А61В 5/145 (2006.01). Спосіб визначення біомаркера інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням / Тарасенко К. В., Громова А. М. ; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» – № у 2011 06700 ; заявл. 30.05.2011 ; опубл. 10.01.12, Бюл. № 1. – 4 с.
- 26.Пат. 80910 Україна,МПК А61В 5/145 (2006.01). Спосіб визначення чутливості клітин до інсуліну у вагітних жінок з супутнім ожирінням /

Тарасенко К. В.; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» – № и 2013 00472 ; заявл. 14.01.2013 ; опубл. 10.06.13, Бюл. № 11. – 4 с.

- 27.Метод діагностики інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я / К. В. Тарасенко, А. М. Громова ; ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» : Укрмедпатентінформ МОЗ Укр. – К., 2014. – Вип. 19, № 260. – 4 с.
- 28.Метод визначення чутливості клітин до інсуліну у вагітних жінок з ожирінням : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я / К. В. Тарасенко ; ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» : Укрмедпатентінформ МОЗ Укр. – К., 2014. – Вип. 30, № 344. – 4 с.
- 29.Тарасенко К. В. Спосіб діагностики інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням різного ступеню / К. В. Тарасенко, А.М. Громова // Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. – 2015. – Вип. 1, т. 1. – Реєстр № 4/1/14. – С. 4-5.
- 30.Тарасенко К. В. Спосіб визначення чутливості клітин до інсуліну у вагітних жінок з супутнім ожирінням. / К. В. Тарасенко // Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. – 2015. – Вип. 1, т. 1. – Реєстр № 3/1/14. – С. 4.

РОЗДІЛ 5

СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ В ПАТОГЕНЕЗИ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ РІЗНОГО СТУПЕНЯ

5.1 Характеристика цитокінового профілю у вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла

Дослідження цитокінового профілю у вагітних жінок включали визначення вмісту ТНФ- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6. Туморнекротичний фактор- α – класичний прозапальний цитокін, який продукують нейтрофіли, клітини макрофагальної системи (моноцити, макрофаги) та адипоцити. При ожирінні виникає макрофагальна інфільтрація жирової тканини, яка супроводжується підвищеною секрецією адипоцитокінів [131, 484]. Фізіологічна вагітність не супроводжується активацією синтезу ТНФ- α і тільки в кінці терміну вагітності підвищується його рівень [485]. Тканинні макрофаги викликають загибель адипоцитів, наслідком якої є розвиток локального та системного запалення низької градації жирової тканини. Відомості про цитокіновий профіль у вагітних з ожирінням різного ступеня дуже обмежені. Результати наших досліджень рівня цитокінів в сироватці крові вагітних наведено в таблиці 5.1.

Показано, що у вагітних жінок з ожирінням I ступеня вміст ТНФ- α в крові достовірно в 1,9 раз перевищував контрольні величини ($p < 0,05$). У вагітних жінок з ожирінням II ступеня рівень ТНФ- α також був вищий в 1,5 рази ($p < 0,05$), а при ожирінні III ступеня даний показник значимо не відрізнявся від показника в контрольній групі. Загалом у вагітних жінок з різним ступенем ожиріння вміст ТНФ- α в крові був вищий в 1,7 раз порівняно з контролем (табл. 5.1). Отже, вагітність у жінок з ожирінням супроводжується підвищенням продукції ТНФ- α .

Таблиця 5.1

**Вміст цитокінів в сироватці крові у вагітних жінок
з ожирінням різного ступеня в ранні і пізні терміни гестації (M±m)**

Показники	Вагітні з ожирінням I ступеня	Вагітні з ожирінням II ступеня	Вагітні з ожирінням III ступеня	Загалом вагітні з ожирінням I-III ступеня	Контрольна група вагітних
ТНФ- α , пг/мл в ранні терміни гестації	6,99±0,61* (n=78)	5,74±0,72* (n=35)	4,39±1,61 (n=9)	6,44±0,46* (n=122)	3,73±0,52 (n=31)
ТНФ- α , пг/мл в пізні терміни гестації	37,67±26,0 (n=17)	12,41±8,14 (n=14)	3,17±1,54 (n=7)	22,01±12,04 (n=38)	11,70±9,63 (n=24)
Інтерлейкін-1 β , пг/мл в ранні терміни гестації	20,53±3,51* (n=53)	13,95±2,01 (n=20)	-	18,57±2,52 (n=76)	10,68±3,17 (n=10)
Інтерлейкін-6, пг/мл в ранні терміни гестації	22,29±6,05* (n=53)	16,52±1,97* (n=20)	-	20,08±4,26* (n=76)	9,57±1,59 (n=10)

Примітки: * - вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p < 0,05$;

- вміст ІЛ-1 β та ІЛ-6 в групі «Загалом вагітні з ожирінням I-III ступеня» включав також дослідження даних показників у трьох вагітних з ожирінням III ступеня.

ТНФ- α у вагітних з ожирінням I ступеня позитивно корелює з масою тіла в ранні терміни гестації ($r=0,481$, $p=0,017$), вчСРП ($r=0,462$, $p=0,023$), а також з АлАТ ($r=0,428$, $p=0,037$) і коефіцієнтом де Рітиса ($r=0,434$, $p=0,034$). Загалом у вагітних з ожирінням ТНФ- α як індуктор інсулінорезистентності взаємозв'язаний з рівнем інсуліну ($r=0,396$, $p=0,007$), індексами НОМА ($r=0,389$, $p=0,008$) (рис. 5.1) і CARO ($r=-0,357$, $p=0,016$), з коефіцієнтом де Рітиса ($r=-0,302$, $p=0,044$), а також з показниками обміну ліпідів – рівнем ЛПВЩ ($r=-0,441$, $p=0,002$) та коефіцієнтом атерогенності ($r=0,365$, $p=0,014$). Отже, ТНФ- α

негативно впливає на чутливість клітин до інсуліну та атерогенний потенціал організму вагітних з ожирінням.

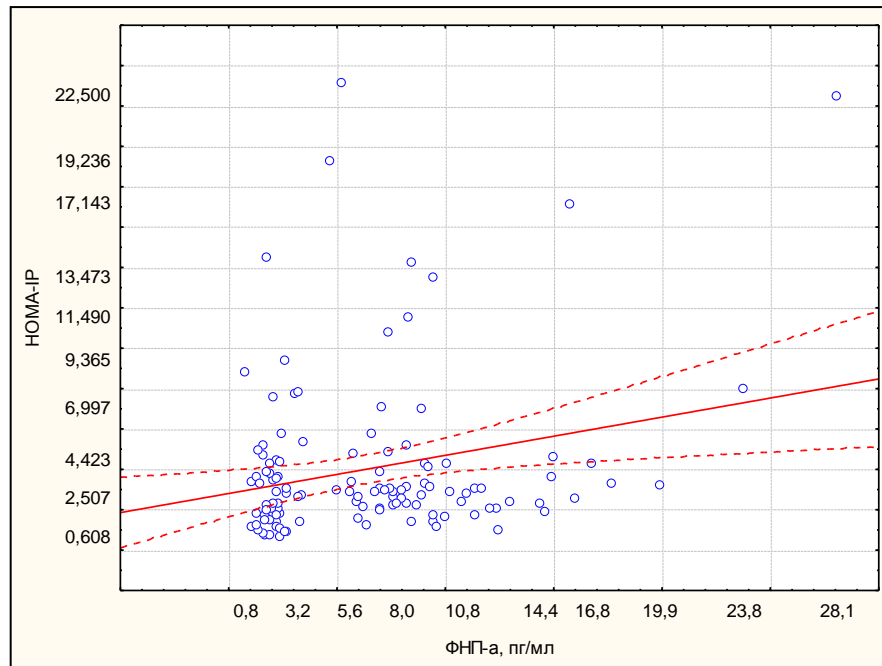


Рис. 5.1 Кореляційний зв'язок ТНФ- α з індексом інсулінорезистентності НОМА-IR загалом у вагітних з ожирінням в ранні терміни гестації

За нашими даними, рівень ТНФ- α у вагітних з ожирінням III ступеня сильно корелює з частотою артеріальної гіпертензії ($r=0,791$, $p<0,05$) та захворюваннями сечовивідних шляхів ($r=0,791$, $p<0,05$). ТНФ- α як прозапальний цитокін не тільки характеризує імунний стан організму, який впливає на захворюваність сечовивідних шляхів, а також як медіатор інсулінорезистентності може опосередковано гальмувати імунний захист організму.

Вважають, що ТНФ- α тісно взаємозв'язаний з плацентарною дисфункцією, на підставі чого даний показник включений як один із критеріїв діагностики плацентарної дисфункції [309].

Згідно теорії послідовної запальної відповіді, такий тип реакції відображає пускову роль ТНФ- α у розвитку системного запалення: ТНФ- α активує секрецію ІЛ-1 β , потім ІЛ-6, який, у свою чергу, зворотно впливає на секрецію ТНФ- α [206].

За результатами наших досліджень, рівень ІЛ-1 β в крові у вагітних жінок при ожирінні I ступеня достовірно збільшився на 92,2 % ($p < 0,05$), а при ожирінні II ступеня – на 30,6 % ($p > 0,05$) та загалом в 1,7 рази був вищий порівняно з контролем і ці відмінності були на межі достовірності порівняно з контролем ($p > 0,05$; $p < 0,1$) (табл. 5.1).

За нашими даними, концентрація ІЛ-6 у жінок з ожирінням I та II ступеня достовірно збільшилась в 2,4 та 1,7 рази ($p < 0,05$) і загалом достовірно була більшою в 2,1 рази проти контрольних значень (табл. 5.1). Ця частина наших досліджень щодо зростання вмісту ІЛ-6 у вагітних з ожирінням підтверджує дані інших авторів про підвищення рівня ІЛ-6 у вагітних з гестаційним ожирінням більш ніж в 2 рази порівняно з контролем [101].

Про участь сечової кислоти у розвитку системного запалення свідчить кореляційний зв'язок між її рівнем та вмістом ІЛ-6 у жінок з ожирінням в ранні терміни вагітності ($r = 0,301$, $p = 0,045$) (рис. 5.2).

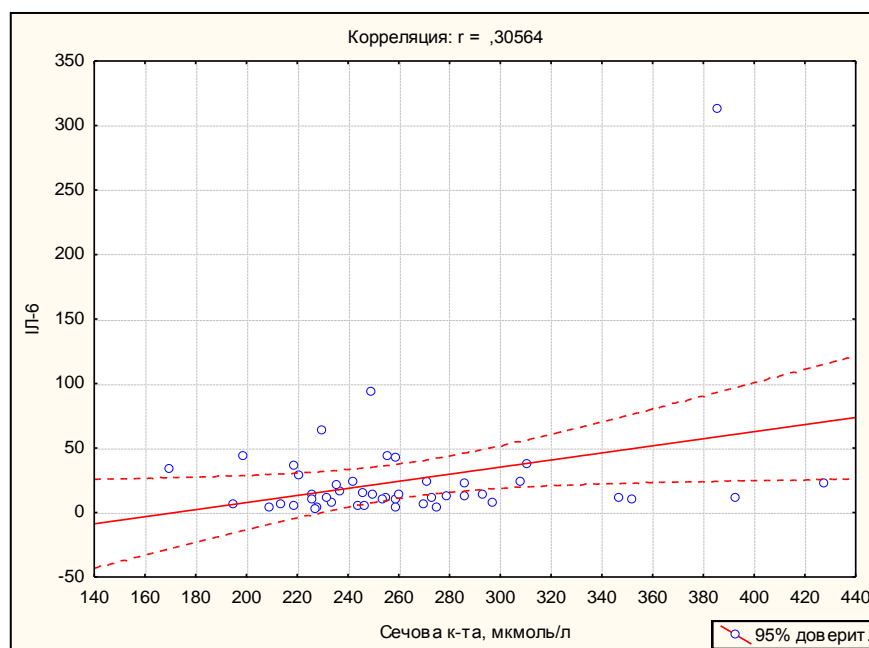


Рис. 5.2 Кореляційний зв'язок сечової кислоти з ІЛ-6 у вагітних з ожирінням в ранні терміни гестації

Таким чином, в ранні терміни вагітності у жінок з ожирінням I та II ступеня підсилюється продукція прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6).

Сильний кореляційний зв'язок між рівнями цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 ($r=0,825$, $p=0,0001$) характеризує їх участь у розвитку системного запалення жирової тканини у вагітних з ожирінням.

Дослідженнями рівня ТНФ- α в пізні терміни вагітності встановлено, що у жінок з ожирінням даний показник відзначався значними індивідуальними коливаннями: у 17 жінок з ожирінням І ступеня був в 3,2 рази ($37,67\pm 26,0$ пг/мл), у 14 жінок з ожирінням II ступеня – в 1,1 рази більшим ($12,41\pm 8,14$ пг/мл) і загалом характеризувався зростанням в 2 рази порівняно з контрольною групою ($11,70\pm 9,63$ пг/мл), хоча ці відмінності були недостовірними. У вагітних з ожирінням III ступеня спостерігалась інша реакція: вміст ТНФ- α в сироватці крові був меншим в 3,7 рази відносно контрольного рівня ($p<0,05$), що, можливо, залежить від надмірного апоптозу адипоцитів внаслідок морбідного ожиріння (табл. 5.1).

Оцінюючи в цілому зміни цитокінового профілю у вагітних жінок з ожирінням, необхідно враховувати дані про зростання інсулінорезистентності під впливом підвищеної продукції цитокінів [308]. Хронічне субклінічне системне запалення є невід'ємним компонентом синдрому інсулінорезистентності, що підтверджують отримані нами результати.

5.2 Характеристика інтегральних гематологічних індексів у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня

Ключову роль в ініціації запальної реакції при ожирінні відіграє макрофагальна інфільтрація жирової тканини і збільшення продукції прозапальних цитокінів [176]. Макрофагальна інфільтрація жирової тканини патогенетично пов'язана з надмірним накопиченням тригліцеридів в адипоцитах і розвитком адипоцитарної дисфункції [486]. Тяжкість перебігу метаболічного синдрому рекомендують оцінювати по вираженості лейкоцитарної реакції в периферичній крові [487]. Відомості про

морфофункціональний стан клітин крові у вагітних з ожирінням дуже обмежені.

Метою нашого дослідження була оцінка інтегральних гематологічних індексів і їх зіставлення з рівнем високочутливого С-реактивного протеїна у плазмі крові у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня.

Надійним показником впливу патогенних чинників і реактивності організму є лейкограма. Нами встановлено достовірне збільшення вмісту лейкоцитів крові у вагітних з ожирінням II і III ступеня за рахунок паличкоядерних нейтрофілів, а у вагітних з ожирінням III ступеня, крім того, відзначалося збільшення кількості еозинофілів (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Гематологічні показники у вагітних жінок з ожирінням
різного ступеня (M±m)**

Показники	Контрольна група (n=45)	Ожиріння I ступеня (n=69)	Ожиріння II ступеня (n=24)	Ожиріння III ступеня (n=24)
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	7,71±0,54	8,93±0,45	9,06±0,53	9,62±0,71*
Нейтрофіли:				
Паличкоядерні, %	5,08±0,71	6,42±0,55	7,12±0,34*	7,05±0,55*
Сегментоядерні, %	66,41±2,46	64,64±3,01	66,67±2,21	60,77±3,17
Еозинофіли, %	1,08±0,11	1,24±0,17	1,39±0,14	2,05±0,13*
Лімфоцити, %	22,10±2,72	23,80±2,81	20,70±3,01	24,01±2,51
Моноцити, %	5,17±0,94	3,89±0,24	4,16±0,27	6,12±0,14
ШОЕ, мм/год.	22,10±1,97	25,70±1,74	25,3±2,01	22,80±1,81*

Примітка: * - вірогідні відмінності між групами вагітних жінок з ожирінням і контрольної групою ($p \leq 0,05$); n – кількість спостережень.

Аналіз змін інтегральних гематологічних індексів показав, що лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) у вагітних жінок з ожирінням змінювався різноспрямовано в порівнянні з показником у контрольній групі,

що, з урахуванням лейкоцитарної реакції, яка достовірно зросла на 24,8 % у вагітних жінок з ожирінням III ступеня, може свідчити про зниження адаптаційних механізмів організму (табл. 5.3). Достовірне збільшення індексу резистентності організму (ІРО) на 31,4 % відзначалося тільки у вагітних з ожирінням III ступеня, що, ймовірно, характеризує підвищений ризик розвитку запального процесу. Значуще зниження на 39,2 % індексу реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН) у вагітних жінок з ожирінням III ступеня відносно контролю відображає послаблення функціональної активності нейтрофілів та неспецифічного захисту організму. Збільшення ядерного індексу (ЯІ) на 40 % у вагітних з ожирінням III ступеня також характеризує прогресування ендотоксикації, вірогідним джерелом якої можуть бути підвищений апоптоз адипоцитів з надмірним вмістом тригліцеридів, а також продукти вільнорадикального окиснення [176].

Індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів (ІСЛЕ) достовірно знизився у вагітних жінок з ожирінням II і III ступеня на 28,4 % і 46,2 % відповідно по відношенню до контролю, що в сукупності з еозинофілією свідчить про участь аутоімунного компонента у формуванні запалення низької інтенсивності [197].

Достовірне збільшення індексу співвідношення кількості лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів (ІЛШОЕ) на 34,7 %, 34,7 % і 57,1 % у вагітних жінок при I, II та III ступенях ожиріння порівняно з контролем ($p < 0,05$) підтверджує участь ендогенної інтоксикації в механізмі розвитку системного запалення, а з урахуванням зміни ІРВН у вагітних з ожирінням III ступеня відображає гальмування функціональної активності нейтрофілів (табл. 5.3).

Загальновідомо, що високоінформативним критерієм системного запалення низької градації є підвищення рівня вчСРП в крові. У зв'язку з цим становить інтерес зіставити характер змін індексних показників і рівня вчСРП в крові у вагітних з різним ступенем ожиріння. Наші дослідження показали, що рівень вчСРП в крові у вагітних жінок з ожирінням зростає залежно від ступеня його тяжкості і досягав максимальних значень у вагітних з ожирінням II-III

ступеня в порівнянні з контролем (при ожирінні I ступеня – на 34,9 %, при ожирінні II ступеня – на 48,8 %, при ожирінні III ступеня – на 57,0 %; ($p < 0,05$)) (табл. 5.3). Паралелізм змін інтегральних гематологічних індексів і вмісту вчСРП в крові обґрунтовує діагностичну цінність інтегральних гематологічних індексів – ІЛШОЕ, ІСЛЕ як об'єктивних критеріїв розвитку системного запалення у вагітних з ожирінням II та III ступеня, а також переконує в тому, що тяжкі форми ожиріння послаблюють неспецифічний імунний захист вагітних жінок.

Таблиця 5.3

Інтегральні гематологічні індекси і рівень вчСРБ в сироватці крові у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n=45)	Ожиріння		
		I ступеня (n=69)	II ступеня (n=24)	III ступеня (n=24)
ЛП	2,52±0,11	2,45 ± 0,12	2,81 ± 0,14	2,10 ± 0,12*
ІРО	123,7±10,7	135,6±11,4	127,8 ± 9,87	162,0 ± 10,0*
ІРВН	11,4 1±14	12,0±1,94	13,7 ± 2,01	6,93 ± 1,75*
ЯІ	0,15± 0,02	0,15±0,03	0,16 ± 0,04	0,21 ± 0,02*
ІСЛЕ	20,4 ±2,41	19,1± ,95	14,6±1,91*	11,7 ± 2,38*
ІЛШОЕ	1,70 ± 0,07	2,29±0,05*	2,90 ±0,04*	2,67 ± 0,09*
вчСРП, мг/л	8,54±0,94 (n=29)	11,52±1,63* (n=69)	12,71±2,07* (n=35)	13,41±3,34* (n=9)

Примітка: * - вірогідні відмінності між групами вагітних жінок з ожирінням і контрольної групою ($p \leq 0,05$); n – кількість спостережень.

Таким чином, використання інтегральних гематологічних індексів у вагітних з ожирінням є інформативним методом оцінки системної запальної відповіді з уповільненим перебігом.

Висновки:

1. Зміни інтегральних гематологічних індексів у вагітних жінок з ожирінням, при II і III ступеня, відображають розвиток запального процесу низької градації, наявність ендогенної інтоксикації, а також послаблення неспецифічної резистентності організму.

2. Застосування інтегральних гематологічних індексів може значно розширити діагностичні та прогностичні можливості оцінки неспецифічного імунного захисту вагітних жінок з ожирінням.

3. Комплексна оцінка гематологічних інтегральних індексів у вагітних жінок з ожирінням є більш інформативною, ніж вивчення гемограми, і дозволяє контролювати розвиток запального процесу низької градації у вагітних жінок.

5.3 Окиснювальна модифікація протеїнів у вагітних з ожирінням

Універсальним механізмом клітинних ушкоджень є активація процесів вільнорадикального окислення. Доведено, що мішенями для патогенного впливу активних форм кисню є не тільки ліпіди, зокрема фосфоліпіди, але й білкові молекули [210]. Процес окислення протеїнів у тканинах є важливим фактором оновлення клітинних структур в організмі. Але надмірна деградація протеїнів пов'язана з втратою їх біологічної активності [211]. Окислювальна модифікація протеїнів відіграє провідну роль у деструкції клітинних мембран і є раннім індикатором окиснювального стресу [210].

За нашими даними, в групі вагітних з ожирінням середній показник ОМП в сироватці крові достовірно перевищував на 35,8% відповідне значення контрольної групи жінок ($5,99 \pm 0,34$ ОД/мл проти $4,41 \pm 0,19$ ОД/мл; $p < 0,001$) (рис. 5.3).

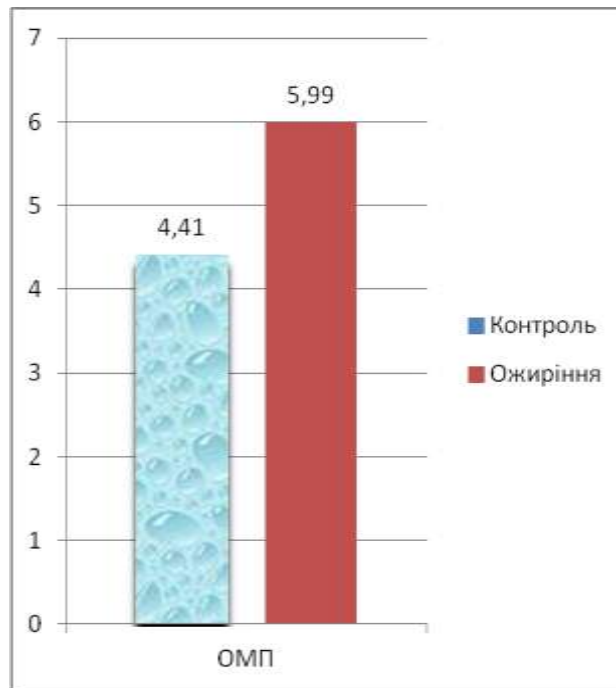


Рис. 5.3 Окислювальна модифікація протеїнів у вагітних з надмірною масою тіла та ожирінням

Отримані нами кількісні показники ОМП узгоджуються з результатами досліджень інших авторів [439].

Необхідно підкреслити позитивний кореляційний зв'язок підвищеного рівня ОМП з розвитком плацентарної дисфункції у вагітних з ожирінням ($r=0,62$; $p<0,05$).

Отже, у вагітних з ожирінням підсилюються процеси пероксидації білків, наслідком чого є зміна конформації білкових молекул, в тому числі інтегральних білків клітинних мембран. Можливо, саме даний механізм ушкодження клітин при ожирінні є відповідальним за розвиток інсулінорезистентності та плацентарної дисфункції.

У вагітних жінок з ожирінням підвищена інтенсивність окиснювальної модифікації протеїнів – ранньої ознаки окислювального стресу, що є передумовою для розвитку ендотеліальної дисфункції.

5.4 Високочутливий С-реактивний протеїн як критерій системного запалення у вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла в ранні та пізні терміни гестації

Цитокіни – первинні медіатори запалення забезпечують зв'язок між макрофагами та гепатоцитами, які під їх впливом посилюють синтез гострофазних білків – вторинних медіаторів запалення. Маркером локальних і системних запальних змін в тканинах є високочутливий С-реактивний протеїн, який відрізняється високою діагностичною цінністю. Про тісний зв'язок маси жирової тканини зі ступенем вираженості запалення може свідчити характер змін рівня вчСРП у вагітних з різним ступенем ожиріння в ранні терміни гестації: при ожирінні I ступеня даний показник достовірно збільшився на 38,2% ($p < 0,05$), а при ожирінні II і III ступеня – на 78,1% і 77,5% відповідно ($p < 0,05$) та загалом у вагітних з ожирінням – на 52,6% ($p < 0,05$) порівняно з контролем (табл. 5.4). Зростання вмісту вчСРП у вагітних жінок з більш вираженим ступенем ожиріння відображає прогресування низькоінтенсивного запалення жирової тканини з більш вираженим депонуванням тригліцеридів. Доведено, що надмірне накопичення в адипоцитах великих ліпідних вакуолей створює несприятливі умови для гемоциркуляції в жировій тканині і підсилює апоптоз [471]. Варто зазначити, що в сферу впливу цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6) включаються ендотеліоцити, що може ініціювати розвиток ендотеліальної дисфункції.

ВчСРП у жінок контрольної групи корелює з вмістом тригліцеридів ($r = 0,669$, $p < 0,014$). У вагітних з ожирінням I ступеня вчСРП позитивно корелює з масою тіла ($r = 0,485$, $p < 0,0016$), а також з ТНФ- α ($r = 0,462$, $p < 0,023$), що відображає участь системного запалення в механізмі розвитку ожиріння в ранні терміни вагітності. В групі вагітних з ожирінням II ступеня спостерігається тісний зв'язок вчСРП з лептином ($r = 0,542$, $p < 0,0037$), що опосередковано відображає запальну реакцію жирової тканини.

Таблиця 5.4

**Вміст високочутливого СРП в сироватці крові у вагітних жінок
з ожирінням різного ступеня в ранні та пізні терміни гестації (M±m)**

Показники	Вагітні з ожирінням I ступеня	Вагітні з ожирінням II ступеня	Вагітні з ожирінням III ступеня	Загалом вагітні з ожирінням I-III ступеня	Контрольна група вагітних
ВчСРП в ранні терміни гестації, мг/л	10,75±0,65* (n=78)	13,86±0,95* (n=35)	13,81±1,84* (n=9)	11,87±0,53* (n=122)	7,78±0,92 (n=31)
ВчСРП в пізні терміни гестації, мг/л	11,52±1,63 (n=17)	12,71±2,07* (n=14)	13,41±3,34 (n=7)	12,31±1,19* (n=38)	8,54±0,94 (n=24)

Примітка: * - вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p < 0,05$.

В пізні терміни вагітності спостерігається підвищення вмісту вчСРП у вагітних з I ступенем ожиріння на 34,9% ($p > 0,05$), у жінок з ожирінням II ступеня на 48,8% ($p < 0,05$), у жінок з ожирінням III ступеня – на 58,5% ($p > 0,05$) та в загальній групі вагітних з ожирінням різного ступеня – на 44,1% ($p < 0,05$) порівняно з контрольним показником (табл. 5.4).

В третьому триместрі у жінок з ожирінням I ступеня вчСРП корелює з масою тіла в кінці вагітності ($r = 0,670$, $p < 0,05$), а також з коефіцієнтом де Рітца ($r = -0,530$, $p < 0,05$). Слід відзначити наявність кореляційного зв'язку ТНФ- α з АлАТ ($r = 0,670$, $p < 0,05$). Отже, зазначені кореляційні зв'язки та активація утворення окисномодифікованих протеїнів у вагітних жінок з ожирінням переконують у розвитку системного запалення.

У вагітних з ожирінням II ступеня простежується тісний зв'язок частоти пізнього гестозу з рівнем вчСРП ($r = 0,573$, $p < 0,05$), що відображає участь системного запалення у розвитку даного ускладнення вагітності.

Для оцінки взаємозв'язку між інсулінорезистентністю і концентрацією інсуліну в крові у вагітних з ожирінням з вмістом прозапальних цитокінів методом кореляційного аналізу виявлено найбільш тісний позитивний зв'язок між показниками НОМА-IR і вмістом ІЛ-1 β ($r=0,769$; $p=0,0001$) (рис. 5.4), ІЛ-6 ($r=0,563$; $p=0,0001$) (рис. 5.5); більш слабкий зв'язок з ТНФ- α ($r=0,287$; $p=0,001$). Аналогічна кореляційна залежність виявлена між рівнем інсуліну в крові і параметрами цитокінів: найбільший коефіцієнт кореляції, що свідчить про високий ступінь взаємозв'язку досліджуваних показників, спостерігався між рівнями інсуліну і ІЛ-1 β ($r=0,754$; $p=0,0001$), дещо менший – між вмістом інсуліну та ІЛ-6 ($r=0,558$; $p=0,0001$), а також – з ТНФ- α ($r=0,280$; $p=0,001$). На характер змін цитокінового профілю у вагітних з морбідним ожирінням III ступеня, ймовірно, впливає посилення апоптозу адипоцитів і розвиток адипоцитарної дисфункції.

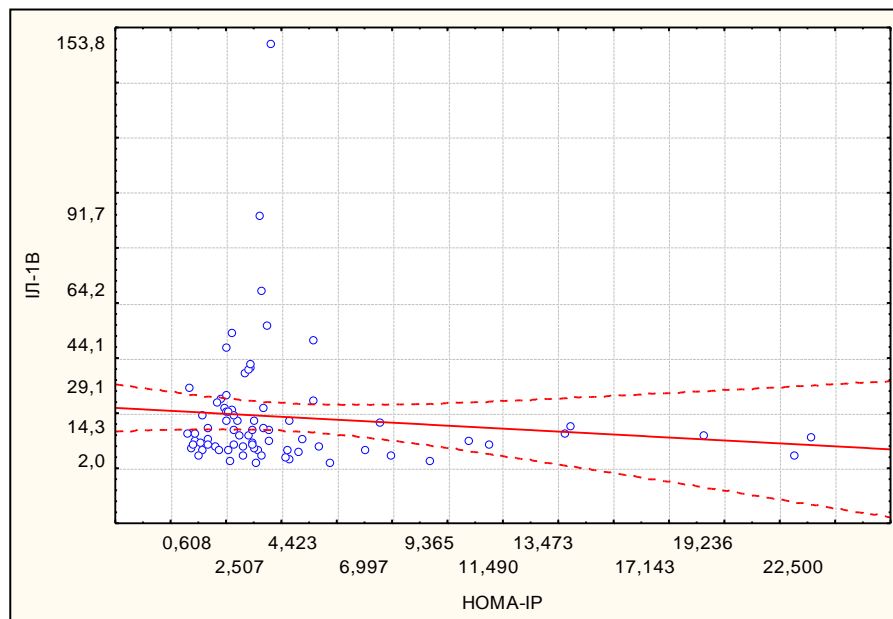


Рис. 5.4 Кореляційний зв'язок індекса інсулінорезистентності НОМА-IR з ІЛ-1 β у вагітних з ожирінням (загалом) в ранні терміни гестації

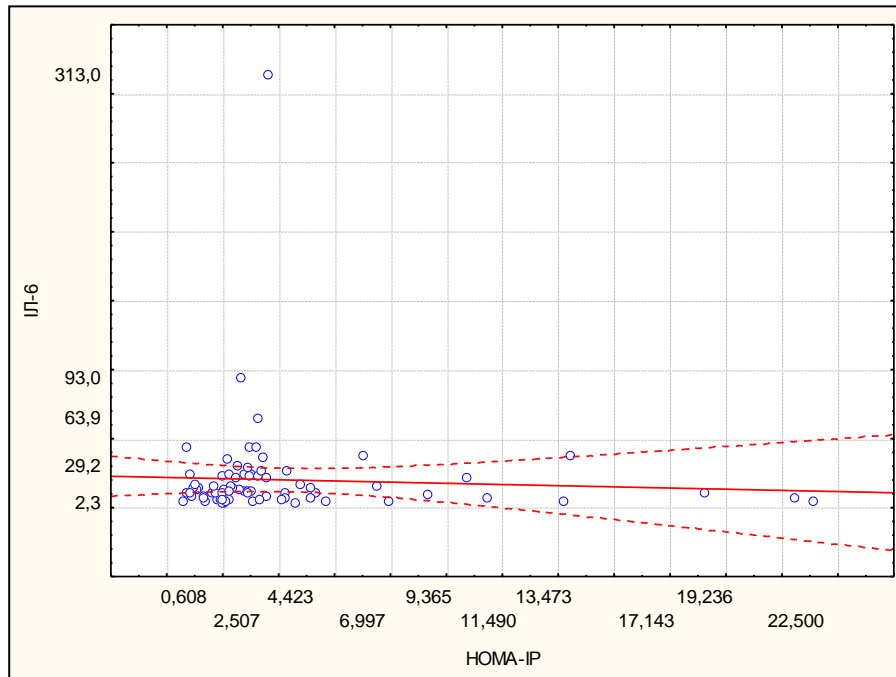


Рис. 5.5 Кореляційний зв'язок індекса інсулінорезистентності НОМА-ІР з ІЛ-6 у вагітних з ожирінням (загалом) в ранні терміни гестації

Отже, в механізмі прогресування інсулінорезистентності і розвитку компенсаторної гіперінсулінемії у вагітних з ожирінням важливу роль відіграє зростання продукції прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ТНФ- α , що підтверджує патогенетичний взаємозв'язок між інсулінорезистентністю і розвитком системного запалення, ініційованого надмірним накопиченням тригліцеридів в адипоцитах та їх макрофагальною інфільтрацією. Підвищення продукції прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 на фоні зниження рівня протизапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10 спостерігалось у жінок з ускладненим перебігом вагітності в ранні терміни, що дозволяло авторам прогнозувати загрозу переривання вагітності [488].

Порівнюючи зміни вмісту вчСРП в сироватці крові вагітних в ранні і пізні терміни гестації, можна констатувати однонаправлений характер їх змін в досліджуваних групах вагітних (табл. 5.4). Отримані дані відображають розвиток проявів запального процесу низької градації у вагітних з ожирінням протягом всього періоду гестації.

Таким чином, активація синтезу прозапальних цитокінів та вчСРП підтверджує патогенетичний зв'язок ожиріння у вагітних жінок з системним запаленням жирової тканини.

В розділі, присвяченому ролі системного запалення в патогенезі акушерських ускладнень у жінок з ожирінням різного ступеня, на підставі характеристики цитокінового профілю, інтегральних гематологічних індексів, активації окиснювальної модифікації протеїнів та підвищення вмісту вчСРП доведено, що вагітність у жінок з ожирінням супроводжується розвитком системного запалення низької градації. ОМП є інтегральним критерієм окислювального стресу. У відповідь на утворення аномальних білків при розвитку окислювального стресу реагує імунна система, що обумовлює роль ОМП в патогенезі системного запалення у вагітних з ожирінням. Це положення підтверджує тісний патогенетичний взаємозв'язок ОМП з плацентарною дисфункцією.

Висновки:

1. Вагітність у жінок з ожирінням в ранні і пізні терміни гестації асоціюється з розвитком низькоінтенсивного системного запалення, про що свідчать зміни рівня в крові прозапальних цитокінів – ТНФ- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та вчСРП.

2. Тісний взаємозв'язок прозапальних цитокінів в механізмі розвитку системного запалення визначає максимальне підвищення рівня ТНФ- α в крові вагітних при ожирінні I ступеня, а ІЛ-1 β та ІЛ-6 – при ожирінні I та II ступенів.

3. Зростання вмісту високочутливого С-реактивного протеїну в крові залежно від ступеня тяжкості ожиріння відображає прогресування низькоінтенсивного системного запалення у вагітних з підвищеним індексом маси тіла в ранні та пізні терміни гестації.

4. Позитивний кореляційний зв'язок між ступенем інсулінорезистентності, компенсаторною гіперінсулінемією і рівнем цитокінів, а також між вмістом вчСРП в крові з частотою пізнього гестозу ($r=0,573$,

$p < 0,05$) та ТНФ- α – з частотою артеріальні гіпертензії ($r=0,791$, $p < 0,05$) і захворюваннями сечовидільної системи ($r=0,791$, $p < 0,05$) обґрунтовують важливе патогенетичне значення системного запалення у патогенезі ожиріння у вагітних жінок.

Основні положення цього розділу висвітлені в таких працях:

1. Тарасенко К. В. Окислювальна модифікація протеїнів у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13, № 4 (52). – С. 182-184.
2. Тарасенко К. В. Експериментальне моделювання інсулінорезистентності / К. В. Тарасенко // Світ біології та медицини. – 2011. – № 4. – С. 142-144.
3. Тарасенко К. В. Патогенетичне значення прозапальних цитокінів у розвитку ускладнень вагітності у жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко, А. М. Громова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 2 (450). – С. 52-55.
4. Тарасенко К. В. Прогресування інсулінорезистентності у вагітних жінок за наявності ожиріння I та II ступенів тяжкості сполучається з надмірною продукцією лептину та С-реактивного білку / К. В. Тарасенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т.16, № 2 (62). – С. 229-231.
5. Тарасенко К. В. Урикемія у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Світ медицини та біології медицини. – 2013. – № 4 (42). – С. 49-50.
6. Тарасенко К. В. Патогенетичні механізми проатерогенних змін у вагітних з супутнім ожирінням / К. В. Тарасенко, Т. В. Мамонтова // Лікарська справа. – 2013. – № 8. – С. 37-43.
7. Тарасенко К. В. Вклад лептина в развитие инсулинорезистентности у беременных с ожирением / К. В. Тарасенко // Медицинские новости Грузии. – 2014. – № 3 (228). – С. 59-63.

8. Тарасенко К. В. Цитокиновый профиль у беременных женщин при ожирении разной степени / К. В. Тарасенко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 4 (34). – С. 59-63.
9. Тарасенко К. В. Механізми прогресування інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням / К. В. Тарасенко // Медична хімія. – 2014. – № 3 (60). – С. 42-45.
10. Тарасенко К. В. Характеристика интегральных гематологических индексов у беременных с сопутствующим ожирением различной степени / К. В. Тарасенко, М. М. Зелінка // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 6 (36). – С. 16-22.
11. Тарасенко К. В. Взаимосвязи инсулинорезистентности и гиперинсулинемии с маркерами системного воспаления у беременных женщин с ожирением различной степени / К. В. Тарасенко, Т. В. Мамонтова, Л. Э. Веснина // Охрана материнства и детства. – 2014. – № 2 (24). – С. 48-51.
12. Тарасенко К. В. Взаємозв'язок акушерської патології з метаболічними порушеннями у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Т. 1 (122), вип. 3. – С. 210-213.
13. Тарасенко К. В. Значення ліпідних маркерів в оцінці інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням різного ступеня / К. В. Тарасенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Т. 2 (123), вип. 3. – С. 227-230.
14. Тарасенко К. В. Особливості обміну ліпідів у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2008. – С. 165-167.
15. Тарасенко К. В. Рівні прозапальних цитокінів у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2009. – С. 603-606.

- 16.Тарасенко К. В. Патогенетична роль дисфункції ендотелію у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2010. – С. 322-326.
- 17.Тарасенко К. В. ТНФ- α пусковий механізм інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Поліграф плюс, 2012. – С. 397-400.
- 18.Пат. 95357 Україна, МПК А61В 5/145 (2006.01). Спосіб діагностики системного запалення з уповільненим перебігом та ендогенної інтоксикації у вагітних жінок з ожирінням / Тарасенко К. В., Зелінка М. М. ; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія». – № и 2014 06355 ; заявл. 10.06.2014 ; опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24. – 4 с.

РОЗДІЛ 6

ФЕТОПЛАЦЕНТАРНИЙ КОМПЛЕКС У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ: МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ, АКТИВНІСТЬ NO- СИНТАЗ ТА ЇХ РОЛЬ У ПОРУШЕННІ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ

Ожиріння як хронічна метаболічно-ендокринна форма патології супроводжується змінами в репродуктивній системі та центральному органі системи «мати-плацента-плід» – в плаценті. Для характеристики змін плаценти у вагітних з ожирінням проведені морфологічні та гістохімічні дослідження 10 плацент жінок з фізіологічним перебігом вагітності у співставленні зі змінами в плацентах у 10 жінок з ожирінням II ступеня.

6.1 Морфофункціональні особливості плацент жінок з фізіологічною масою тіла

При макроскопічному вивченні плацент жінок з фізіологічною масою тіла виявлено, що середня маса плацент склала $454,0 \pm 20,4 \times 10^{-3}$ кг, обсяг плацент дорівнював $436,9 \pm 12,3 \times 10^{-4}$ м³. Середній діаметр плаценти становив $18,1 \pm 1,9 \times 10^{-2}$ м. Локалізація плаценти в верхніх відділах матки зустрічалася частіше, що сприяло збільшенню її параметрів в порівнянні з нижнім розташуванням. Макроскопічна картина плацент жінок з фізіологічним перебігом вагітності відзначалась відсутністю видимих дефектів материнської поверхні, вираженою дольчатістю. Оболонки плаценти блискучі рожевого кольору. Плодова поверхня гладка, блискуча. У 8 з 10 вивчених нами випадків спостерігався магістральний тип розгалуження судин, а в двох випадках – змішаний. Прикріплення пупкового канатика в 1 випадку було центральним і в 9 випадках – парацентральною.

Мікроскопічне дослідження епітелію амніотичної оболонки виявило його чіткі межі, слабо виражену базofilію цитоплазми клітин, що містять ядра з еухроматином, останні розташовувалися переважно на базальній мембрані, яка

була PAS-позитивною. Хоріальна пластинка представлена ніжними пучками колагенових волокон, які при дослідженні препаратів, забарвлених за Маллорі, мають слабо-синюватий колір. В деяких випадках виявляється помірне розширення амніохоріального проміжку, що обумовлено набряком. Інтервілезний простір містить поодинокі еритроцити. Наявність фібриноїду в міжворсинчатому просторі різних відділів плаценти і повнокрів'я ворсин обумовлює нерівномірний об'єм судинного русла, співвідношення різних судин і його відповідні органометричні параметри.

Ворсинчасте дерево представлено опорними ворсинами I, II, III порядку. Ворсинчастий хоріон представлений великими стовбуровими ворсинами з центрально розташованими судинами і сполучно-тканинною строюю, у вигляді червонуватих волокон, при дослідженні препаратів забарвлених за ван Гізоном. В деяких ворсинах навколо судин зустрічаються колагенові волокна, які ідентифікуються за Маллорі в синій колір. Нерідко в ворсинах виявлялися фіброцити. Результати визначення питомих обсягів в даній групі, представлені в таблиці 6.1, показують, що у жінок з фізіологічною масою тіла майже 40% складають термінальні ворсини та по 10 % – стовбурові та проміжні ворсини.

Таблиця 6.1

Відносні обсяги основних компонентів плаценти жінок з ожирінням і з фізіологічною масою тіла (%)

Тип ворсин	Плаценти жінок з фізіологічною масою тіла (n=10)	Плаценти жінок з ожирінням (n=10)
Міжворсинчатий простір, %	40,79	34,56
Стовбурові ворсини, %	9,05	16,89
Проміжні ворсини, %	10,55	17,20
Термінальні ворсини, %	39,99	31,04

Базальні мембрани хоріального епітелію стовбурових ворсин і судин виявляли PAS-позитивну реакцію. Епітелій великих ворсин проміжного або термінального типу найчастіше одношаровий, в більшій частині покритий фібриноїдом. Строма нечисленних термінальних ворсин, «замурована» в фібриноїд, склерозована. Ворсини були покриті синцитіотрофобластом з гіперхромними ядрами і цитоплазмою, яка мала нерідко PAS-позитивні включення. Під останнім розташовувалися великі клітини цитотрофобласта з інтенсивно забарвленим ексцентрично розташованим ядром.

Зрілі проміжні ворсини (ворсини II порядку) розташовувалися компактно і були витягнутої овальної або ж круглої форми (рис. 6.1).

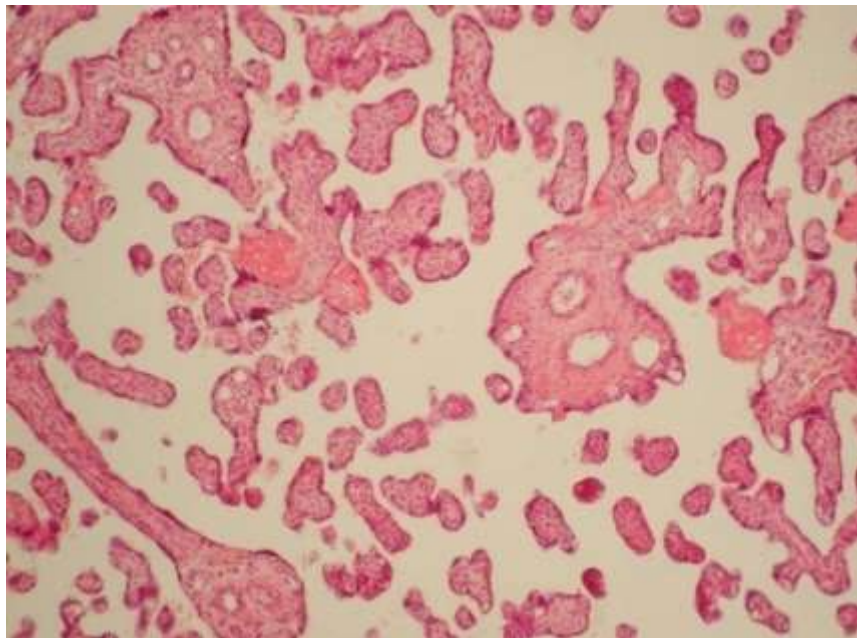


Рис. 6.1 Мікрофотографія фрагментів плаценти з зрілими проміжними ворсинами (ворсини II порядку, вказано стрілкою 1), термінальні ворсини (вказано стрілкою 2) у жінок з фізіологічною масою тіла. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$

Проліферативні процеси в епітелії характеризуються наявністю синцитіальних вузликів, які представлені скупченням ядер.

Ворсини III порядку мають невеликий розмір з щільною склерозованою строною, яка представлена потовщеними колагеновими волокнами,

забарвленими за Маллорі в синій і за ван Гізоном в червоний колір. У дрібних ворсинах виявляються фіброцити і фібробласти з наявністю колагену, який забарвлюється в ніжно-синюватий колір за Маллорі і червонуватий за ван Гізоном. Розміри ворсин в даній групі відображає таблиця 6.2. В досліджуваних плацентах виявляються ворсинки з пухкою, сітчастою стромою і центрально розташованими судинами. Переважає одношаровий епітелій і поодинокі клітини Кащенко-Гофбауера (ККГ), які характеризуються овальною формою, круглими ядрами і наявністю гранул в цитоплазмі. ККГ виявляються переважно в проміжних ворсинах. При цьому дифузний розподіл ККГ (поодинокі клітини) спостерігався в 6 випадках, проміжний варіант їх розподілу – в 3 випадках і осередкове скупчення декількох клітин – в 1 випадку.

Таблиця 6.2

**Розміри ворсин плацент жінок з ожирінням і з фізіологічною масою тіла
(M±m)**

Тип ворсин	Плаценти жінок з фізіологічною масою тіла (n=10)	Плаценти жінок з ожирінням (n=10)
Стовбурові ворсини, $\times 10^{-6}$ м	197,9±4,3	216,0±4,7*
Проміжні ворсини, $\times 10^{-6}$ м	111,5±3,1	124,4±2,3*
Термінальні ворсини, $\times 10^{-6}$ м	59,5±2,7	56,9±1,3

Примітка: * - достовірні відмінності між показниками жінок з фізіологічною масою та ожирінням ($p < 0,05$).

Базальна пластинка представлена крупними поліморфними децидуальними клітинами, елементами цитотрофобласту з еозинофільною цитоплазмою і пухирчастим ядром. Клітини цитотрофобласта з гіперхромними поліморфними ядрами, цитоплазма з наявністю базофілії, дрібних PAS-позитивних включень.

Основна речовина децидуальної тканини характеризується помірно позитивним забарвленням при проведенні PAS-реакції.

Ділянка з міжворсинчатим простором представлена дрібними трофобластичними клітинами. У місці контакту трофобласта з децидуальною тканиною виявляється зона коагуляційного некрозу (шар Нітабуха), яка представлена рожевими еозинофільними масами. Базальна пластинка відмежована від міжворсинчатого простору шаром фібриноїду (шар Рора). Судинне русло плацент жінок контрольної групи рівномірного кровонаповнення. Судини переважно тонкостінні. Судини з потовщеними стінками поодинокі.

При проведенні пероксидазної реакції з моноклональними антитілами (мкАТ) до ендотеліальної NO-синтази в даній групі позитивне фарбування спостерігалось переважно в судинних структурах ендотеліальних клітин, які мали інтенсивне забарвлення, що надавало йому лінійний вигляд. Одночасно, часто спостерігалася наявність незначно позитивно забарвлених структур в периваскулярному просторі із зменшенням ступеня інтенсивності проявів імуногістохімічної реакції в міру віддалення від судини (рис. 6.2).

Проведення цитофотометрії вказує, що показники експресії ендотеліальної NO-синтази в стінці судин на рівні $0,82 \pm 0,11$ ум.од., в периваскулярному просторі – $0,51 \pm 0,07$ ум.од.

Результати пероксидазної реакції з індуцибельною NO-синтазою в даній групі слабо виражені з незначним нерівномірним фарбуванням (рис. 6.3).

Місцями результати виявлення індуцибельної NO-синтази були негативні. Цитофотометричне дослідження показало інтенсивність реакції на iNOS, що становило $0,22 \pm 0,06$ ум.од.

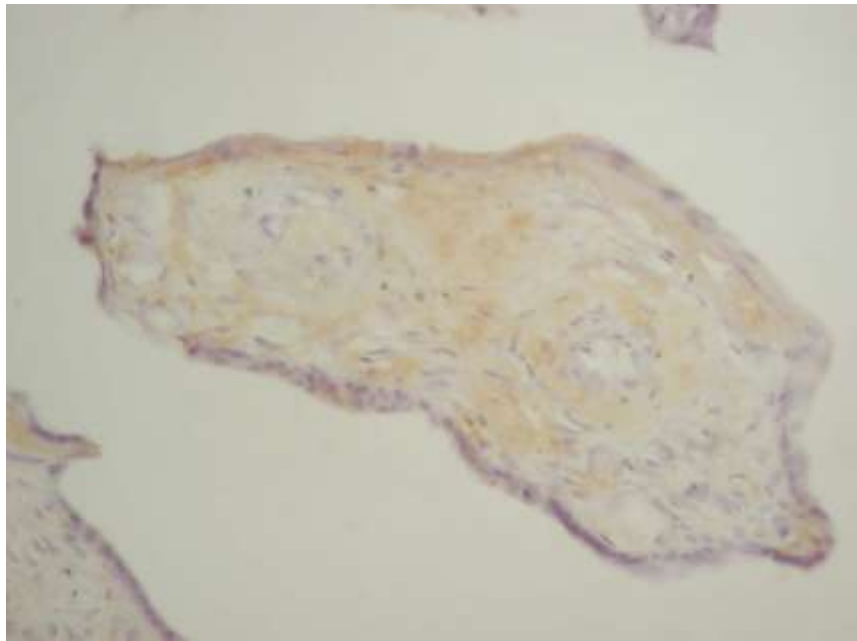


Рис. 6.2 Мікрофотографія фрагментів помірної експресії ендотеліальної фракції NO-синтази (eNOS) у проміжній ворсині хоріона (вказано стрілкою) у жінок з фізіологічною масою тіла. Імуногістохімічний метод з мкАТ до eNOS. Забарвлення ядер гематоксиліном, продукт реакції коричневого кольору. Збільшення $\times 400$

Таким чином, строма ворсин займає провідне положення, що свідчить про щільність розташування ворсин. Значним є обсяг судин в плаценті. Кальцинатів і інфарктів мало, що є основною ознакою доношеної вагітності. Органометричні показники плаценти відповідають терміну гестації. Виявлено високий рівень експресії ендотеліальної NO-синтази у порівнянні з рівнем експресії індукцйбельної NO-синтази в ендотелії кровоносних судин плаценти.

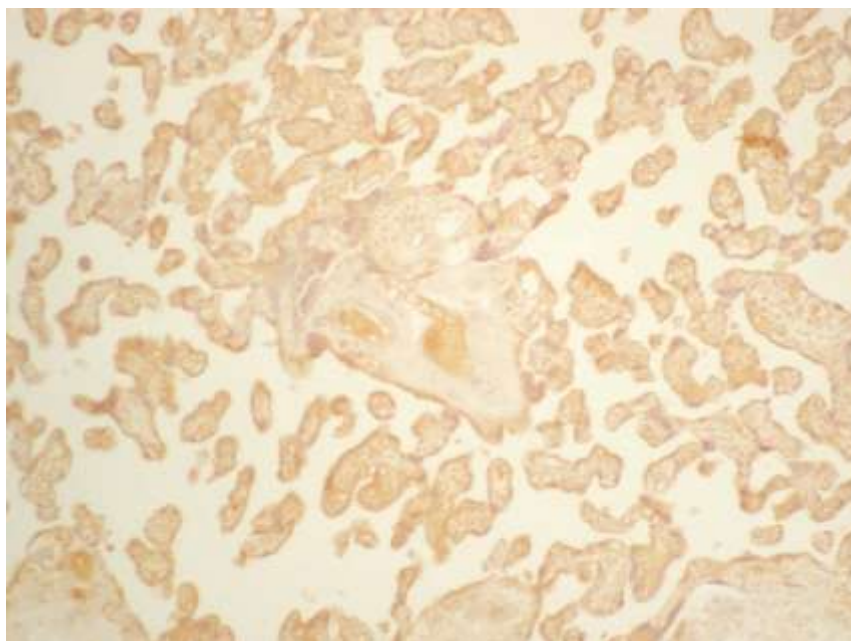


Рис. 6.3 Мікрофотографія слабо вираженої експресії індукцибельної фракції NO-синтази (iNOS) у проміжній ворсині хоріона (вказано стрілкою) у жінок з фізіологічною масою тіла. Імуногістохімічний метод з мкАТ до eNOS. Забарвлення ядер гематоксилином, продукт реакції коричневого кольору. Збільшення $\times 100$

Гіперплазія ворсин, судин і слабка проліферація трофобластичного епітелію свідчать про достатній їх розвиток в кінцевому терміні вагітності і про збереження компенсаторно-приспосувальних реакцій плаценти.

Наявність фібриноїду в міжворсинчатому просторі, набряк строми ворсин, склероз і фібриноїдні зміни розцінювалися нами як прояв дистрофічних процесів при вагітності з фізіологічним перебігом.

Аналіз отриманих морфологічних даних необхідний для подальшого вивчення змін плаценти у жінок при ожирінні.

6.2 Морфофункціональні особливості плацент жінок з ожирінням

Нами проведено морфологічне дослідження 10 плацент жінок з ожирінням у порівнянні з плацентами жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Маса плаценти в середньому склала $532,1 \pm 23,1 \times 10^{-3}$ кг. Об'єм плаценти дорівнював $486,2 \pm 13,4 \times 10^{-4}$ м³. Середній діаметр плаценти становив $18,8 \pm 2,1 \times 10^{-2}$ м. Локалізація плаценти в верхніх відділах матки зустрічалася частіше, що сприяло збільшенню її параметрів у порівнянні з нижнім розташуванням.

Як і при фізіологічному перебігу вагітності, оболонки плаценти блискучі, рожевого кольору. Видимих дефектів при огляді материнської поверхні не виявлено. Часточки посліду виражені добре. Плодова поверхня гладка, блискуча. В трьох зразках плацент виявлено магістральний тип розгалуження судин, а в 7 – змішаний. Прикріплення пупкового канатика у 8 випадках було парацентральне, а в 2 випадках – центральне. У частині плацент виявлялися білі інфаркти, які локалізувалися в крайових зонах ближче до материнської поверхні. Останні були чітко окреслені, неправильної форми, щільної консистенції. Розміри інфарктів коливалися від 0,5-0,7 до $1,8 \times 2,0 \times 10^{-2}$ м.

При мікроскопічному дослідженні в амніохоріальному просторі виявляється помірно виражений набряк, відзначається базофілія цитоплазми клітин амніотичного епітелію (рис. 6.4); їх ядра овальної форми містять гетерохроматин і зміщені до базальної PAS-позитивної мембрани з наявністю в ній ділянок потовщень. В кожному випадку виявляються дистрофічні зміни цитоплазми епітеліальних клітин з появою в ній ознак вакуолізації, а також ознак некрозу у вигляді пікнозу, рексиса і лізису ядер.

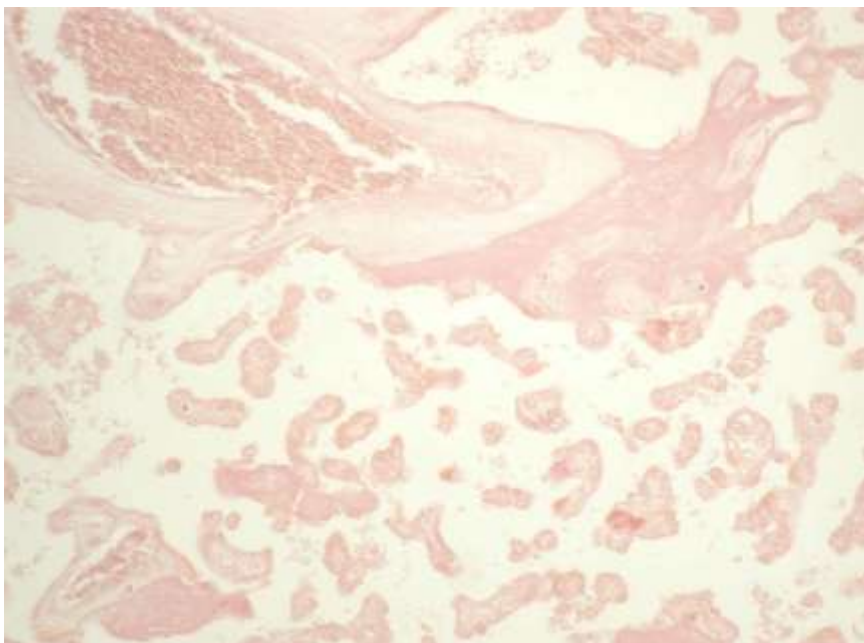


Рис. 6.4 Мікрофотографія морфологічних змін у фрагментах плаценти з скупченням еритроцитів (вказано цифрою 1), наявністю крововиливів (вказано цифрою 2), накопиченням фібриноїду (вказано цифрою 3), дрібні термінальні ворсини (вказано цифрою 4) у жінок з ожирінням. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$

Хоріальна пластинка містить пучки колагенових волокон, забарвлених за Маллорі в синій колір (рис. 6.5 і 6.6). Між колагеновими волокнами хоріальної пластинки розташовуються гістіоцити, фібробласти і фіброцити. Хоріальна пластинка відокремлена від міжворсинчатого простору шаром цитотрофобласту. В хоріальній і базальній платинці виявляються накопичення кальцію у вигляді пластинчастого матеріалу фіолетового кольору.

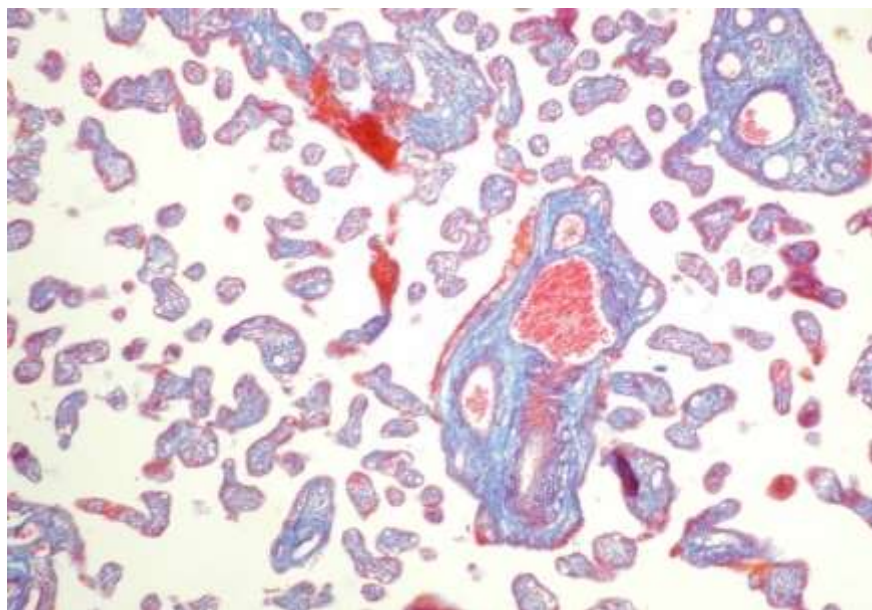


Рис. 6.5 Мікрофотографія фрагментів плаценти з пучками колагенових волокон хоріальної пластинки (вказано стрілкою) у жінок з ожирінням. Забарвлення за методом Маллорі. Збільшення $\times 100$

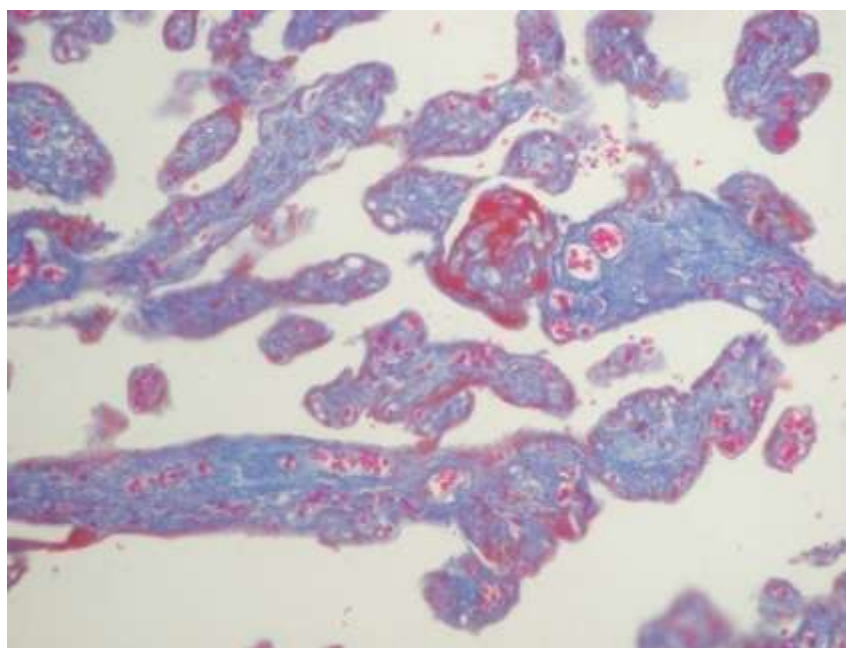


Рис. 6.6 Мікрофотографія фрагментів плаценти з вираженими склеротичними процесами в ворсинах хоріона (вказано стрілкою) у жінок з ожирінням. Забарвлення за методом Маллорі. Збільшення $\times 200$

Проведене морфометричне дослідження вказує на зміну розмірів ворсин в бік збільшення стовбурових і проміжних ворсин та зменшення термінальних ворсин (табл. 6.2).

Також відзначається збільшення клітин Кащенко-Гофбауера, які в даній групі характеризуються більш вираженою PAS-реакцією, що може свідчити про підвищення їх функціональної активності. При цьому дифузний розподіл ККГ (поодинокі клітини) спостерігали в 2 випадках, проміжний варіант їх розподілу – в 2 випадках і локальне накопичення декількох клітин – в 6 випадках ($p < 0,02$) (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

**Розподіл клітин Кащенко-Гофбауера в плаценті
досліджуваних груп жінок**

Групи досліджень	Розподіл клітин (абс., %)		
	Дифузний	Проміжний	Осередковий
Плаценти жінок з фізіологічною масою тіла (контроль) (n=10)	6 (60,0±15,5)	3 (30,0±14,5)	1 (10,0±9,5)
Плаценти жінок з ожирінням (n=10)	2 (20,0±12,6)*	2 (20,0±12,6)	6 (60,0±15,5)*

Примітка: * - достовірні відмінності між показниками контрольної і дослідної груп жінок з ожирінням ($p < 0,05$)

Хоріальна пластинка відокремлена від міжворсинчатого простору шаром цитотрофобласту. В децидуальних клітинах виявлялися виражені дистрофічні зміни у вигляді вакуолізації цитоплазми, а також між клітинними елементами ніжні сполучнотканинні волокна, забарвлені пікрофуксином за ван Гізоном в червоний колір (рис. 6.7).

Смужка фібриноїду містить комплекси склерозованих ворсин, які нерідко позбавлені епітелію. Строма таких ворсин забарвлюється пікрофуксином в червоний колір і містить PAS-позитивні речовини.

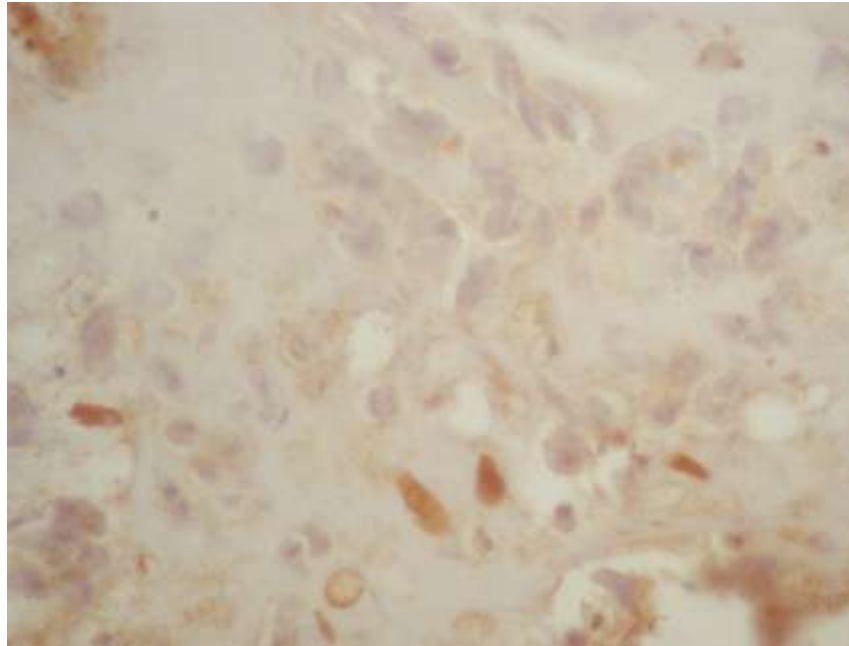


Рис. 6.7 Мікрофотографія експресії індукцибельної фракції NO-синтази (iNOS) у ворсинах хоріона (вказано стрілкою) у жінок з ожирінням. Імуногістохімічний метод з мкАТ до iNOS. Забарвлення ядер гематоксиліном, продукт реакції коричневого кольору. Збільшення $\times 400$

Зустрічаються цитотрофобластичні проліферати з поліморфних клітин з базофільною цитоплазмою і одним або декількома ядрами. В стромі проміжних ворсин виявляються виражені склеротичні зміни в порівнянні з контрольною групою.

Епітелій стовбурових ворсин однорядний, дуже рідко дворядний з наявністю під синцитієм цитотрофобластичних клітин Лангерганса. Синцитіотрофобласт різної величини, в багатьох ворсинах потоншений, із збільшенням ворсинчатого цитотрофобласту, іноді не визначається. Цитоплазма останнього характеризується піронінофілією з PAS-позитивними включеннями в цитоплазмі. Ядра потовщені, орієнтовані паралельно базальній PAS-позитивній мембрані. Остання – нерівномірної товщини. Стромальні канали звужені. Інтерстицій ворсин містить молоді фібробласти з великим ядром і вузькою цитоплазмою. У досліджуваних плацентах термінальні ворсини нечисленні.

Морфометричне дослідження співвідношення компонентів плацент групи жінок з ожирінням представлено в таблиці 6.1.

У даній групі переважно виявляються проміжні ворсини великого і середнього калібру з наявністю бічних гілок. В їх стромі – тонкі колагенові волокна. Навколо розвиненої капілярної сітки виявляються перикапілярні колагенові волокна. Ворсини містять досить великі артерії і капіляри.

Проліферативні процеси в епітелії характеризуються утворенням синцитіальних вузликів, які були представлені скупченням ядер. В окремих ворсинах синцитіотрофобласт слабо проліферує з утворенням "вузликів", в яких виявляється велика кількість ядер.

Поряд з вище описаним, виявляються плаценти, де ворсинчасте дерево було представлено проміжними ворсинами I, II, III порядку, від яких відходять невпорядковано розгалуджені дрібні ворсини (рис. 6.8). При цьому переважає виражене хаотичне розташування ворсин. Їх строма характеризується явищами фіброзу і склерозу. Основними клітинними елементами ворсин є молоді, частково незрілі фібробласти.

В цілому, судинне русло плацент жінок з ожирінням відзначається нерівномірним кровонаповненням. На тлі запустілих судин присутні і різко розширені заповнені кров'ю. Виявляються судини з потовщеними стінками.

Відзначається наявність дрібних тромбів в просвіті таких судин. Крім цього, мікротромби локалізуються в посткапілярах і венулах. Ендотеліоцити частіше сплюснені, з ознаками десквамації. Процеси новоутворення судин не виражені. В периваскулярному просторі наявні виражені склеротичні процеси.

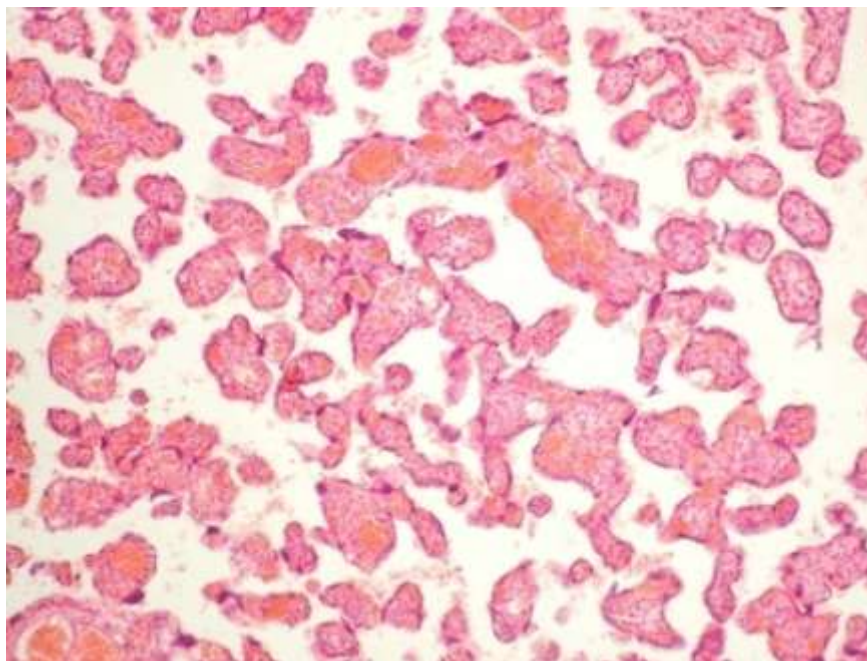


Рис. 6.8 Мікрофотографія фрагментів плаценти з невпорядковано-розгалудженими дрібними ворсинами з хаотичним їх розташуванням (вказано стрілкою) у жінок з ожирінням. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$

6.3 Активність NO-синтаз та зв'язок з порушенням функції ендотелію судин плацент у жінок з ожирінням

При проведенні пероксидазної реакції з мкАТ до ендотеліальної NO-синтази в даній групі спостерігається картина різкого зниження забарвлення зони ендотелію на тлі зростання інтенсивності в периваскулярному просторі. Зустрічаються ділянки тканини зі слабо позитивним фарбуванням навіть за відсутності прилеглих судин. Ендотелій при цьому забарвлюється незначно (інтенсивніше, ніж оточуюча тканина, але чіткого, практично лінійного коричневатого забарвлення не спостерігається).

Активацію ендотеліальної ізоформи оксиду азота в периваскулярному просторі відображає рисунок 6.9.

Кількісні показники активності ендотеліальної NO-синтази в стінці судин та периваскулярному просторі представлені в таблиці 6.4.

Результати пероксидазної реакції з індукцибельною ізоформою NO-синтази в даній групі виявили виражене забарвлення з наявністю зон більшої і меншої інтенсивності (рис. 6.10), закономірність розподілу яких виявити тільки на препаратах з індукцибельною NO-синтазою не вдається.

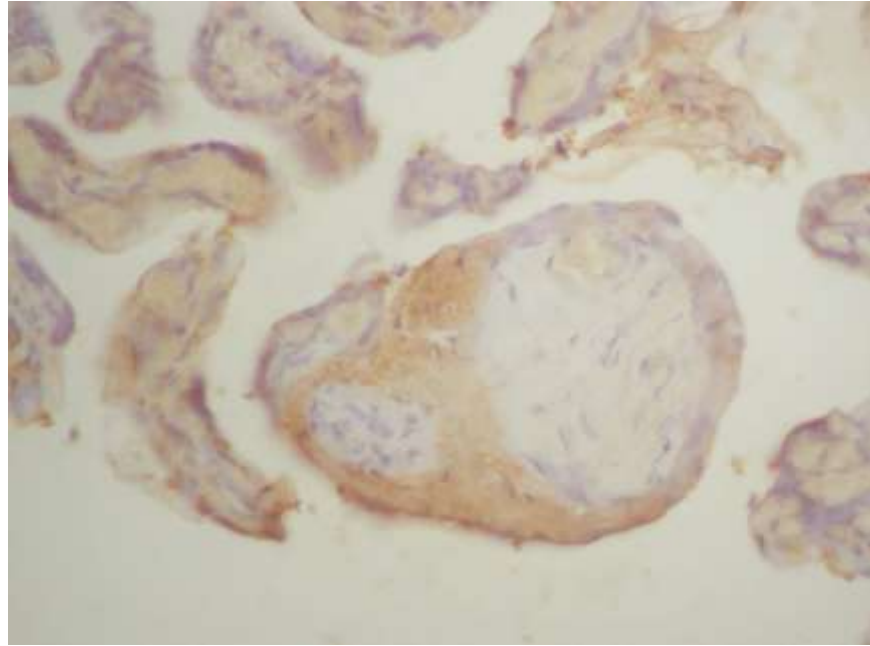


Рис. 6.9 Мікрофотографія експресії ендотеліальної фракції NO-синтази (eNOS) в периваскулярному просторі (вказано стрілкою) у жінок з ожирінням. Імуногістохімічний метод з мкАТ до eNOS. Забарвлення ядер гематоксилином, продукт реакції коричневого кольору. Збільшення $\times 400$

Отже, у жінок з ожирінням у плаценті спостерігається порушення функції ендотелію, яке характеризується зниженням активності ендотеліальної NO-синтази в 2,2 рази в стінці судин з одночасною її активацією в периваскулярному просторі в 1,4 рази. При цьому в ворсинах хоріону активність індукцибельної NO-синтази збільшилась в 2,6 рази.

Таблиця 6.4

Активність NO-синтази в судинній стінці і периваскулярному просторі плаценти у жінок з ожирінням (M±m)

Групи досліджень	Ендотеліальна NO-синтаза в стінці судин (ум.од.)	Ендотеліальна NO-синтаза в периваскулярному просторі (ум.од.)	Індуцибельна NO-синтаза в стінці судин (ум.од.)
Плаценти жінок з нормальною масою тіла (I група)	0,82±0,11	0,51±0,07	0,22±0,06
Плаценти жінок з ожирінням (II група)	0,37±0,14*	0,69±0,09	0,58±0,15*

Примітка: * - достовірні відмінності між I та II групами (p<0,05)

Таким чином, описані зміни в плацентах слід характеризувати як варіант незрілих проміжних ворсин, а також варіант хаотично склерозованих ворсин. В описаних нами плацентах при ожирінні персистенція проміжних ворсин є компенсаторною реакцією для реалізації гемодинамічного ефекту без компенсації матково-плацентарного кровотоку.

Відомо, що наявність зрілих фібробластів і фіброцитів свідчить про утворення та формування колагенових волокон, також вони є зрілими формами сполучнотканинної строми. Виявлені ознаки недостатності судинного русла ворсин потенціюють дозрівання останньої [489]. Збільшення кількості незрілих фібробластів, можливо, гальмує розвиток строми ворсин, і тим самим сприяє появі різних варіантів незрілості ворсин на тлі змін балансу гормонів під час вагітності у жінок даної групи.

Згідно нашим дослідженням, в групі вагітних з ожирінням в стінці судин плацентарної тканини співвідношення iNOS до eNOS було в 5,8 разів вищим у порівнянні з таким у контрольній групі, що є переконливим доказом розвитку ендотеліальної дисфункції плацент у жінок з ожирінням. Високий рівень

індуцибельної NO-синтази, експресію якої стимулюють цитокіни, обумовлює цитотоксичний ефект оксида азоту [490].

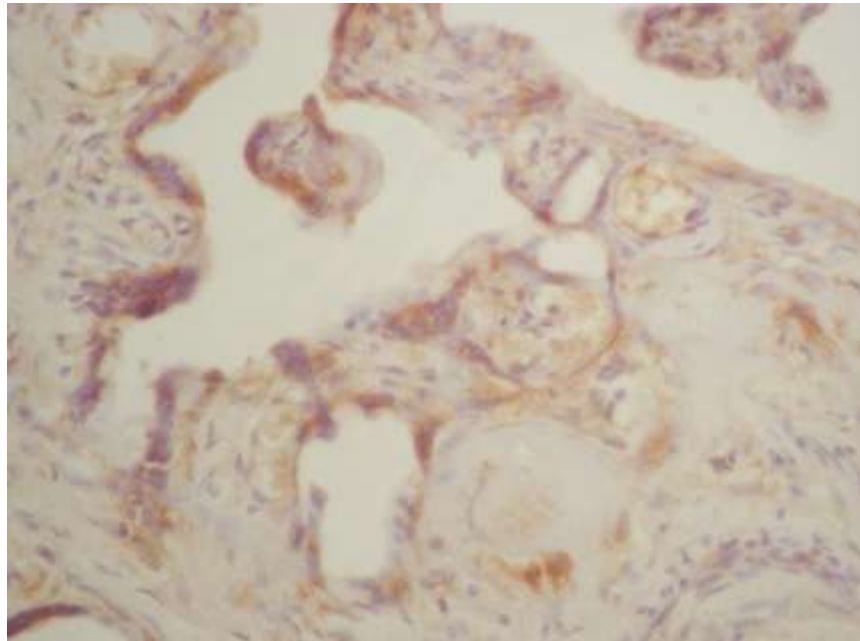


Рис. 6.10. Мікрофотографія нерівномірної експресії індуцибельної NO-синтази (iNOS) у ворсинах хоріона (вказано стрілкою) у жінок з ожирінням. Імуногістохімічний метод з мкАТ до iNOS. Забарвлення ядер гематоксиліном, продукт реакції коричневого кольору. Збільшення $\times 400$

Ушкодження ендотелію судин плаценти та гальмування активності eNOS може бути пов'язано, по-перше, з підвищеною проникністю ендотелію продуктами гідролізу триацилгліцеролів [491], по-друге, з надмірною продукцією прозапальних цитокінів внаслідок макрофагальної інфільтрації тканини. Індукована (макрофагальна) NOS опосередковано відображає реалізацію даного механізму з участю ушкодження ендотеліоцитів у жінок з ожирінням.

Отже, у вагітних з ожирінням фетоплацентарна система функціонує в несприятливих умовах, так як розвиток системного запалення порушує функцію ендотелію судин та його регуляторну роль у функції плаценти.

Отримані нами результати досліджень активності NO-синтаз в судинах плаценти узгоджуються з висновками інших авторів, згідно яким дисфункція плаценти характеризується достовірним зниженням продукції оксида азоту плацентарними макрофагами [492].

Висновок:

Таким чином, в сферу системного запалення у вагітних з ожирінням включаються тканини плаценти, патогенним наслідком якого є розвиток ендотеліальної дисфункції, порушення продукції вазодилатора оксида азоту внаслідок гальмування синтезу ендотеліальної NO-синтази та активації індукцибельної NO-синтази, ініційованої плацентарними макрофагами. Ендотеліальна дисфункція плаценти характеризується зміною співвідношення типів ворсин в плаценті: достовірним збільшенням стовбурових і проміжних ворсин та відносним зменшенням термінальних ворсин, а також наявністю десквамації ендотеліоцитів в судинах плаценти та збільшенням кількості децидуальних макрофагів. Порушення морфофункціонального стану плаценти є підґрунтям розвитку плацентарної дисфункції у вагітних з ожирінням.

Основні положення цього розділу висвітлені в таких працях:

1. Тарасенко К. В. Ендотеліальна дисфункція фетоплацентарного комплексу у жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Oxford Journal of Scientific Research. – 2015. – № 1 (9). – С. 840-846.
2. Тарасенко К. В. Обґрунтування метаболічної терапії акушерських ускладнень у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 68-78.
3. Марковский В. Д. Влияние материнского метаболического синдрома на состояние плаценты / В. Д. Марковский, К. В. Тарасенко, В. В. Гаргин // Медицина сьогодні і завтра. – 2015. – № 3, (68). – С. 25-29.

4. Тарасенко К. В. Порівняльна морфофункціональна характеристика плацент жінок з ожирінням та з фізіологічною масою тіла / К. В. Тарасенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Т. 2 (129), вип. 2. – С. 326-329.
5. Пат. 99840 Україна, МПК А61В 5/02 (2006.01). Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції шляхом визначення співвідношення індукцибельної та ендотеліальної NO-синтаз судинної стінки тканин плаценти у жінок з ожирінням / Тарасенко К. В. ; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія». – № u 2015 00119 ; заявл. 06.01.2015 ; опубл. 25.06.2015, Бюл. № 12. – 4 с.

РОЗДІЛ 7

АДАПТАЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ ОРГАНІЗМУ ВАГІТНИХ З ОЖИРІННЯМ РІЗНОГО СТУПЕНЯ

7.1 Метаболічні і клінічні прояви дезадаптації у вагітних з ожирінням

Ожиріння ускладнює перебіг вагітності і значно збільшує частоту акушерських ускладнень у порівнянні з жінками з фізіологічної масою тіла (Розділ 3). Захворюваність загалом є підсумком недостатності пристосування індивіда до зовнішнього середовища [493].

В літературі майже відсутні дані про особливості адаптаційних механізмів у вагітних з надмірною масою тіла. З метою оцінки адаптаційних можливостей вагітних з ожирінням та з фізіологічною масою тіла в ранні та пізні терміни гестації ми зіставляли провідні метаболічні зміни – інсулінорезистентність та гіпертригліцеридемію з частотою акушерських ускладнень.

У вагітних жінок з ожирінням I і II ступеня в першому триместрі показник інсулінорезистентності – індекс CARO достовірно зменшився і склав у середньому 54,1 % і 50,8 % відповідно від показника у вагітних з фізіологічною масою тіла (табл. 7.1), що характеризує обмежене проникнення в клітини джерела енергії – глюкози. Залежність стану вуглеводного обміну від ступеня ожиріння у вагітних відмічають інші автори [494]. Зменшення індексу CARO у вагітних з ожирінням відображає зниження надходження глюкози в тканини вже в ранні терміни вагітності в порівнянні з групою жінок з фізіологічною масою тіла. Поряд з підвищенням інсулінорезистентності компенсаторна гіперінсулінемія у вагітних з ожирінням I і II ступеня достовірно в 2,3 і в 2,1 рази перевищує відповідний показник контрольної групи жінок, що є наслідком більш вираженої активації ендокринної функції підшлункової залози у вагітних з ожирінням (табл. 7.1).

Отже, інсулінорезистентність у вагітних з ожирінням знижує своє пристосувальне значення і набуває патологічного характеру, починаючи з ранніх термінів гестації, що обумовлено гальмуванням чутливості клітин до інсуліну, яке обмежує енергетичне забезпечення тканин.

Таблиця 7.1

Метаболічні показники у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня і з фізіологічною масою тіла в першому та третьому триместрах (M±m)

Групи вагітних жінок		Інсулін, мкМО/мл	Глюкоза, ммоль/л	Індекс CARO	Тригліцерид и, ммоль/л
Ожиріння I ступеня	Перший триместр	22,14±2,64* (n=78)	4,14±0,06 (n=78)	0,33±0,03* (n=78)	1,62±0,09* (n=77)
	Третій триместр	21,99±5,45 (n=16)	4,32±0,10 (n=16)	0,32±0,04 (n=16)	2,14±0,23* (n=31)
Ожиріння II ступеня	Перший триместр	20,27±2,42* (n=35)	4,23±0,09 (n=35)	0,31±0,03* (n=35)	1,81±0,14* (n=35)
	Третій триместр	38,90±10,72* (n=13)	4,40±0,11 (n=13)	0,19±0,03* (n=13)	2,32±0,20* (n=22)
Ожиріння III ступеня	Перший триместр	20,93±7,41* (n=9)	4,12±0,19 (n=9)	0,32±0,06* (n=9)	1,49±0,10* (n=9)
	Третій триместр	28,20±6,05* (n=16)	4,67±0,26* (n=16)	0,31±0,07 (n=16)	2,23±0,14* (n=29)
Контрольна група	Перший триместр	9,43±1,28 (n=31)	4,12±0,09 (n=31)	0,61±0,06 (n=31)	1,16±0,11 (n=30)
	Третій триместр	13,97±2,02 (n=21)	4,19±0,07 (n=21)	0,43±0,05 (n=21)	1,39±0,09 (n=32)

Примітка: * - достовірні відмінності між відповідними показниками вагітних з ожирінням I, II ступеня та вагітних з фізіологічною масою тіла в першому та третьому триместрах відповідно (контрольна група) (p<0,05).

У ранні терміни вагітності у жінок з ожирінням I і II ступеня спостерігалось достовірне підвищення вмісту тригліцеридів в крові в 1,4 і в 1,6 рази відповідно, що характеризує посилення атерогенного потенціалу організму вагітних з надмірною масою тіла (табл. 7.1).

У третьому триместрі у вагітних з ожирінням I ступеня індекс CARO істотно не відрізнявся від відповідного показника інсулінорезистентності в ранні терміни вагітності, проте у жінок з ожирінням II ступеня спостерігалось достовірне зменшення індексу CARO, що відображає подальше прогресування інсулінорезистентності і відповідно зменшення надходження енергетических субстратів в тканини. Зокрема, надходження глюкози в клітини тканин вагітних з ожирінням II ступеня зменшилось до 61,3 % порівняно з раннім терміном гестації ($p < 0,05$) і до 44,2 % – в порівнянні з показником контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 7.1).

Варто зазначити, що в третьому триместрі у вагітних з фізіологічною масою тіла індекс CARO також знизився майже в 1,5 рази в порівнянні з першим триместром, проте в досліджувані терміни вагітності він перебував у межах норми. Ці дані добре узгоджуються з висновком інших авторів про те, що вагітність в третьому триместрі характеризується істотним зниженням біологічних ефектів інсуліну, яке пов'язують з підвищеною продукцією контрінсулярних гормонів в плаценті [495].

Отже, у вагітних з ожирінням II ступеня в третьому триместрі у зв'язку з прогресуванням патологічної інсулінорезистентності погіршуються умови енергетичного забезпечення клітин. Зростання рівня гіпертригліцеридемії в третьому триместрі в даній групі вагітних також може відігравати певну негативну роль, оскільки сприяє індукції інсулінорезистентності.

Враховуючи ендогенний характер гіпертригліцеридемії, можна припустити, що вона обумовлена зниженням активності ендотеліальної ліпопротеїнліпази, що пов'язано з розвитком дисфункції ендотелію.

Таким чином, у вагітних з ожирінням в третьому триместрі погіршуються умови надходження енергетических субстратів в тканини внаслідок

прогресування інсулінорезистентності та гіпертригліцеридемії, що залежить від ступеня ожиріння та в цілому відображає зниження адаптації вагітних з ожирінням.

Адаптаційні процеси у вагітних з ожирінням характеризують як метаболічні зміни, так і перебіг вагітності і пологів та характер і тяжкість акушерських ускладнень.

Приводимо характеристику ускладнень вагітності у жінок з ожирінням різного ступеня, що наведено в таблиці 7.2.

Таблиця 7.2

Характеристика ускладнень вагітності у жінок з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла ($M \pm m$)

Ускладнення вагітності	Вагітні з ожирінням I ступеня (n=149)	Вагітні з ожирінням II ступеня (n=73)	Вагітні з ожирінням III ступеня (n=46)	Вагітні з фізіологічною масою тіла (n=101)
Загроза раннього викидня, абс. ч., %	28 (18,8±3,2%)* p<0,05	19 (26,0±5,1%)* p<0,01	11 (23,9±6,3%)* p<0,05	9 (8,9±2,8%)
Загроза пізнього викидня, абс. ч., %	33 (22,1±3,4%) p>0,05	16 (21,9±3,6%) p>0,05	11 (23,9±6,3%) p>0,05	16 (15,8±4,8%)
Загроза передчасних пологів, абс. ч., %	34 (22,8±3,4%) p>0,05<0,1	14 (19,2±4,6%) p>0,05	11 (23,9±6,3%) p>0,05	14 (13,9±3,4%)
Плацентарна дисфункція, абс. ч., %	56 (37,6±4,0%)* p<0,001	39 (53,4±5,8%)* p<0,01	24 (52,2±7,4%)* p<0,02	30 (29,7±4,6%)
Пізнi гестози вагітних, абс. ч., %	37 (24,8±3,5%)* p<0,001	33 (45,2±5,8%)* p<0,001	23 (50,0±7,4%)* p<0,02	7 (6,9±2,5%)
Дистрес плода під час вагітності, абс. ч., %	8 (5,4±1,9%) p>0,05	7 (9,6±3,5%) p>0,05	8 (17,4±5,2%)* p<0,02	4 (4,0±1,9%)

Примітка: * - достовірні відмінності між групами вагітних з ожирінням та контрольною групою (p<0,05).

У вагітних з ожирінням I, II і III ступеня загроза раннього викидня спостерігалась достовірно частіше в 2,1 ($p < 0,05$), 2,9 ($p < 0,01$) і 2,7 рази ($p < 0,05$) відповідно в порівнянні з контрольною групою жінок (табл. 7.2). Частота загрози пізнього викидня і передчасних пологів у жінок з ожирінням I і II ступеня характеризувалась тенденцією до зростання в порівнянні з контролем. Пізні гестози у жінок з ожирінням I ступеня спостерігалися частіше в середньому в 3,6 раз ($p < 0,001$), а у жінок з ожирінням II та III ступеня дане ускладнення перевищувало частоту в контрольній групі вагітних в 6,6 ($p < 0,001$) та 7,2 раз ($p < 0,001$). Ускладнення вагітності пізнім гестозом спостерігалось у кожної другої жінки, що страждала на ожиріння III ступеня. Плацентарна дисфункція у вагітних з ожирінням I, II та III ступеня достовірно перевищувала в 1,3 ($p < 0,001$), 1,8 ($p < 0,01$) та 1,8 рази ($p < 0,02$) відповідний показник контрольної групи. Частота дистресу плода під час вагітності характеризувалась тенденцією до зростання у вагітних з ожирінням I та II ступеня, але ці відмінності були недостовірними в порівнянні з контрольною групою. У вагітних з ожирінням III ступеня даний показник більш ніж в 4 рази перевищував його значення в контрольній групі ($p < 0,02$). Отже, ожиріння обтяжує перебіг вагітності (найбільше у жінок з III ступенем ожиріння), про що свідчить зростання частоти невиношування вагітності, пізніх гестозів та плацентарної дисфункції.

Таким чином, патогенетичну основу дезадаптаційних змін у вагітних з ожирінням становить прогресування патологічної інсулінорезистентності, яка знижує енергетичне забезпечення клітин та сприяє збільшенню частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

7.2 Особливості гормональної регуляції репродуктивної системи у вагітних з ожирінням різного ступеня

У здорових жінок під час вагітності рівень естрогенів зростає, серед яких основну частину складає естріол, який продовжує зростати аж до пологів.

Значний внесок у метаболізм стероїдних гормонів робить жирова тканина, яка є важливим джерелом їх синтезу [84].

Нами встановлено, що у вагітних жінок з ожирінням I, II та III ступеня в першому триместрі вагітності не спостерігається суттєвих відмінностей концентрації прогестерону (P), естрадіолу (E₂), естріолу (E₃) та тестостерону в сироватці крові порівняно з контрольною групою вагітних. При цьому співвідношення «прогестерон/естрадіол» у вагітних з ожирінням I та II ступеня недостовірно знижувалось, але у вагітних з ожирінням III ступеня даний показник був достовірно меншим, порівняно з контролем (табл. 7.3). Спостерігалось також достовірне збільшення співвідношення E₂/E₃ у жінок з ожирінням I ступеня. Ці дані свідчать про наявність дисбалансу гормонів репродуктивної системи у вагітних при тяжкому ожирінні. Естрогени на ранніх стадіях вагітності забезпечують максимальний ефект прогестинів на матку. Отже, ожиріння супроводжується дисбалансом репродуктивних гормонів в ранні терміни гестації, що негативно впливає на перебіг вагітності.

Таблиця 7.3

Вміст жіночих статевих гормонів в сироватці крові вагітних з ожирінням різного ступеня в ранні терміни гестації (M±m)

Показник	Вагітні з ожирінням I ступеня (n=78)	Вагітні з ожирінням II ступеня (n=35)	Вагітні з ожирінням III ступеня (n=9)	Контрольна група вагітних (n=31)
Прогестерон (P), нг/мл	30,85±1,44	29,40±2,16	27,94±4,65	30,05±2,29
Естрадіол (E ₂), пг/мл	2179,4±122,1	2028,9±170,9	2119,8±258,5	1876,5±178,4
Естріол (E ₃), нг/мл	1,33±0,21	2,01±0,49	1,60±0,42	1,50±0,34
P / E ₂	17,64±1,49	17,63±2,54	13,54±1,83*	20,48±2,32
E ₂ / E ₃	3,06±0,25*	2,34±0,43	2,18±0,51	2,10±0,26
Тестостерон, нг/мл	1,60±0,15 (n=25)	1,63±0,20 (n=15)	1,28±0,23 (n=6)	1,35±0,10 (n=21)

Примітка: * - вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, p<0,05.

В пізні терміни вагітності продукція прогестерону в досліджуваних групах вагітних з ожирінням вірогідно не відрізнялась від показника в контрольній групі жінок (табл. 7.4). Концентрація естрадіолу в сироватці крові у вагітних з ожирінням I ступеня була більшою в 1,3 рази порівняно з контролем. В пізньому терміні вагітності, як і в ранньому терміні гестації, у жінок з ожирінням III ступеня спостерігалось зменшення співвідношення «прогестерон/естрадіол» (табл. 7.4), що характеризує дисбаланс продукції репродуктивних гормонів.

Таблиця 7.4

Вміст жіночих статевих гормонів в сироватці крові вагітних з ожирінням різного ступеня в пізні терміни гестації (M±m)

Показник	Вагітні з ожирінням I ступеня (n=78)	Вагітні з ожирінням II ступеня (n=35)	Вагітні з ожирінням III ступеня (n=9)	Контрольна група вагітних (n=31)
Прогестерон (П), нг/мл	135,61±20,56	163,08±38,85	164,21±27,02	157,41±46,15
Естрадіол (E ₂), пг/мл	2543,2±115,3*	2043,1±276,4	2438,9±150,0	1978,5±193,2
П / E ₂	53,3	79,8	67,3	79,6

Примітка: * - вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, p<0,05.

При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що у вагітних з ожирінням I ступеня в ранньому терміні гестації спостерігається тісний взаємозв'язок інсуліну з прогестероном (r=-0,415; p=0,044) та з естрадіолом (r=-0,502; p=0,012). Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR негативно корелює з рівнем прогестерону (r=-0,413; p=0,045) та естрадіолу (r=-0,472; p=0,02). В ранній термін гестації взаємопов'язані між собою рівні тригліцеридів та

прогестерону ($r=0,477$; $p=0,018$), а також тригліцеридів та естрадіолу ($r=0,411$; $p=0,046$). У вагітних з ожирінням II ступеня спостерігається тісний кореляційний взаємозв'язок індексу НОМА-IR з співвідношенням «прогестерон/естрадіол» ($r=0,559$; $p=0,03$). У жінок з ожирінням III ступеня глікемія пов'язана сильним кореляційним зв'язком з естрадіолом ($r=0,974$; $p=0,001$), а тригліцериди – з прогестероном ($r=-0,877$; $p=0,022$).

В пізньому терміні гестації у вагітних з ожирінням II і III ступеня, як і в ранньому терміні гестації, зберігається сильний кореляційний зв'язок між атерогенними змінами і секрецією прогестерону, про що свідчать коефіцієнти кореляції між вмістом тригліцеридів і прогестерону у вагітних з ожирінням II ступеня ($r=0,740$; $p<0,05$) та між ЛПДНЩ і прогестероном ($r=0,740$; $p<0,05$).

Отже, порушення обміну вуглеводів і ліпідів у вагітних з ожирінням протягом вагітності відзначається патогенетичним зв'язком з дисбалансом репродуктивних гормонів, що може сприяти розвитку акушерських ускладнень.

Висновки:

1. Більш високі темпи прогресування інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня, яка набуває патологічного характеру, в порівнянні з фізіологічною інсулінорезистентністю у вагітних з фізіологічною масою тіла, внаслідок недостатнього надходження глюкози в клітини, що обмежує енергопостачання, сприяють збільшенню частоти акушерських ускладнень.

2. Гіпертригліцеридемія як критерій ліпотоксичності та атерогенних змін, який тісно пов'язаний з показником інсулінорезистентності – індексом CARO у вагітних жінок з ожирінням, бере участь у механізмі розвитку акушерських ускладнень.

3. Зростання метаболічних порушень у вагітних жінок з ожирінням, тісно пов'язаних з підвищеною частотою акушерських ускладнень, свідчить про зниження адаптаційних можливостей вагітних з ожирінням в порівнянні з вагітними з фізіологічною масою тіла.

Основні положення цього розділу висвітлені в таких працях:

1. Тарасенко К. В. Ожиріння у вагітних – патогенетичний фактор ризику порушень гепатобіліарної системи / К. В. Тарасенко, А. М. Громова // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3 (55). – С. 235-237.
2. Тарасенко К. В. Експериментальне моделювання інсулінорезистентності / К. В. Тарасенко // Світ біології та медицини. – 2011. – № 4. – С. 142-144.
3. Тарасенко К. В. Патогенетичне значення прозапальних цитокінів у розвитку ускладнень вагітності у жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко, А. М. Громова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 2 (450). – С. 52-55.
4. Тарасенко К. В. Зміни балансу кортизол / інсулін у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2 (58). – С. 302-304.
5. Тарасенко К. В. Прогресування інсулінорезистентності у вагітних жінок за наявності ожиріння I та II ступенів тяжкості сполучається з надмірною продукцією лептину та С-реактивного білку / К. В. Тарасенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2 (62). – С. 229-231.
6. Тарасенко К. В. Патогенетичні механізми проатерогенних змін у вагітних з супутнім ожирінням / К. В. Тарасенко, Т. В. Мамонтова // Лікарська справа. – 2013. – № 8. – С. 37-43.
7. Тарасенко К. В. Вклад лептина в развитие инсулинорезистентности у беременных с ожирением / К. В. Тарасенко // Медицинские новости Грузии. – 2014. – № 3 (228). – С. 59-63.
8. Тарасенко К. В. Цитокиновый профиль у беременных женщин при ожирении разной степени / К. В. Тарасенко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 4 (34). – С. 59-63.

9. Тарасенко К. В. Механізми прогресування інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням / К. В. Тарасенко // Медична хімія. – 2014. – № 3 (60). – С. 42-45.
10. Тарасенко К. В. Особливості гормональної регуляції репродуктивної системи у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 3 (115), № 2 (45), вип. 4. – С. 204-207.
11. Тарасенко К. В. Взаємозв'язок акушерської патології з метаболічними порушеннями у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Т. 1 (122), вип. 3. – С. 210-213.
12. Тарасенко К. В. Ожирение снижает адаптационные возможности беременных женщин / К. В. Тарасенко // Охрана материнства и детства. – 2015. – № 1 (25). – С. 32-35.
13. Тарасенко К. В. Патогенетична роль дисфункції ендотелію у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2010. – С. 322-326.
14. Тарасенко К. В. Механізми розвитку інсулінорезистентності та їх зв'язок з ускладненнями вагітності та пологів у жінок з ожирінням різного ступеня / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2011. – С. 845-850.
15. Тарасенко К. В. ТНФ- α пусковий механізм інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Поліграф плюс, 2012. – С. 397-400.
16. Тарасенко К. В. Клініко-метаболічні особливості перебігу вагітності і пологів у жінок з ожирінням різного ступеня / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Поліграф плюс, 2014. – С. 284-287.
17. Пат. 66499 Україна, МПК А61В 5/145 (2006.01). Спосіб визначення біомаркера інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням / Тарасенко К. В., Громова А. М. ; заявник і патентовласник ВДНЗ України

- «Українська медична стоматологічна академія» – № у 2011 06700 ; заявл. 30.05.2011 ; опубл. 10.01.12, Бюл. № 1. – 4 с.
18. Пат. 80910 Україна, МПК А61В 5/145 (2006.01). Спосіб визначення чутливості клітин до інсуліну у вагітних жінок з супутнім ожирінням / Тарасенко К. В.; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» – № у 2013 00472 ; заявл. 14.01.2013 ; опубл. 10.06.13, Бюл. № 11. – 4 с.
19. Пат. 95357 Україна, МПК А61В 5/145 (2006.01). Спосіб діагностики системного запалення з уповільненим перебігом та ендогенної інтоксикації у вагітних жінок з ожирінням / Тарасенко К. В., Зелінка М. М. ; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія». – № у 2014 06355 ; заявл. 10.06.2014 ; опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24. – 4 с.
20. Пат. 99840 Україна, МПК А61В 5/02 (2006.01). Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції шляхом визначення співвідношення індукцибельної та ендотеліальної NO-синтаз судинної стінки тканин плаценти у жінок з ожирінням / Тарасенко К. В. ; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія». – № у 2015 00119 ; заявл. 06.01.2015 ; опубл. 25.06.2015, Бюл. № 12. – 4 с.
21. Метод діагностики інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я / К. В. Тарасенко, А. М. Громова ; ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» : Укрмедпатентінформ МОЗ Укр. – К., 2014. – Вип. 19, № 260. – 4 с.
22. Метод визначення чутливості клітин до інсуліну у вагітних жінок з ожирінням : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я / К. В. Тарасенко ; ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» : Укрмедпатентінформ МОЗ Укр. – К., 2014. – Вип. 30, № 344. – 4 с.

- 23.Тарасенко К. В. Спосіб діагностики інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням різного ступеню / К. В. Тарасенко, А.М. Громова // Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. – 2015. – Вип. 1, т. 1. – Реєстр № 4/1/14. – С. 4-5.
- 24.Тарасенко К. В. Спосіб визначення чутливості клітин до інсуліну у вагітних жінок з супутнім ожирінням. / К. В. Тарасенко // Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. – 2015. – Вип. 1, т. 1. – Реєстр № 3/1/14. – С. 4.

РОЗДІЛ 8

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ТА АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ

В літературі сформувався переконання, що лікування ожиріння не повинно обмежуватись впливом на надмірну масу тіла, а необхідно впроваджувати також інші шляхи корекції метаболізму [19, 313, 390].

Нами показано, що у вагітних жінок на фоні ожиріння інсулінорезистентність набуває патологічного характеру, про що свідчить прогресування інсулінорезистентності в залежності від маси тіла вагітних та терміну гестації, а також зростання частоти акушерських ускладнень порівняно з вагітними з фізіологічною масою тіла, що обґрунтовано в розділі 7. Інсулінорезистентність як ініціальний механізм порушень метаболізму вуглеводів і ліпідів та недостатності енергетичного забезпечення тканин сприяє розвитку у вагітних з ожирінням системного запалення, ендотеліальної дисфункції та порушень функцій печінки, які складають патогенетичну основу акушерських ускладнень.

Необхідно також враховувати дані про роль ожиріння у програмуванні неінфекційних захворювань у дорослому віці нащадків матерів з ожирінням [13]. Отже, метаболічна корекція перебігу вагітності буде сприяти попередженню розвитку захворювань у дітей в дорослому житті.

Ми поставили за мету попередити метаболічні порушення та акушерські і перинатальні ускладнення у вагітних з ожирінням, впливаючи на провідні патогенетичні механізми їх розвитку – знижену чутливість тканин до інсуліну, проатерогенні зміни, системне запалення, порушення в системі «мати-плацента-плід». На наш погляд, комплексна метаболічна корекція забезпечує вплив на патогенетичні ланцюги розвитку ожиріння у вагітних.

Основні положення метаболічної корекції акушерської патології в доступній формі викладені в «Пам'ятці вагітній з надмірною масою тіла та ожирінням» (Розділ 2), яку отримувала кожна вагітна жінка при першому

відвідуванні жіночої консультації. Під час проведення з вагітними жінками занять в жіночій консультації за програмою «Школа відповідального батьківства» переконували жінок в необхідності модифікації способу життя (фізичної активності, раціонального харчування) та позитивному впливі природних засобів корекції.

Запропонована метаболічна корекція порушень метаболізму та акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням різного ступеня включала наступні заходи: 1) корекція харчового раціону – обмеження споживання тваринних жирів і рафінованих вуглеводів та дотримання режиму харчування; 2) підвищення фізичної активності шляхом введення в режим дня ходьби в середньому темпі якнайменше впродовж 30 хвилин (до появи легкої втоми) та щоденних прогулянок на свіжому повітрі; 3) застосування L-аргініну аспартат, розчин для перорального прийому під час їжі по 1,0 г (5,0 мл) 4 рази на добу (курс лікування – 14 днів); 4) призначення омега-3 поліненасичених жирних кислот (1850 мг ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот у співвідношенні 1:5) у складі риб'ячого жиру – прийом по 5,0 мл 1 раз на добу (курс лікування – 14 днів). Курси лікування L-аргініном аспартат та омега-3 ПНЖК у складі риб'ячого жиру проводили в 20, 26 та 32 тижні вагітності.

Про ефективність комплексної метаболічної корекції порушень обміну речовин та акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням судили на підставі оцінки вмісту інсуліну – головного регулятора енергетичного обміну, субстратів енергоутворення – глюкози, тригліцеридів, ХС ЛПДНЩ, індексів інсулінорезистентності HOMA-IR і CARO, морфофункціональної характеристики та стану NO-регулюючої системи плаценти, а також частоти і тяжкості акушерських та перинатальних ускладнень.

8.1 Аналіз показників вуглеводного і ліпідного обміну у вагітних з ожирінням різного ступеня під впливом метаболічної корекції

Нами встановлено, що в групах вагітних з ожирінням I, II та III ступенів, у яких застосовували комплексну метаболічну корекцію порушень обміну речовин, спостерігалось суттєве зниження індексу інсулінорезистентності НОМА-IR (на 68,8 %, 116,1 %, 70,8 % відповідно) та підвищення індексу CARO (на 43,8 %, 78,9 %, 32,3 % відповідно) порівняно з групою жінок з ожирінням, які не отримували метаболічної корекції. Ступінь підвищення чутливості клітин до інсуліну у вагітних з ожирінням різної тяжкості під впливом комплексу заходів метаболічної корекції наочно відображає таблиця 8.1.

Найбільший ефект метаболічної корекції проявився у вагітних з ожирінням II ступеня. Підвищення чутливості клітин до інсуліну під впливом метаболічної корекції означає покращення їх енергозабезпечення глюкозою.

Таблиця 8.1

Ступінь підвищення чутливості клітин до інсуліну у вагітних з ожирінням різної тяжкості під впливом метаболічної корекції природними засобами

Зміни індексів інсулінорезистентності	Ступінь підвищення чутливості клітин до інсуліну, %		
	Ожиріння I ступеня	Ожиріння II ступеня	Ожиріння III ступеня
Гальмування індексу НОМА-IR	68,8	116,1	70,8
Зростання індексу CARO	43,8	78,9	32,3

Підвищення чутливості тканин до інсуліну сприяє підсиленню їх енергетичного обміну (табл. 8.2; рис. 8.1; 8.2; 8.3). Отже, метаболічна корекція поліпшує забезпечення клітин енергетичними субстратами.

У зв'язку з покращенням чутливості клітин до інсуліну під впливом метаболічної корекції зменшився рівень компенсаторної гіперінсулінемії (табл. 8.2, рис. 8.1; 8.2; 8.3), що характеризує послаблення напруженої функції β -клітин та загалом відображає цитопротекторний вплив запропонованої метаболічної корекції на ендокринну функцію підшлункової залози.

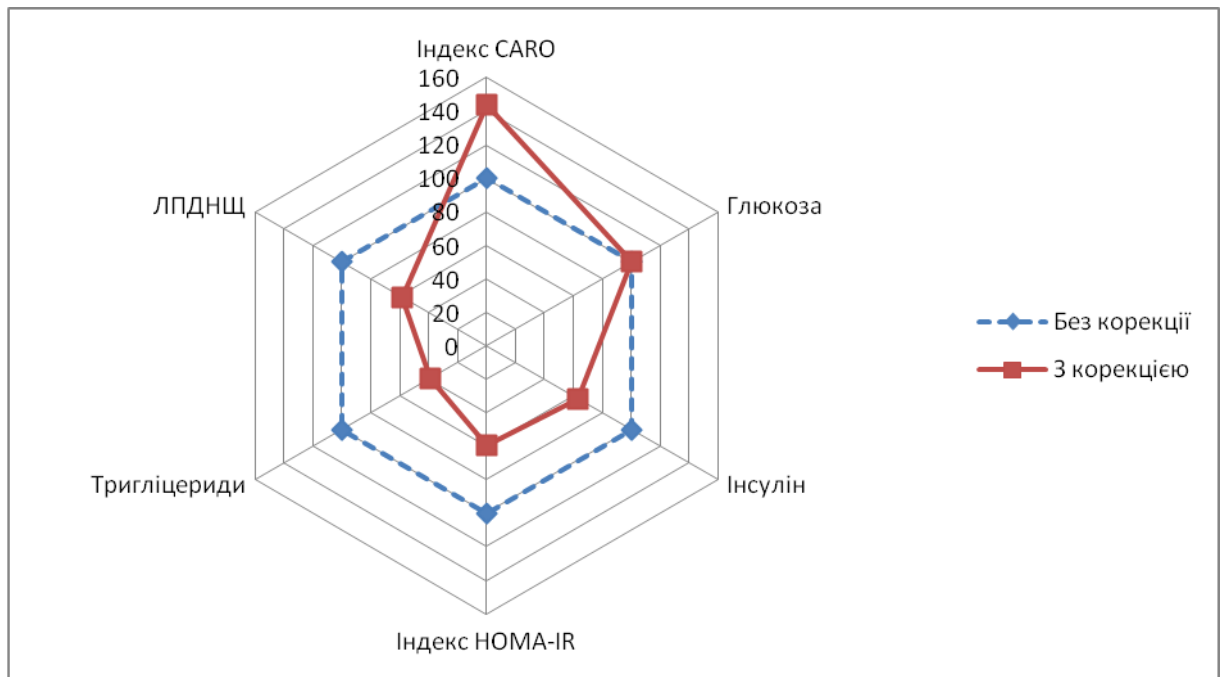


Рис. 8.1 Вплив комплексної метаболічної корекції на показники обміну вуглеводів і ліпідів у вагітних жінок з ожирінням I ступеня

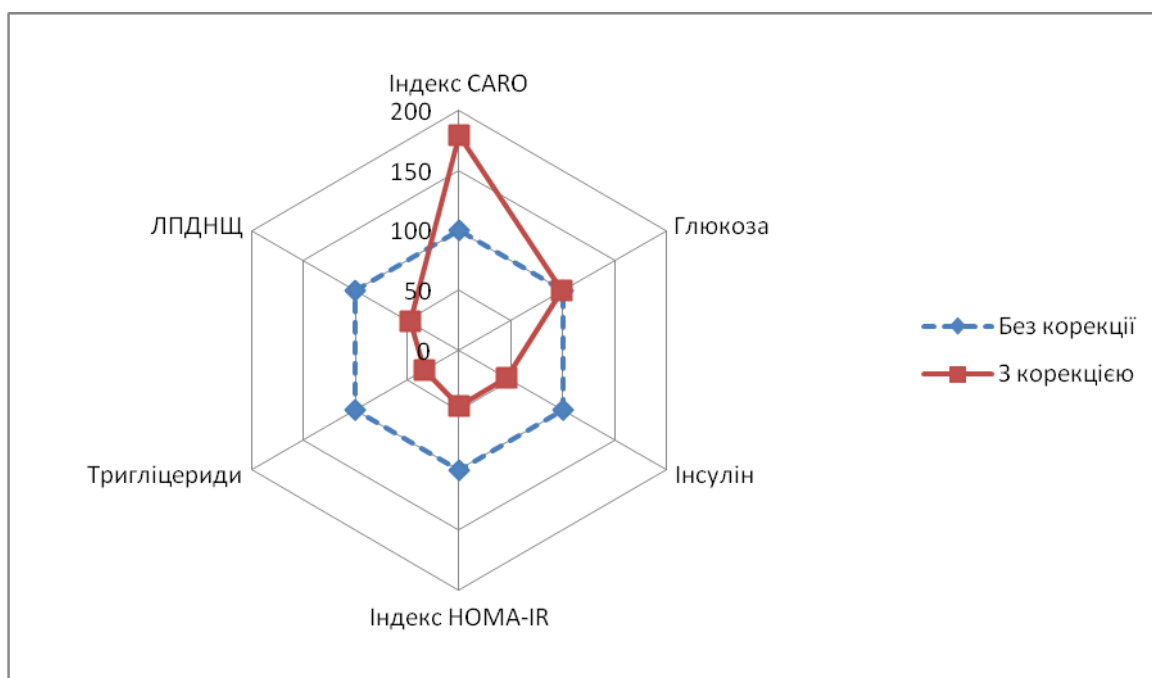


Рис. 8.2 Вплив комплексної метаболічної корекції на показники обміну вуглеводів і ліпідів у вагітних жінок з ожирінням II ступеня

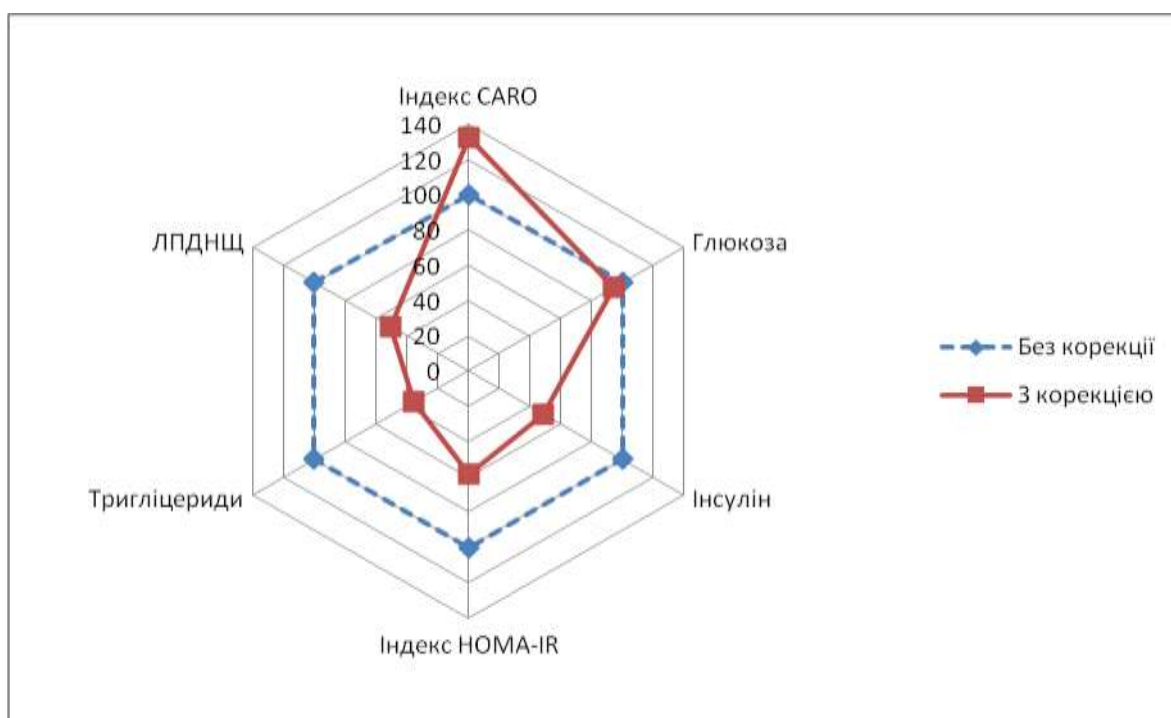


Рис. 8.3 Вплив комплексної метаболічної корекції на показники обміну вуглеводів і ліпідів у вагітних жінок з ожирінням III ступеня

Таблиця 8.2

Показники метаболізму у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня з використанням та без використання метаболічної корекції природними засобами (M±m)

Групи вагітних жінок		Глюкоза, ммоль/л	Інсулін, мкМО/мл	Індекс НОМА-IR	Індекс CARO	ЛПДНЩ, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л
Ожирін-ня I ступеня	Без корекції n=16	4,35±0,12	20,29±5,94	4,22±1,48	0,32±0,04	0,57±0,07*	1,90±0,19
	Корекція n=55	4,37±0,04	12,81±1,10*	2,50±0,22	0,46±0,04#	0,33±0,01#	0,73±0,03*,#
Ожирін-ня II ступеня	Без корекції n=13	4,33±0,08	36,22±7,85	6,98±1,52*	0,19±0,03*	0,78±0,16*	2,46±0,31
	Корекція n=26	4,29±0,07	16,75±1,98*	3,23±0,40#	0,34±0,03*#	0,37±0,02*,#	0,82±0,05*,#
Ожирін-ня III ступеня	Без корекції n=15	4,67±0,26	28,20±6,05	4,63±0,68*	0,31±0,07	0,71±0,08*	2,23±0,14
	Корекція n=9	4,42±0,10	13,77±2,47	2,71±0,50#	0,41±0,08	0,36±0,03#	0,79±0,07*,#
Контрольна		4,17±0,06	13,90±2,23	2,57±0,42	0,43±0,05	0,30±0,02	1,15±0,08

Примітки: # – $p < 0,05$ при порівнянні групи вагітних жінок з використанням та без використання метаболічної корекції;

* – $p < 0,05$ при порівнянні груп вагітних жінок з використанням та без використання метаболічної корекції з групою контролю;

- оцінку відмінностей між дослідними та контрольною групами проводили методом варіаційної статистики за t критерієм Ст'юдента.

Порівняння вмісту тригліцеридів в сироватці крові обстежених нами вагітних з ожирінням доводить, що метаболічна корекція гальмує розвиток гіпертригліцеридемії, характерної для ожиріння (табл. 8.2). Вміст тригліцеридів в сироватці крові під впливом комплексної метаболічної корекції у вагітних з ожирінням I, II та III ступенів достовірно зменшився в 2,6 рази, 3,0 рази та 2,8 рази відповідно ($p < 0,05$). Отже, комплексна метаболічна корекція сприяла нормалізації вмісту тригліцеридів та їх транспортної форми ЛПДНЩ у досліджуваних групах вагітних з ожирінням I, II та III ступеня (табл. 8.2; рис. 8.1; 8.2; 8.3). Найбільш вірогідну роль у попередженні дисліпідемії у вагітних з ожирінням відіграють обмеження споживання тваринних жирів та призначення омега-3 ПНЖК, про що свідчать експериментальні дослідження: споживання надлишку насичених ліпідів (45 % від загального калоражу) протягом декількох тижнів призводить до підвищення вмісту тригліцеридів у плазмі крові та сприяє розвитку інсулінорезистентності і артеріальної гіпертензії, а додавання до раціону омега-3 та омега-6 ПНЖК гальмує синтез ліпідів *de novo* у печінці [495]. Отримано позитивний ефект застосування омега-3 довголанцюгових ПНЖК, переважно ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот у лікуванні дисліпопротеїнемій. Одночасно спостерігалось зменшення ригідності артерій у пацієнтів з ЦД-2 типу з кардіоваскулярною нейропатією [496].

Отже, результати наших досліджень про позитивний вплив метаболічної корекції на показники обміну вуглеводів і ліпідів у вагітних з ожирінням обґрунтовують висновок про ефективність модифікації способу життя та використання вазодилататорного ефекту L-аргініну аспартат і омега-3 ПНЖК з метою відновлення структури та функції біомембран клітин та попередження атерогенних змін у вагітних з ожирінням.

Підсумовуючи вплив комплексної метаболічної корекції на порушення обміну речовин у вагітних з ожирінням, які є патогенетичною основою акушерських ускладнень, необхідно зазначити, що під її впливом знижується інсулінорезистентність, нормалізується вміст тригліцеридів та ЛПДНЩ в крові,

що сприяє підвищенню енергетичного забезпечення клітин та позитивно впливає на стан організму матері та плоду.

8.2 Вплив комплексної метаболічної корекції на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та стан новонароджених у жінок з ожирінням різного ступеня

Аналіз впливу комплексної метаболічної корекції, яка включала модифікацію способу життя – обмеження тваринних жирів і рафінованих вуглеводів в харчовому раціоні та рухову активність вагітних з ожирінням і застосування омега-3 ПНЖК у складі риб'ячого жиру та L-аргініну аспартат, показав позитивний вплив природних лікувально-профілактичних заходів на перебіг вагітності. Про це свідчить, зокрема, зменшення в 1,4 рази частоти плацентарної дисфункції у жінок з ожирінням I ступеня, які отримували зазначену корекцію, порівняно з групою жінок з ожирінням I ступеня без метаболічної корекції (група порівняння). У жінок з ожирінням II-III ступеня під впливом метаболічної корекції частота плацентарної дисфункції достовірно зменшилась в 1,6 раз ($p < 0,05$) та загалом у вагітних з ожирінням різного ступеня – в 1,4 рази ($p < 0,02$) порівняно з групами вагітних з ожирінням II-III ступеня, у яких не застосовували метаболічну корекцію (табл. 8.3, рис. 8.4; 8.5; 8.6). Комплексна метаболічна корекція запобігала також виникненню затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУРП) та кровотеч під час вагітності у жінок з ожирінням, у яких без корекції вона становила 1,9 % та 1,1 % відповідно.

Найбільш тяжким ускладненням у вагітних з ожирінням є пізні гестози, частота яких зростала залежно від ступеня ожиріння. Пізні гестози діагностували майже у половини обстежених вагітних з ожирінням II-III ступеня. Під впливом метаболічної корекції частота пізніх гестозів у вагітних з ожирінням I ступеня достовірно зменшилась на 15,7 % ($p < 0,05$), у вагітних з ожирінням II-III ступенів – на 24,6 % ($p < 0,05$) та загалом у вагітних з

ожирінням різного ступеня на 20,6 % ($p < 0,001$) відносно групи порівняння (табл. 8.3, рис. 8.4; 8.5; 8.6). На відміну від групи вагітних з ожирінням II-III ступенів, у яких спостерігалась преєклампсія середнього і важкого ступенів, під впливом комплексної метаболічної корекції у вагітних з ожирінням II-III ступеня випадки преєклампсії середнього та важкого ступенів не спостерігались.

Частота дистреса плоду під час вагітності загалом у жінок з ожирінням під впливом метаболічної корекції достовірно зменшилась на 5,4 % порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$) (табл. 8.3, рис. 8.4; 8.5; 8.6).

Таблиця 8.3

Ускладнення перебігу вагітності і пологів у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня з використанням (дослідна група) та без використання комплексної метаболічної корекції природними засобами (контрольна група), %

Ускладнення	Ожиріння I ст.		Ожиріння II-III ст.		Ожиріння загалом		Вагітні з фізіологічною масою тіла, n=99
	Без корекції n=148	Корекція n=55	Без корекції n=118	Корекція n=35	Без корекції n=267	Корекція n=90	
1	2	3	4	5	6	7	8
Плацентарна дисфункція	37,6±4,0	29,1±6,1	53,4±4,6	34,3±8,0#	44,7±3,0	31,1±4,9#	29,7±4,5
Загроза передчасних пологів	22,8±3,4	20,0±5,4	21,2±3,8	17,1±6,4	22,2±2,6	18,9±4,4	13,9±3,4
Пізній гестоз	24,8±3,6*	9,1±3,9#	47,5±4,6	22,9±7,1#	35,0±2,9	14,4±3,7#	6,9±2,5
Преєклампсія легкого ступеня	24,2±3,5*	9,1±3,9#	38,1±4,5	22,9±7,1	30,5±2,8	12,2±3,5#	6,9±2,5
Передчасні пологи	4,7±1,7	3,6±2,5	5,1±2,0	2,9±2,9	4,9±1,3	3,3±1,9	3,0±1,7
ЗВУР плода	1,3±0,9	0	6,5±2,3	0	1,9±0,8	0	0
Кровотечі під час вагітності	0	0	2,52±1,4	0	1,1±0,6	0	0
Дистрес плода під час вагітності	5,4±1,9	1,8±1,8	12,7±3,1	5,7±3,9	8,7±1,7	3,3±1,9#	4,0±2,0

Продовження таблиці 8.3

1	2	3	4	5	6	7	8
Ознаки ВУІ	20,1±3,3	18,2±5,2	17,6±3,5	22,9±7,1	19,2±2,4	20,0±4,2	10,9±3,1
Вегето-судинна дистонія	20,8±3,3	12,7±4,5	30,3±4,2*	20,0±6,8	25,0±2,7	15,6±3,8#	15,8±3,6
Артеріальна гіпертензія	4,0±1,6	3,6±2,5	10,9±2,9	2,9±2,9#	7,1±1,6	3,3±1,9	0
Захворювання сечовидільної системи	28,9±3,7	9,1±3,9#	27,4±4,1	0	28,0±2,7	5,6±2,4#	23,8±4,3
Безсимптомна бактерурія	22,8±3,4	10,9±4,0#	17,7±3,5	14,3±5,9	20,5±2,5	12,2±3,5#	13,9±3,5
Аномалія пологової діяльності	6,1±2,0	5,5±3,1	10,1±2,8	14,3±5,9	7,9±1,7	8,9±3,0	4,0±2,0
Розродження шляхом кесарева розтину	18,1±3,2	20,0±5,4	43,7±4,6	31,4±7,8	33,3±2,9	24,4±4,5	9,9±3,0
Дистрес плода під час пологів	6,7±2,0	5,5±3,1	9,2±2,7	2,9±2,8	7,9±1,7	4,4±2,2	3,0±1,7
Кровотечі в пологах та післяпологові	0,7±0,7	0	2,5±1,4	0	1,5±0,7	0	0
Післяпологові кровотечі	0,7±0,7	0	3,4±1,7	0	1,9±0,8	0	1,0±1,0

Примітки: # – $p < 0,05$ при порівнянні груп вагітних жінок з використання та без використання метаболічної корекції;

* – $p < 0,05$ при порівнянні груп вагітних жінок з використання та без використання метаболічної корекції з групою вагітних з фізіологічною масою тіла;

- оцінка відмінностей між дослідними та контрольною групами проводили методом альтернативного варіювання.

Закономірності змін акушерських ускладнень під впливом комплексної метаболічної корекції у вагітних з різним ступенем ожиріння наочно демонструють рисунки 8.4; 8.5; 8.6.

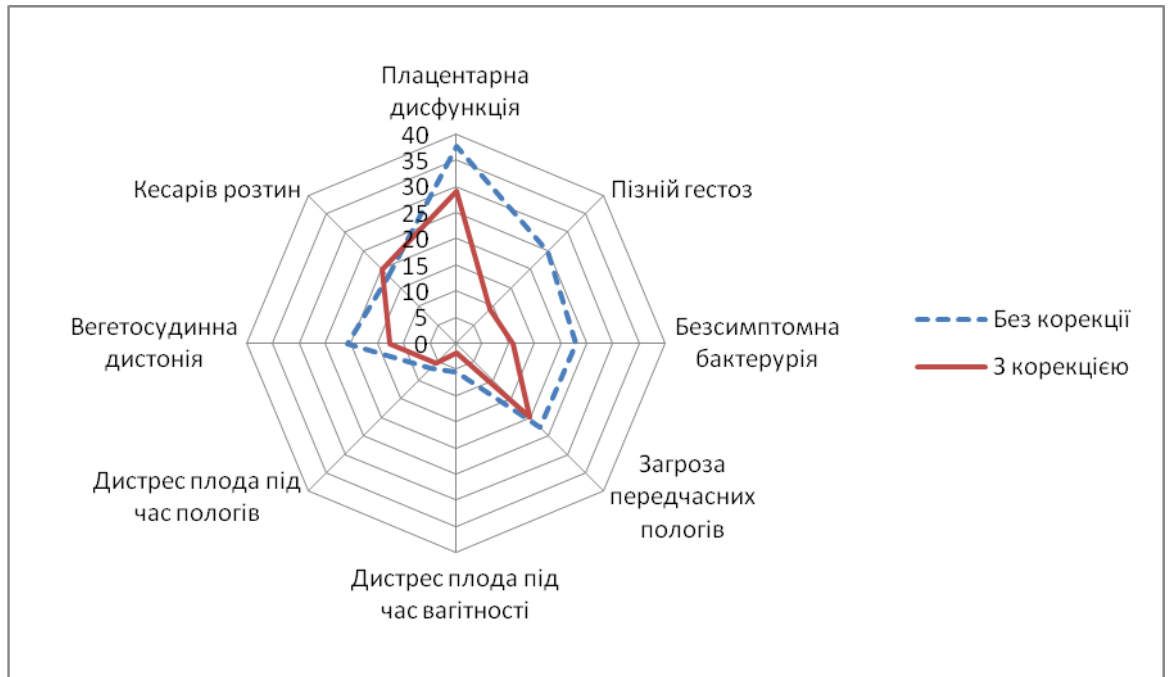


Рис. 8.4 Вплив комплексної метаболічної корекції на перебіг вагітності та пологів у вагітних жінок з ожирінням I ступеня

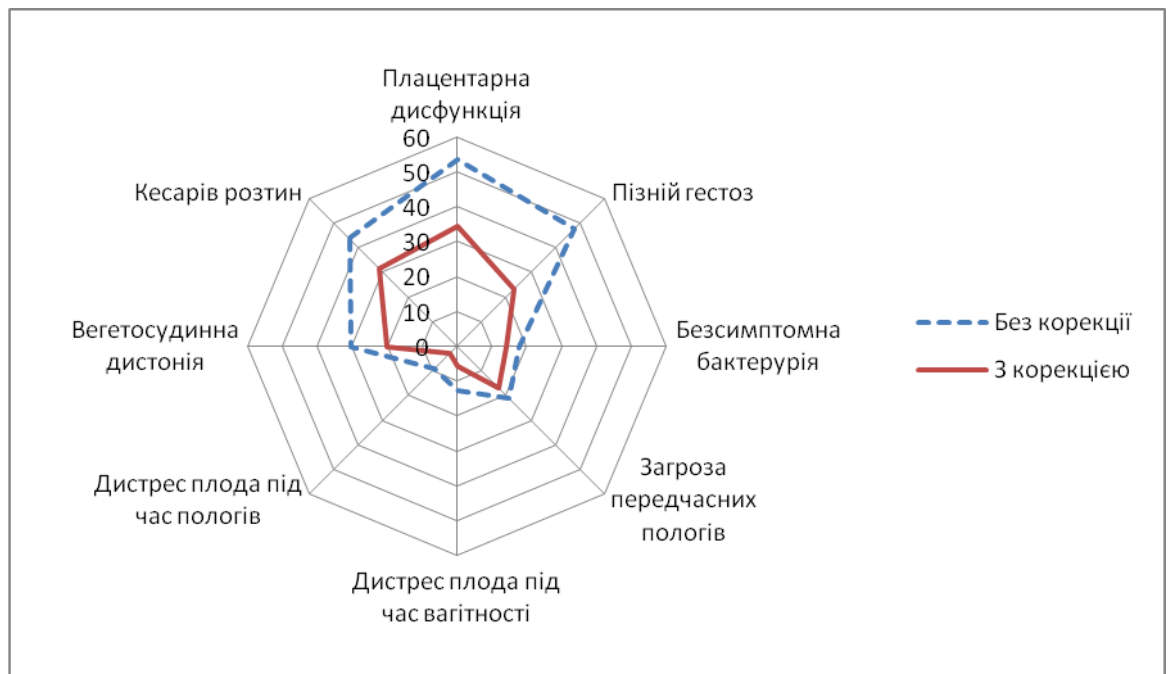


Рис. 8.5 Вплив комплексної метаболічної корекції на перебіг вагітності та пологів у вагітних жінок з ожирінням II-III ступеня

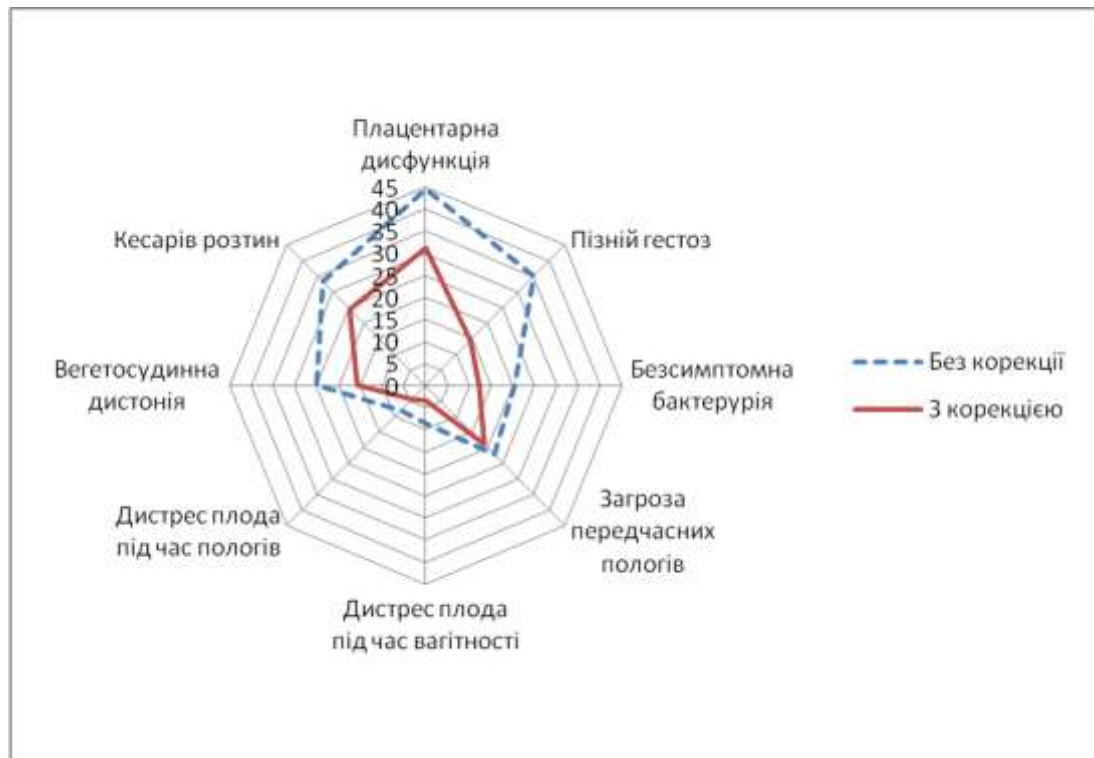


Рис. 8.6 Вплив комплексної метаболічної корекції на перебіг вагітності та пологів у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня

Комплексна метаболічна корекція у вагітних з ожирінням сприяла також зменшенню проявів окремих екстрагенітальних захворювань. Так, частота вегетосудинної дистонії загалом в групі вагітних з ожирінням знизилась з 25,0 % до 15,6 % ($p < 0,05$), захворювань сечовидільної системи – в середньому з 28,0 % до 5,6 % ($p < 0,001$) та безсимптомної бактеріурії – з 20,5 % до 12,2 % ($p < 0,001$) (табл. 8.3, рис. 8.4; 8.5; 8.6).

При аналізі перебігу пологів у жінок, які отримували метаболічну корекцію, відмічено зменшення частоти дистресу плода під час пологів з 7,9 % до 4,4 % ($p > 0,05$) та відсутність випадків кровотеч в пологах відносно групи порівняння (0 % та 1,5 %) (табл. 8.3).

Метаболічна корекція у вагітних з ожирінням I ступеня не змінювала частоту кесарського розтину, але у жінок з II-III ступенем ожиріння сприяла зменшенню в 1,4 рази його частоти при співставленні з групою порівняння (з 33,3 % до 24,4 %, $p > 0,05$) (табл. 8.3, рис. 8.4; 8.5; 8.6).

В післяпологовому періоді загалом у жінок з ожирінням, які отримували метаболічну корекцію, не спостерігались післяпологові кровотечі, частота яких в групі порівняння становила 1,9 %, та не реєструвались післяпологовий ендометрит і субінволюція матки, поодинокі випадки яких спостерігались у жінок, що не отримували метаболічної корекції.

Необхідно відмітити позитивний вплив метаболічної корекції на стан новонароджених від жінок з ожирінням, порівняно з новонародженими від жінок з ожирінням без корекції, про що свідчить недостовірне зростання оцінки за шкалою Апгар на першій хвилині з $7,74 \pm 0,05$ до $7,80 \pm 0,10$ (від жінок з I ступенем ожиріння), з $7,72 \pm 0,07$ до $7,81 \pm 0,17$ (від жінок з II ступенем ожиріння) та $7,26 \pm 0,12$ до $7,78 \pm 0,28$ (від жінок з III ступенем ожиріння). Під впливом метаболічної корекції спостерігалось зменшення частоти новонароджених, оцінка стану яких становила 6 та менше балів за шкалою Апгар на першій хвилині: від жінок з I ступенем ожиріння даний показник зменшився з 8,10 % до 5,45 % ($p > 0,05$); від жінок з II ступенем ожиріння – з 6,84 % до 3,85 % ($p > 0,05$); від жінок з III ступенем ожиріння відмінностей не спостерігалось (10,86 % та 11,11 %) ($p > 0,05$). Метаболічна корекція сприяла зменшенню частоти гіпоксично-ішемічних проявів ЦНС у новонароджених від жінок з I ступенем ожиріння з 3,38 % до 1,82 %; від жінок з II ступенем ожиріння – з 5,48 % до 3,85 % та відсутності даного ускладнення у дітей від жінок з III ступенем ожиріння ($p > 0,05$). Частота пологових травм новонароджених від жінок з ожирінням I, II і III ступеня, у яких застосовували метаболічну корекцію, характеризувалась тенденцією до зниження: з 4,73 %, 6,84 % та 8,7 % до 3,64 %, 3,85 % та 0 % відповідно ($p > 0,05$). Дихальні розлади у новонароджених від жінок з ожирінням під впливом метаболічної корекції загалом спостерігались лише у однієї дитини, що становить 1,11 %, тоді як в групі новонароджених від жінок з ожирінням, які не отримували метаболічну корекцію, становили 3,34 % ($p > 0,05$).

Таким чином, метаболічна корекція шляхом оптимізації способу життя (обмеження споживання тваринних жирів та рафінованих вуглеводів,

підвищення фізичної активності) у поєднанні з застосуванням омега-3 ПНЖК та L-аргініну аспартату підвищує чутливість клітин до інсуліну, нормалізує вміст тригліцеридів в крові, зменшує частоту акушерських ускладнень та екстрагенітальних захворювань, поліпшує стан новонароджених і є патогенетично доцільною для їх попередження (або зниження рівня) у жінок з ожирінням.

8.3 Морфологічна характеристика послідів пацієток з ожирінням після застосування метаболічної корекції

Нами проведено морфологічне дослідження 10 послідів пацієток з ожирінням II ступеня, у яких застосовували комплексну метаболічну корекцію. Отримані дані співставляли з результатами досліджень послідів у жінок з ожирінням II ступеня без метаболічної корекції.

При макроскопічному вивченні плацент жінок дослідної групи, які отримували метаболічну корекцію, виявлена наступна картина. Маса плаценти даної групи склала $467,8 \pm 15,3 \times 10^{-3}$ кг. Обсяг плаценти дорівнював $440,0 \pm 11,2 \times 10^{-4} \text{ м}^3$. Середній діаметр плаценти становив $18,4 \pm 1,7 \times 10^{-2}$ м. Локалізація плаценти у верхніх відділах матки зустрічалася частіше, що сприяло збільшенню її параметрів у порівнянні з нижнім розташуванням.

Оболонки плаценти блискучі, рожеві. Видимих дефектів при огляді материнської поверхні не виявлено. Часточки посліду добре виражені. Плодова поверхня гладка, блискуча. У 9 випадках вивчених нами плацент виявлено магістральний тип розгалуження судин, в 1 випадку – змішаний.

Прикріплення пупкового канатика у 8 випадках було парацентральною і в 2 випадках – центральним.

Мікроскопічне дослідження епітелію амніотичної оболонки виявляє легку базофілію цитоплазми клітин. Ядра містять переважно еухроматин, розташовуються переважно на базальній мембрані рівномірної товщини з вираженою PAS-позитивною реакцією. Хоріальна платівка містить ніжні пучки

колагенових волокон, забарвлених за Маллорі в слабкий синюватий колір. Інтервілезний простір містить поодинокі еритроцити. Наявність фибриноїда в міжворсинчатому просторі різних відділів плаценти і повнокров'я ворсин обумовлює його нерівномірний обсяг і відповідні органометричні параметри.

Ворсинчасте дерево представлене опорними ворсинами I, II, III порядку. Ворсинчастий хоріон у вигляді великих стовбурових ворсин з центрально розташованими судинами і волокнисто-тканинною стромою з ніжних волокон, пофарбованих за ван Гізоном в червонуватий колір.

Питомий обсяг стовбурових ворсин склав 11,39 %, проміжних ворсин – 12,67 %, термінальних ворсин – 36,77 %, міжворсинчатого простору – 38,96 %. У деяких ворсин навколо судин зустрічаються колагенові волокна, ідентифіковані за Маллорі в синій колір. Нерідко в ворсинах виявлялися фіброцити і поодинокі фібробласти (табл. 8.4).

Таблиця 8.4

Відносні обсяги основних компонентів плаценти жінок з фізіологічною масою тіла та ожирінням (%)

Тип ворсин	Плаценти жінок з фізіологічною масою тіла (n=10)	Плаценти жінок з ожирінням (n=10)	Плаценти жінок з ожирінням після метаболічної корекції (n=10)
Міжворсинчатий простір, %	40,79	34,56	38,96
Стовбурові ворсини, %	9,05	16,89	11,39
Проміжні ворсини, %	10,56	17,20	12,67
Термінальні ворсини, %	39,99	31,04	36,77

Результати морфометричного аналізу розмірів різних типів ворсин, представлені в таблиці 8.5, відображають нормалізуючий вплив метаболічної

корекції на розміри стовбурових і проміжних ворсин ($p < 0,05$) та тенденцію до збільшення розміру термінальних ворсин (табл. 8.5).

Таблиця 8.5

Розміри ворсин плацент жінок з фізіологічною масою тіла та ожирінням

Тип ворсин	Плаценти жінок з фізіологічною масою тіла (n=10)	Плаценти жінок з ожирінням (n=10)	Плаценти жінок з ожирінням та метаболічною корекцією (n=10)
Стовбурові ворсини, $\times 10^{-6}$ м	197,9 \pm 4,3	216,0 \pm 4,7*	201,2 \pm 3,1#
Проміжні ворсини, $\times 10^{-6}$ м	111,5 \pm 3,1	124,4 \pm 2,3*	113,1 \pm 2,1#
Термінальні ворсини, $\times 10^{-6}$ м	59,5 \pm 2,7	56,9 \pm 1,3	59,0 \pm 1,1

Примітки: * - достовірні відмінності між групами жінок з фізіологічною масою та ожирінням ($p < 0,05$);

- достовірні відмінності між групами жінок з ожирінням і жінок з ожирінням та метаболічною корекцією.

Базальні мембрани хоріального епітелію стовбурових ворсин і судин виявляють PAS-позитивні речовини з відсутністю ферментативного контролю. Епітелій великих ворсин проміжного або термінального типу найчастіше одношаровий, в більшій частині закритий фібриноід, серед мас якого розташовуються острівці з великих клітин. Строма нечисленних термінальних ворсин, «замурованих» в фібриноід, склерозована. PAS-реакція в таких ворсинах виражена слабо (рис. 8.7).

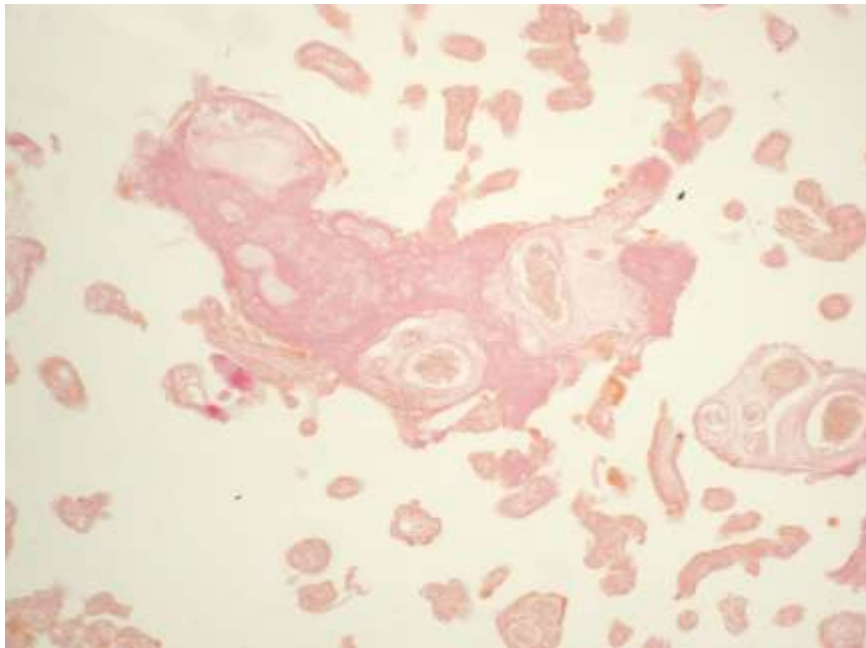


Рис. 8.7 Мікрофотографія фрагментів плаценти з слабо вираженою PAS-реакцією серед склерозованих ворсин «замурованих» в фібриноід (вказано стрілкою) у жінок з ожирінням після метаболічної корекції. PAS-реакція. Збільшення $\times 100$

Ворсини покриті синцитіотрофобластом з гіперхромними ядрами. Цитоплазма з наявністю PAS-позитивних включень. Під синцитіотрофобластом розташовуються більш великі клітини цитотрофобласта з інтенсивно забарвленим ексцентрично розташованим ядром. Зрілі проміжні ворсини (ворсини II порядку) розташовуються компактно, округлої форми. Проліферативні процеси в епітелії характеризуються утворенням синцитіальних вузликів, які представлені скупченням ядер (рис. 8.8).

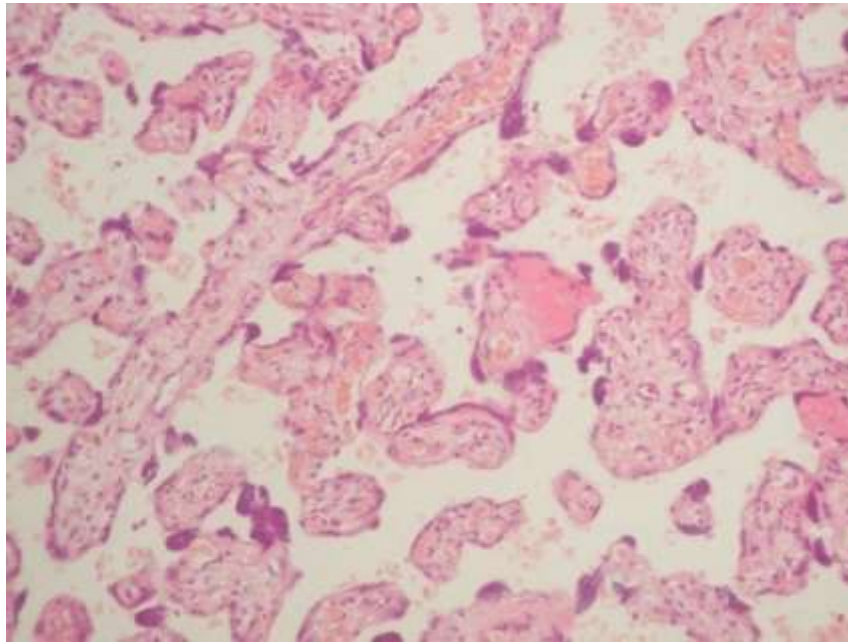


Рис. 8.8 Мікрофотографія фрагментів плаценти з проліферативними процесами в епітелії з утворенням синцитіальних вузликів (вказано стрілкою) у жінок з ожирінням після метаболічної корекції. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 200$

Ворсини III порядку невеликого розміру з щільною склерозованою стромою (рис. 8.9), яка представлена потовщеними колагеновими волокнами, забарвленими за Маллорі в синій і за ван Гизоном в червоний колір.

У дрібних ворсинах відзначаються фіброцити і фібробласти. У досліджуваних плацентах виявляються ворсинки з пухкою, сітчастою стромою і центрально розташованими судинами. Переважає одношаровий епітелій, клітини Кашценко-Гофбауера (ККГ) поодинокі. При цьому дифузний розподіл ККГ (поодинокі клітини) спостерігається в 5 випадках, проміжний варіант їх розподілу – в 3 випадках і осередкове скупчення декількох клітин – у 2 випадках. Отже, для ожиріння характерне переважно осередкове накопичення клітин Кашценко-Гофбауера в плаценті. Під впливом метаболічної корекції розподіл клітин в групі жінок з ожирінням став наближеним до контрольної групи жінок з фізіологічною масою тіла, що може свідчити про послаблення запальних змін в плаценті (табл. 8.6). Базальна пластинка представлена

великими поліморфними децидуальними клітинами, елементами цитотрофобласту з еозинофільною цитоплазмою і пухирчастим ядром. Цитоплазма цитотрофобласта характеризується слабо вираженою базофілією, наявністю дрібних PAS-позитивних включень.

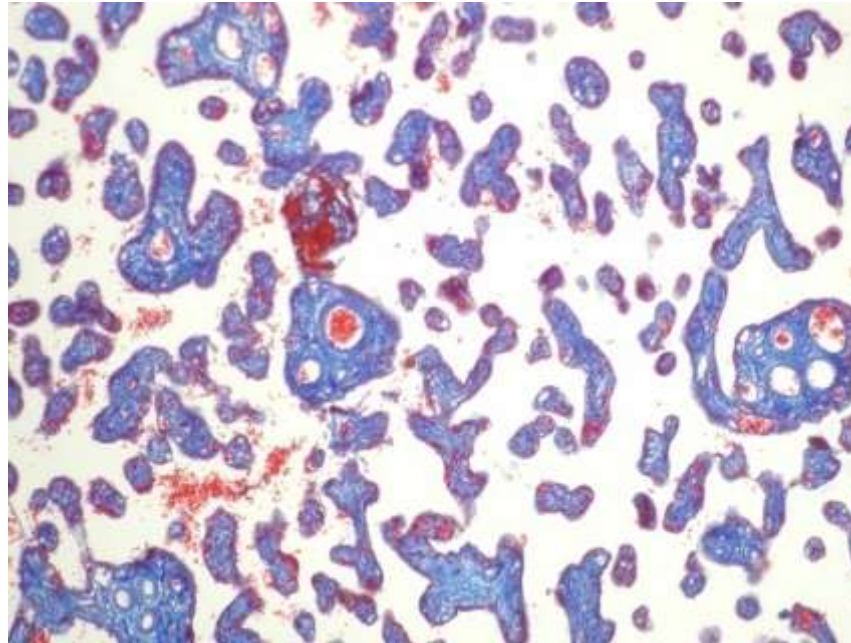


Рис. 8.9 Мікрофотографія фрагментів плаценти з ворсинами III порядку невеликого розміру з щільною склерозованою стромою (вказано стрілкою) у жінок з ожирінням після метаболічної корекції. Забарвлення за методом Маллорі. Збільшення $\times 100$

Ділянка з міжворсинчатим простором представлена дрібними трофобластними клітинами. У місці контакту трофобласта з децидуальною тканиною виявляється зона коагуляційного некрозу (шар Нітабуха), представлена рожевими еозинофільними масами. Базальна платівка відмежована від міжворсинчатого простору шаром фібриноїду (шар Рора).

При дослідженні плацент групи жінок, які отримували метаболічну корекцію, виявлено досить схожу картину в будові мікроциркуляторного русла плацент у порівнянні з контрольною групою. Капіляри і венули рівномірного

кровонаповнення. Процеси новоутворення судин в досліджуваній групі помірно виражені.

Таблиця 8.6

**Розподіл клітин Кащенко-Гофбауера в плаценті
досліджуваних груп жінок**

Групи досліджень	Розподіл клітин (абс., %)		
	Дифузний	Проміжний	Осередковий
Жінки з фізіологічною масою тіла (контроль)	6 (60,0±15,5)	3 (30,0±14,5)	1 (10,0±9,5)
Жінки з ожирінням без корекції	2 (20,0±12,6)*	2 (20,0±12,6)	6 (60,0±15,5)*
Жінки з ожирінням після метаболічної корекції	5 (50,0±15,8)	3 (30,0±14,5)	2 (20,0±12,6)#

Примітки: * - достовірні відмінності між показниками контрольної і дослідних груп жінок з ожирінням ($p < 0,05$);

- достовірні відмінності між показниками груп жінок з ожирінням (без корекції та з корекцією) ($p < 0,05$).

При вивченні розподілу ендотеліальної NO-синтази в даній групі виявляються ділянки тканини з нерівномірними результатами імуногістохімічної реакції. Повного відновлення синтезу ендотеліальної NO-синтази в стінках судин у вигляді лінійного фарбування не спостерігається. Зустрічаються ділянки зі слабим позитивним фарбуванням та інтенсивно забарвлені. Перші зустрічаються навіть за відсутності прилеглих судин – ендотелій забарвлюється хоч і інтенсивніше, ніж навколишня тканина, але чіткого лінійного коричнюватого забарвлення не спостерігається (рис. 8.10).

Методом цитофотометрії визначені кількісні показники активності NO-синтаз та їх співвідношення в тканині плацент жінок, у яких застосовували метаболічну корекцію, виявлено, що накопичення ендотеліальної NO-синтази в

стінці судин відповідає рівню $0,73 \pm 0,12$ ум. од., в периваскулярному просторі – $0,65 \pm 0,04$ ум. од (табл. 8.7).

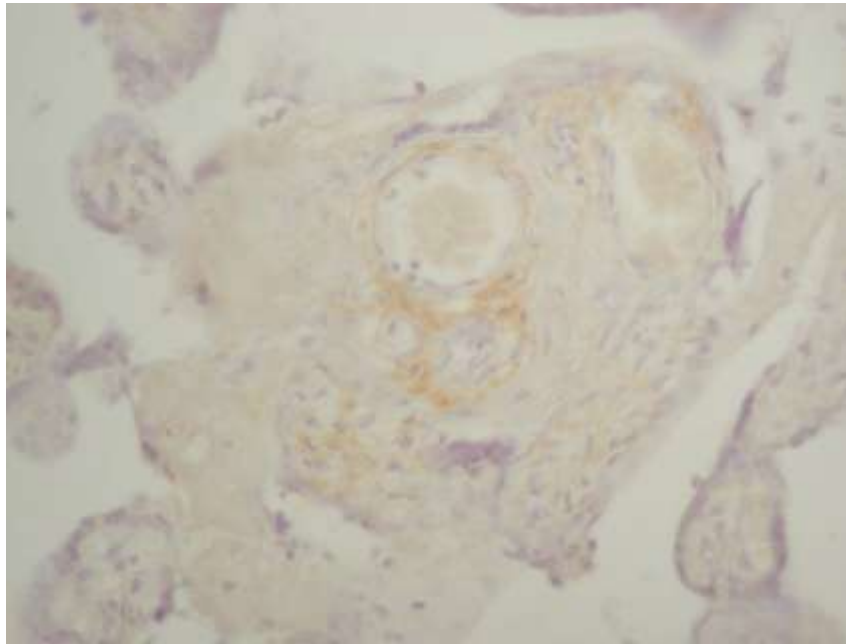


Рис. 8.10 Мікрофотографія фрагментів плаценти з нерівномірною експресією ендотеліальної фракції NO-синтази (eNOS) в стовбуровій ворсині (вказано стрілкою) у жінок з ожирінням після метаболічної корекції. Імуногістохімічний метод з мкАТ до eNOS. Забарвлення ядер гематоксином, продукт реакції коричневого кольору. Збільшення $\times 400$

Результати пероксидазної реакції з індукцибельною NO-синтазою в групі жінок з ожирінням та метаболічною корекцією виявляють невиражене фарбування структур плаценти з наявністю зон більшої (рис. 8.11) і меншої інтенсивності, закономірність розподілу яких виявити тільки на препаратах з індукцибельною NO-синтазою не вдається. При цьому різкі переходи від зон з інтенсивним фарбуванням до слабо вираженого спостерігаються рідко, частіше виявляється поступове зниження накопичення барвника.

Цитофотометричне дослідження показує інтенсивність реакції на iNOS, яка становить $0,46 \pm 0,11$ ум.од.

Аналіз отриманих морфологічних даних за умов застосування метаболічної корекції дозволив виявити статистично достовірні відмінності структурних компонентів плаценти у жінок в III триместрі вагітності (табл. 8.3 і 8.4). Строма ворсин займає провідне положення, що свідчить про щільність розташування ворсин. Значним є обсяг судин в плаценті. Кальцинатів та інфарктів мало, що є основною ознакою доношеної вагітності. Органометричні показники плаценти відповідають терміну гестації.

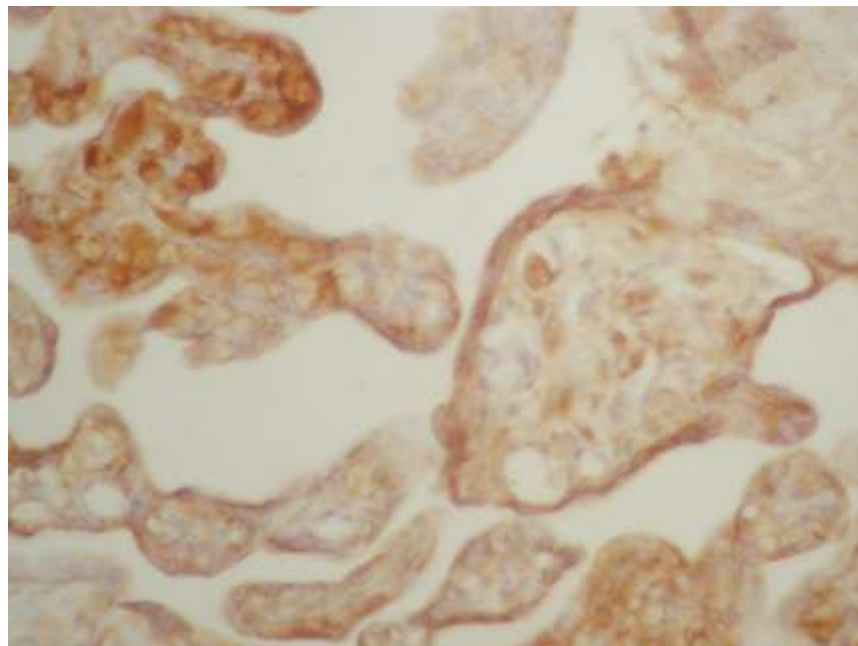


Рис. 8.11 Мікрофотографія фрагментів плаценти з вираженою експресією індукцибельної NO-синтази (iNOS) (вказано стрілкою) у жінок з ожирінням після метаболічної корекції. Імуногістохімічний метод з мкАТ до iNOS. Забарвлення ядер гематоксиліном, продукт реакції коричневого кольору. Збільшення $\times 400$

Гіперплазія ворсин, судин і слабка проліферація трофобластичного епітелію є показником достатнього їх розвитку до кінця вагітності і свідчить про компенсаторно-приспосувальні реакції плаценти.

Наявність фібриноїда в міжворсинчатому просторі, набряк стромі ворсин, нерівномірно виражений склероз в стромі ворсин та фібриноїдні зміни,

зниження інтенсивності індукцибельної NO-синтази і підвищення активності ендотеліальної NO-синтази розцінювалися нами як поліпшення стану плаценти під впливом комплексної метаболічної корекції.

Оцінка активності NO-синтаз показала, що в групі вагітних жінок з ожирінням II ступеня, у яких застосовували комплексну метаболічну корекцію, спостерігались зростання активності eNOS майже в 2 рази ($P_{\text{ТМФ}}=0,0001$), зниження на 20,7 % активності iNOS ($P_{\text{ТМФ}}=0,002$), а також збільшення в 2,5 рази співвідношення eNOS до iNOS в стінці судин порівняно з групою вагітних з ожирінням без метаболічної корекції (табл. 8.7 та рис. 8.12).

Таблиця 8.7

Активність NO-синтази в тканині плаценти у жінок з ожирінням II ступеня з використанням та без використання корекції метаболічними засобами (M±m)

Групи досліджень	Ендотеліальна NO-синтаза в стінці судин, (ум.од.)	Ендотеліальна NO-синтаза в периваскулярному просторі, (ум.од.)	Індуцибельна NO-синтаза в стінці судин, (ум.од.)	Співвідношення eNOS до iNOS в стінці судин
Плаценти жінок контрольної групи, (n=10)	0,82±0,11	0,51±0,07	0,22±0,06	3,73
Плаценти жінок з ожирінням (без метаболічної корекції), (n=10)	0,37±0,14*	0,69±0,09	0,58±0,15*	0,64
Плаценти жінок з ожирінням після метаболічної корекції, (n=10)	0,73±0,12 [#]	0,65±0,04	0,46±0,11 [#]	1,59

Примітки: * - достовірні відмінності між групами жінок з фізіологічною масою та ожирінням за t критерієм Ст'юдента ($p<0,05$);

[#] – $p < 0,05$ при порівнянні групи вагітних жінок з використанням та без використання метаболічної корекції за непараметричним критерієм ТМФ (точний метод Фішера).

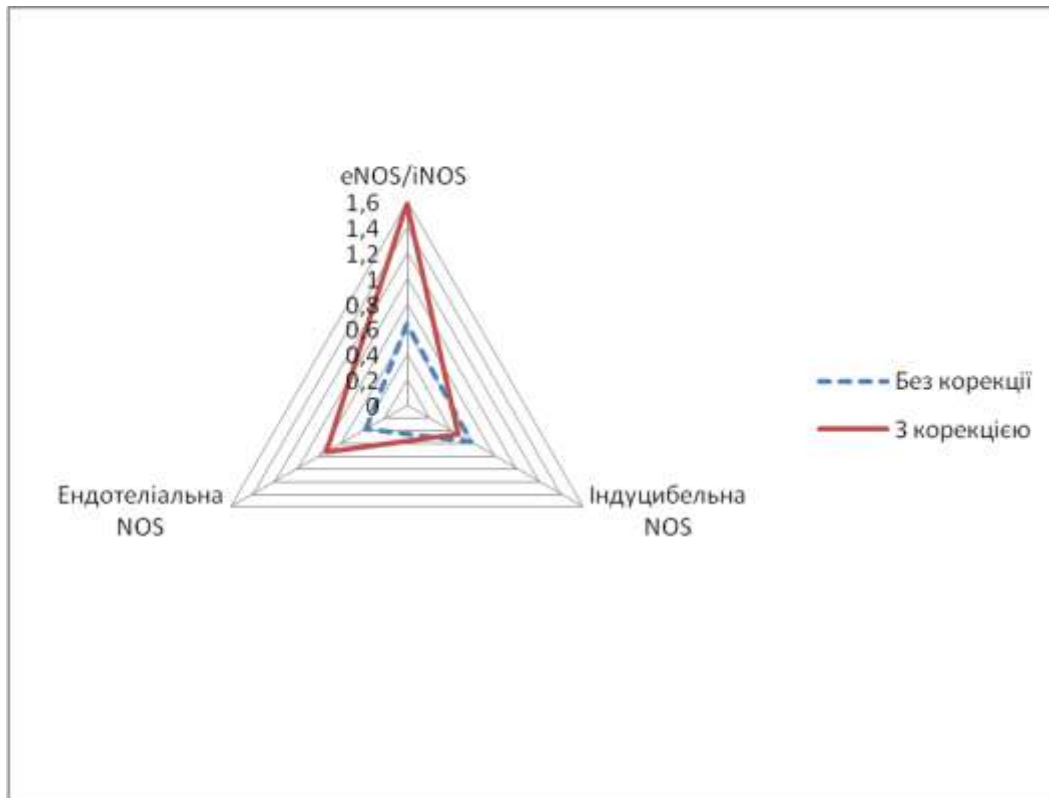


Рис. 8.12 Активність NO-синтази в тканині плаценти у жінок з ожирінням II ступеня після використання та без використання метаболічної корекції

Отже, комплексна метаболічна терапія здійснює позитивний вплив на фетоплацентарний комплекс вагітних з ожирінням II ступеня шляхом поліпшення ендотеліальної функції судин та кровопостачання в системі «мати-плацента-плід».

Позитивна динаміка змін частоти акушерської патології, метаболічних показників – індексів HOMA-IR та CARO, рівня інсуліну, тригліцеридів та їх транспортної форми ЛПДНЩ, проявів системного запалення та ендотеліальної дисфункції як системного, так і локального характеру в тканинах фетоплацентарного комплексу під впливом комплексної метаболічної корекції, по-перше, обґрунтовує доцільність її застосування у вагітних з ожирінням, а, по-друге, характеризує тісний зв'язок акушерських ускладнень з порушеннями метаболізму та обумовленою ними енергетичною недостатністю.

Висновки:

1. Використання комплексної метаболічної корекції шляхом модифікації способу життя та застосування природних засобів – омега-3 ПНЖК у складі риб'ячого жиру та L-аргініну аспартат у вагітних з ожирінням є патогенетично обґрунтованим та доцільним, так як здійснює позитивний вплив на метаболічні процеси: гальмує прогресування інсулінорезистентності, підвищує чутливість клітин до інсуліну, послаблює компенсаторну гіперінсулінемію, нормалізує вміст тригліцеридів в крові, що сприяє підвищенню енергетичного забезпечення тканин.
2. Використання природних заходів комплексної метаболічної корекції позитивно впливає на перебіг вагітності у жінок з ожирінням різного ступеня, зменшуючи частоту акушерських ускладнень – плацентарної дисфункції, преєклампсії, акушерських кровотеч під час пологів та в післяпологовому періоді.
3. Комплексна метаболічна корекція здійснює позитивний вплив на стан фетоплацентарного комплексу шляхом підвищення активності eNOS, зниження активності iNOS та збільшення в 2,5 рази співвідношення eNOS до iNOS в стінці судин порівняно з групою вагітних з ожирінням без метаболічної корекції, що сприяє покращенню функцій плаценти.
4. Позитивний вплив метаболічної корекції на процеси обміну речовин та частоту акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням є переконливим аргументом про роль метаболічних порушень як молекулярної основи енергетичної недостатності у розвитку акушерської та перинатальної патології.
5. Комплексна метаболічна корекція, направлена на підвищення чутливості клітин до інсуліну та покращення обміну вуглеводів і ліпідів, відновлення структурно-функціонального стану біомембран клітин за участі омега-3 ПНЖК та зменшення проявів ендотеліальної дисфункції за рахунок донатора оксида азоту (L-аргініну аспартату), є доцільною для

попередження та зниження частоти акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням.

Основні положення цього розділу висвітлені в таких працях:

1. Тарасенко К. В. Обґрунтування метаболічної терапії акушерських ускладнень у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 68-78.
2. Раціональне харчування вагітних з надмірною вагою тіла як складова здорового способу життя / К. В. Тарасенко, А. М. Громова, Л. А. Нестеренко, Т. В. Мамонтова // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15, вип. 2 (50). – С. 43-45.
3. Пат. 103565 Україна, МПК А61Р 3/08 (2006.01), G01N 33/49 (2006.01). Спосіб корекції метаболічних змін у вагітних жінок з ожирінням / Тарасенко К. В., Громова А. М. ; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія». – № и 2011 05379 ; заявл. 02.06.2015 ; опубл. 25.12.2015, Бюл. № 24. – 4 с.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Питання про патогенез ожиріння у вагітних, його зв'язок з акушерською патологією та принципи лікування досить складні. Ключову роль у розвитку ожиріння відіграє інсулінорезистентність, яка формує складний комплекс метаболічних та функціональних порушень, що трансформується в метаболічний синдром [60, 64, 142, 394, 497, 498]. Ожиріння розглядають як всеоб'ємлюючу ендокринно-обмінну патологію сучасності [599]. Серед багатьох факторів, що ініціюють інсулінорезистентність – провідний патогенетичний механізм розвитку ожиріння, основну роль відіграє споживання висококалорійної їжі та зниження фізичної активності. Але існує й інша думка щодо патогенезу ожиріння. Деякі науковці вважають, що головну роль у механізмі його розвитку відіграє характер розподілу жирової тканини [500], при цьому інсулінорезистентність не є необхідним діагностичним критерієм метаболічного синдрому [501] або змінюється вторинно [502].

До загальних патогенетичних механізмів ожиріння відносяться інсулінорезистентність, дисліпідемія, системне запалення, ендотеліальна дисфункція, стеатоз печінки та інші, але їх роль у розвитку акушерської патології у вагітних жінок з ожирінням недостатньо розкрита.

Інсулінорезистентність – це зниження чутливості тканин до біологічних ефектів інсуліну, що супроводжується зменшенням проникності глюкози в клітини під впливом гормону. Для кількісної оцінки інсулінорезистентності використовують модель гомеостазу (Homeostasis Model Assessment) з визначенням глюкозо-інсулінових параметрів – індексів HOMA-IR або CARO, тобто враховується один із головних механізмів дії інсуліну – регуляція глікемії.

При обґрунтуванні патогенетичної ролі ключового механізму – інсулінорезистентності у розвитку ускладнень вагітності і пологів у жінок з ожирінням необхідно опиратись на основи фундаментальної медицини:

1. Вагітність – це фізіологічний стан, який пов'язаний з адаптацією організму до нових умов життєдіяльності, захисний ефект якої обумовлений змінами внутрішньоклітинного обміну речовин і активацією систем, відповідальних за адаптацію.

2. Пристосування організму до несприятливого впливу екзо- і ендогенних чинників залежить, перш за все, від нейрогуморальних механізмів та внутрішньоклітинної регуляції енергетичного метаболізму. Базисним регулятором енергозабезпечення тканин є інсулін, який контролює обмін головних субстратів енергії – глюкози і вільних жирних кислот.

3. Інсулін – універсальний модулятор енергетичного гомеостазу з антизапальною, антиатерогенною та антиоксидантною дією [503].

З метою вивчення патогенетичної основи ожиріння, зв'язку метаболічних порушень з характером і частотою акушерських і перинатальних ускладнень та обґрунтування шляхів корекції метаболічними засобами нами проведено порівняльний аналіз клінічних, біохімічних, імуноферментних, інструментальних, морфологічних, імуногістохімічних та математико-статистичних показників на підставі інформації в індивідуальних картках вагітних, історій вагітності, пологів та післяпологового періоду у 358 жінок з ожирінням та 101 жінки з фізіологічною масою тіла. Діагноз ожиріння встановлювали на підставі анамнезу, даних об'єктивного обстеження, визначення масо-ростових показників та індексу маси тіла, клінічних і метаболічних критеріїв при обстеженні вагітних в ранні та пізні терміни гестації та післяпологовому періоді, а також оцінки стану новонароджених та плаценти.

Розподіл вагітних жінок за ступенем тяжкості ожиріння проводили згідно класифікації ВООЗ та розрахункових таблиць, адаптованих для визначення ступеня ожиріння у вагітних жінок, що враховують співвідношення маси тіла, зросту, віку та терміну вагітності [380].

Аналіз екстрагенітальної захворюваності у обстежених вагітних з ожирінням показав, що вона залежить від його тяжкості і найбільш виражена у жінок з III ступенем ожиріння. Вегетосудинна дистонія спостерігалась у вагітних з ожирінням I ступеня у кожної п'ятої жінки, у вагітних з ожирінням II ступеня – у кожної четвертої жінки, а при ожирінні III ступеня вона становила 36,9% і достовірно перевищувала в 2,3 рази показник контрольної групи ($p < 0,05$).

Значно частіше, особливо у жінок з III ступенем ожиріння, реєстрували збільшену частоту варикозної хвороби та захворювань печінки. Рівень захворювань печінки у жінок з ожирінням III ступеня перевищував в 1,7 рази захворюваність контрольної групи ($p > 0,05$). Порушення функції щитоподібної залози у обстежених вагітних з ожирінням зустрічались частіше, чим у жінок з фізіологічною масою тіла. Доведено, що тиреопатії у вагітних пов'язані прямим кореляційним зв'язком з частотою прееклампсії [504]. Звертає на себе увагу висока частота захворювань системи дихання у вагітних з ожирінням, особливо при ожирінні III ступеня, яка на 13,2 % більша, чим в контрольній групі ($p < 0,05$).

Таким чином, ожиріння підвищує рівень екстрагенітальної патології, що значно обтяжує перебіг вагітності.

Вивчення гінекологічного анамнезу свідчить про більш високу захворюваність репродуктивної системи у жінок з ожирінням, що обумовлено порушеннями гормонального балансу та метаболічних процесів в організмі.

Показники акушерської патології в анамнезі у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня свідчать про ускладнений перебіг вагітності та пологів у жінок даних груп, порівняно з жінками з фізіологічною масою тіла. Найбільш загрозливими ускладненнями вагітності у жінок з ожирінням в ранні терміни гестації були загроза раннього самовільного викидня, яка у жінок з ожирінням була достовірно більшою в 2,1-2,9 раз ($p < 0,05$); частіше в 1,7-2,4 рази виникала загроза пізнього самовільного викидня та в 1,4-1,7 рази – загроза

передчасних пологів, порівняно з контрольною групою, хоча ці відмінності були недостовірними ($p > 0,05$).

Частота плацентарної дисфункції була достовірно більшою в 1,3-1,8 раз у вагітних з ожирінням залежно від його ступеня у порівнянні з контролем ($p < 0,05$) і сполучалась зі збільшенням випадків дистресу плода під час вагітності. Експериментально показано, що хронічне підвищення вмісту жирів в раціоні порушує матково-плацентарну гемодинаміку, знижує об'єм кровотоку і призводить до збільшення перинатальних втрат [505]. Порушення функції плаценти пов'язане зі зниженням мітохондріального дихання та утворення АТФ в тканині плаценти жінок з ожирінням, порівняно з жінками з нормальним індексом маси тіла. Припускають, що ожиріння може викликати епігенетичні зміни в плаценті [506-508].

У вагітних з ожирінням відмічено достовірне зростання частоти пізніх гестозів, які спостерігались у кожній четвертій жінки з ожирінням I ступеня та у кожній другій жінки з ожирінням III ступеня. Прееклампсія легкого ступеня виникала частіше в 3,5 рази у жінок з ожирінням I ступеня ($p < 0,05$), в 5,8 та в 5,0 раз – у жінок з ожирінням II та III ступеня відповідно ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. При цьому, на відміну від груп жінок з ожирінням, в контрольній групі прееклампсія середнього і тяжкого ступеня не зустрічалась. Доведено, що розвиток прееклампсії тісно пов'язаний з інсулінорезистентністю. Ряд авторів відмічали підвищений рівень НОМА-IR у жінок ще до розвитку прееклампсії, порівняно з жінками контрольної групи (без наявності інсулінорезистентності) [288]. Зроблено висновок про використання показників інсулінорезистентності для прогнозування ризику розвитку прееклампсії [509].

Випадки затримки внутрішньоутробного розвитку плода мали місце лише у вагітних з ожирінням (1,3% та 6,5% при I та III ступенях відповідно) і не зустрічались в контрольній групі вагітних. Аналогічна закономірність виявлялась щодо акушерських кровотеч під час вагітності. З більшою частотою у вагітних з ожирінням, ніж в контрольній групі жінок, реєстрували ознаки внутрішньоутробного інфікування (в 1,2-1,9 рази) ($p < 0,05$), безсимптомну

бактеріюрію (в 1,2-1,7 рази) ($p>0,05$), а також анемію, яка у вагітних з ожирінням I ступеня достовірно перевищувала показник контрольної групи в 1,5 рази ($p<0,05$). Частота багатоводдя у вагітних з II та III ступенем ожиріння достовірно зростала в 3,0 та 3,8 рази при порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$).

Слід зазначити, що у вагітних з ожирінням значно частіше (в 2,0-3,5 рази), чим в контрольній групі, реєстрували гострі респіраторні захворювання.

Отже, ожиріння ускладнює перебіг вагітності, збільшуючи ризик розвитку невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, пізніх гестозів, внутрішньоутробного інфікування плода та акушерських кровотеч порівняно з групою вагітних жінок з фізіологічною масою тіла.

Ожиріння, залежно від ступеня його тяжкості, сприяло збільшенню частоти передчасних пологів у вагітних, яка перевищувала показник контрольної групи (4,1 %, 6,5 % та 2,9 % відповідно, $p>0,05$). Частота аномалій пологової діяльності у жінок з ожирінням I ступеня зросла в 1,5 рази ($p>0,05$) та у жінок з ожирінням II ступеня – в 3,4 рази ($p=0,02$) у порівнянні з вагітними контрольної групи. У жінок з ожирінням частіше виникав передчасний розрив плодових оболонок і при ожирінні III ступеня був вищим в 1,8 рази порівняно з групою вагітних з фізіологічною масою тіла. Випадки дистресу плода в пологах у жінок з ожирінням зустрічались частіше, чим у вагітних контрольної групи, але ці відмінності були недостовірними. Кровотечі під час пологів спостерігались лише у роділь на тлі ожиріння (0,7-2,7 %) і були відсутні у жінок контрольної групи. Частота кесарського розтину у жінок з ожирінням II та III ступеня була достовірно вищою в 4 та 5 раз відповідно ($p<0,0001$), порівняно з контролем (9,9 %).

Кровотечі в післяпологовому періоді у жінок з ожирінням II-III ступеня виникали частіше, порівняно з контролем, і становили від 2,2 % до 4,1 % проти 1,0 % в контрольній групі. В післяпологовому періоді у вагітних з ожирінням різного ступеня спостерігались окремі випадки субінволюції матки (0,7-2,2 %)

та два випадки післяпологового ендометриту, які у жінок контрольної групи були відсутні.

Таким чином, ожиріння у жінок супроводжується більш тяжким перебігом пологів та післяпологового періоду, що потребує розробки подальших заходів для попередження та корекції акушерських ускладнень.

Маса новонароджених та частота великих плодів у жінок з ожирінням була достовірно більшою відносно новонароджених в контрольній групі. Оцінка новонароджених від жінок з ожирінням за шкалою V. Apgar на першій та п'ятій хвилинах після народження була достовірно меншою порівняно з групою дітей, народжених жінками з фізіологічною масою тіла. У дітей, народжених жінками з ожирінням, частіше в 2,3-3,6 раз діагностувалась асфіксія помірного та тяжкого ступеня у порівнянні з контрольною групою дітей. Гіпоксично-ішемічні прояви ЦНС, як наслідок асфіксії, виникали у більшій кількості новонароджених і зростали зі ступенем ожиріння жінок при порівнянні з контрольною групою.

Таким чином, ускладнення вагітності у жінок з ожирінням негативно впливає на розвиток плода та стан новонароджених, підвищуючи ризик виникнення асфіксії та її наслідків, а також частоти народження великовагових дітей.

Для розкриття патогенетичних механізмів розвитку акушерської патології необхідно проаналізувати характер метаболічних порушень в ранні і пізні терміни гестації у вагітних з ожирінням різного ступеня у співставленні з показниками у жінок з нормальною масою тіла.

В ранні терміни вагітності в обстежених жінок з ожирінням I, II та III ступенів спостерігали достовірне підвищення індексу НОМА-IR в 2,2-2,4 рази, порівняно з індексом інсулінорезистентності у вагітних з фізіологічною масою тіла, що характеризує зниження чутливості клітин до біологічної дії інсуліну. При цьому не відмічалось суттєвих міжгрупових відмінностей індексу НОМА-IR залежно від ступеня тяжкості ожиріння.

Вважають, що більш об'єктивним критерієм інсулінорезистентності є наближений до клемп-тесту індекс CARO [392]. Визначення індексу CARO у обстежених нами вагітних в ранні терміни гестації свідчить про зменшення показника в 1,8-2,0 рази у жінок з ожирінням різного ступеня, порівняно з контролем, що характеризує зниження чутливості тканин до інсуліну, яке обмежує надходження глюкози в клітини інсулінзалежних тканин.

Отримані нами результати досліджень інсулінорезистентності у вагітних дозволяють стверджувати, що ожиріння вже в ранні терміни вагітності погіршує постачання глюкози в тканини вагітних жінок. Певну роль у формуванні резистентності до інсуліну у вагітних з ожирінням відіграє гіперлептинемія, яка свідчить про розвиток лептинорезистентності. Адипоцитарний гормон лептин, вміст якого зростає залежно від ступеня ожиріння, а також підвищення співвідношення «лептин/індекс CARO» свідчать про участь лептину у зниженні чутливості клітин до інсуліну у вагітних з ожирінням. Дану закономірність розглядають як критерій виникнення інсулінорезистентності [510]. Фетальна інсулінорезистентність корелює з вмістом лептину в крові матері та пуповинній крові новонародженого. Підкреслюється роль лептину у програмуванні ожиріння і метаболічних дисфункцій у дітей [511].

Фізіологічна інсулінорезистентність, тобто помірне зниження чутливості тканин до інсуліну, є біологічно доцільною реакцією, спрямованою на перерозподіл енергетичного матеріалу на користь плода, так як пластичні процеси у плода зростають на три порядки більше порівняно з організмом матері [301, 512]. Але ожиріння є обтяжуючим фактором вагітності і значне зростання інсулінорезистентності уже в ранні терміни вагітності (що не характерне для вагітних з фізіологічною масою тіла) може викликати патологічні зміни в організмі матері і плода, пов'язані з недостатнім постачанням джерел енергії. Головним патогенним наслідком інсулінорезистентності є зниження продукції АТФ в мітохондріях [513]. Отже,

у вагітних з ожирінням виникають передумови для порушення енергозалежних процесів життєдіяльності.

Інсулінорезистентність сприяє зниженню рівня глюкози в цитозолі клітин – глікопенії у зв'язку з порушенням функції транспортерів глюкози (ГЛЮТ-4), які контролюються інсуліном [514]. Глікопенії сприяє також надлишок в раціоні насичених жирних кислот, що характерно для харчової поведінки осіб з ожирінням. Показано, що надмірне споживання тваринних насичених жирів призводить до гіпертригліцеридемії та розвитку інсулінорезистентності [65, 495].

Для обґрунтування провідної ролі інсулінорезистентності у перебігу вагітності важливо порівняти індекси HOMA-IR і CARO у жінок з різним ступенем ожиріння в ранні та пізні терміни гестації (розділ 4.1; табл. 4.1; 4.3). Співставлення показників інсулінорезистентності в ранні і пізні терміни вагітності свідчить про значне зростання індексів HOMA-IR і CARO, що характеризує прогресування інсулінорезистентності протягом вагітності у жінок з ожирінням II та III ступенів. При цьому зростання інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням I ступеня протягом вагітності не спостерігалось. В літературі приведені дані про наявність кореляції між масою тіла та інсулінорезистентністю у другій половині вагітності, що пов'язано з підвищеним ризиком гестаційного цукрового діабету, гіпертензією під час вагітності і макросомією плода [515, 516].

Індекси інсулінорезистентності у обстежених нами вагітних з фізіологічною масою тіла хоча і проявляють тенденцію до прогресування протягом вагітності, але не відхиляються від загальноприйнятих в літературі показників інсулінорезистентності у здорових осіб (індекс HOMA-IR в нормі $\leq 2,77$ та індекс CARO $\geq 0,33$).

На підставі отриманих нами результатів досліджень можна стверджувати, що у вагітних жінок з ожирінням II та III ступенів значно погіршуються умови енергетичного забезпечення тканин, особливо в пізні терміни гестації, так як внаслідок інсулінорезистентності знижується надходження в клітини одного із

головних джерел енергії – глюкози. Підтвердженням цього положення є зростання частоти акушерських ускладнень у вагітних залежно від ступеня тяжкості ожиріння.

Варто зазначити, що поглибленню енергетичної недостатності у осіб з ожирінням сприяє також зменшення напруження кисню в крові навіть в спокійному стані [471], а також розвиток ушкоджень міокарда внаслідок активації апоптозу [517]. Доведено, що енергодефіцит є провідним механізмом виникнення невиношування вагітності [518].

Для підтримання гомеостазу вагітних необхідна перебудова метаболічних процесів. Складність адаптації вагітних з ожирінням полягає в тому, що «на старті» вагітності має місце комплекс метаболічних порушень (патологічна інсулінорезистентність, дисліпідемія), які обтяжують її перебіг. Цьому сприяє новий тип адипоцитарної регуляції, оскільки жирова тканина, по-перше, є ендокринним органом, який продукує біля трьох десятків адипокінів, а, по-друге, є об'єктом макрофагальної інфільтрації та розвитку системного запалення при ожирінні.

В літературі майже відсутній системний аналіз метаболічних процесів у вагітних залежно від ступеня тяжкості ожиріння.

Нами встановлено, що у вагітних з ожирінням, на відміну від жінок з фізіологічною масою тіла знижуються адаптивні можливості організму, так як виникає патологічна інсулінорезистентність.

Порушення енергоутворення в тканинах і органах у вагітних з ожирінням внаслідок інсулінорезистентності є надзвичайним станом, який викликає компенсаторну реакцію β -клітин підшлункової залози, направлену на покращення надходження глюкози в клітини та усунення глікопенії, – збільшується продукція інсуліну та виникає компенсаторна гіперінсулінемія. Результати наших досліджень показують, що вміст інсуліну в крові вагітних з різним ступенем ожиріння достовірно перевищує в 2,2-2,4 рази його рівень у вагітних з фізіологічною масою тіла (розділ 4.1; табл. 4.2; 4.4).

За рахунок компенсаторної гіперінсулінемії у вагітних з ожирінням підтримується нормоглікемія як в ранні, так і в пізні терміни гестації, але «ціна» цієї регуляції у вагітних з ожирінням різної тяжкості неоднакова. У вагітних з ожирінням I ступеня рівень інсуліну в крові як в ранній, так і в пізні терміни вагітності суттєво не відрізнявся. Інша закономірність характерна для вагітних жінок з ожирінням II та III ступенів: вміст інсуліну в пізній термін гестації достовірно в 1,8 та 1,3 рази перевищував відповідні показники в ранньому терміні гестації. У вагітних з фізіологічною масою тіла рівень інсуліну протягом вагітності підтримувався в межах нормальних значень, що співпадає з результатами інших досліджень [519].

Отже, компенсаторна гіперінсулінемія у вагітних з ожирінням II-III ступеня відображає напружену функцію β -клітин підшлункової залози, яка при прогресуванні захворювання знижується, що має вирішальне значення у розвитку цукрового діабету [520]. Дане положення переконливо підтверджує розрахунок відсотків функціонуючих β -клітин підшлункової залози, яке характеризується його зростанням у вагітних з ожирінням I ступеня в 2,4 рази, при ожирінні II ступеня – в 3,7 рази та при ожирінні III ступеня – в 2,7 рази порівняно з контролем. Спостерігається також тенденція до підвищення вмісту глюкози в крові у жінок з ожирінням I та II ступеня, але у вагітних з ожирінням III ступеня в пізньому терміні вагітності рівень глікемії достовірно підвищився порівняно з раннім терміном гестації ($4,67 \pm 0,26$ ммоль/л проти $4,17 \pm 0,06$ ммоль/л; $p < 0,05$). Зростання глікемії у вагітних з ожирінням III ступеня може свідчити про виснаження компенсаторних можливостей підшлункової залози – це шлях до розвитку цукрового діабету.

Отже, у вагітних з тяжкою формою ожиріння зростає дизрегуляція метаболізму внаслідок прогресування відносної інсулінової недостатності. Функціональне навантаження на підшлункову залозу при хронічній гіперінсулінемії може привести до виснаження її резервів. Зазначають, що поступове прогресування патологічних змін обміну речовин до цукрового діабету триває роками [8].

Таким чином, інсулінорезистентність у вагітних з ожирінням, на відміну від вагітних з фізіологічною масою тіла, набуває патологічного характеру, так як не відповідає підвищеним енергетичним потребам організму матері і плода, супроводжується максимальною мобілізацією адаптаційних механізмів і представляє для них фактор ризику.

Виходячи з показників інсулінорезистентності – індексів НОМА-IR і CARO, у вагітних з ожирінням загалом частка глюкози, яка потрапляє у цитозоль клітин через контрольовані інсуліном транспортні системи ГЛЮТ-4, зменшується в середньому вдвічі. За цих умов, при недостатності основного енергетичного субстрату – глюкози, підвищується вміст в крові тригліцеридів і ЛПДНЩ, які виконують енергетичну роль, але одночасно чинять атерогенну дію і є основою гіперліпопротеїнемії IV типу, яка відзначається високим атерогенним потенціалом. До цього треба додати здатність вільних жирних кислот роз'єднувати процеси тканинного дихання та синтезу АТФ, тобто знижувати енергоутворення в тканинах.

Аналіз взаємозв'язку зазначених метаболічних порушень з акушерською патологією свідчить про їх участь у збільшенні частоти невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, порушенні біоценозу пологових шляхів у жінок з ожирінням I ступеня, підвищенні ролі гіпертригліцеридемії та гіперліпопротеїнемії IV типу у вагітних з більш тяжким II ступенем ожиріння. У жінок з морбідним ожирінням III ступеня зростання кількості взаємозв'язків порушень обміну вуглеводів та ліпідів з розвитком дистресу плода під час вагітності та з асфіксією новонароджених знаходить пояснення в погіршенні енергетичного забезпечення їх організму.

Таким чином, метаболічні порушення у вагітних з ожирінням патогенетично пов'язані з акушерськими ускладненнями із-за прогресування енергетичної недостатності організму, ініційованої патологічною інсулінорезистентністю та дисліпідемією.

В загальній ієрархії внутрішньоклітинних процесів енергетичний обмін виконує тригерну роль, а дисфункція мітохондрій є обов'язковою складовою

любої патології і може розглядатися як типовий патологічний процес [521]. Виникають зміни метаболічних потоків, які направлені на підтримання в цих умовах енергозалежних процесів.

У вагітних з ожирінням за наявності інсулінорезистентності та гальмування транспорту глюкози в тканини недостатнє енергетичне забезпечення при досягненні «критичних значень» може загрозувати як росту і розвитку плода, так і організму матері. При цьому слід враховувати, що компенсація інсулінорезистентності в плаценті виражена менше, ніж у плода [300]. Р. М. Catolano розглядає вагітність у жінок з ожирінням як метаболічний стрес-тест, враховуючи підвищений ризик розвитку прееклампсії [455].

Інсулін – це універсальний гормон, що регулює всі види обміну речовин. Є думка, згідно якої інсулінорезистентність – це, в першу чергу, патологія метаболізму жирних кислот, а в другу чергу, – метаболізму глюкози [522]. Інсулін сприяє перетворенню вуглеводів в жири і гальмує ліполіз в жировій тканині. Глюкоза – одне із основних джерел депонування тригліцеридів в адипоцитах. За наявності інсулінорезистентності внаслідок активації ліполізу при ожирінні підвищується концентрації вільних жирних кислот в сироватці крові [523]. Цей процес відіграє компенсаторну роль при порушенні метаболізму глюкози як джерела енергії [524]. В літературі приведені дані про те, що вільні жирні кислоти інгібують окислення глюкози в м'язовій тканині *in vivo* та гальмують синтез АТФ в мітохондріях [525]. Деякі автори відносять вільні жирні кислоти до медіаторів інсулінорезистентності [122].

У зв'язку з цим діагностика порушень не тільки обміну вуглеводів, але і обміну ліпідів у вагітних з ожирінням набуває першочергове значення. Дисліпідемія визнана обов'язковим компонентом ожиріння.

Отримані нами дані свідчать про достовірне підвищення вмісту тригліцеридів в крові в 1,3-1,6 рази у вагітних з ожирінням різного ступеня уже в ранні терміни гестації (розділ 4; табл. 4.8). В пізні терміни вагітності спостерігається більш виражена гіпертригліцеридемія у жінок з різним ступенем ожиріння, але найбільшого рівня вона досягла в групі вагітних з

ожирінням II ступеня, в якій перевищувала вихідний показник в 2,1 рази. При цьому вміст тригліцеридів у сироватці крові у жінок контрольної групи протягом вагітності залишався без змін (розділ 4; табл. 4.9). Отже, вагітність у жінок з ожирінням сполучається з гіпертригліцеридемією, що свідчить про зростання атерогенної ситуації. Отримані нами дані про розвиток гіпертригліцеридемії у вагітних з ожирінням співпадають з дослідженнями інших авторів [526]. Гіпертригліцеридемія у жінок з ожирінням корелює зі зростанням ризику розвитку прееклампсії [527].

Для всебічної оцінки порушень обміну ліпідів у вагітних з ожирінням ми досліджували ліпідний спектр крові, який дає уявлення про участь жирової тканини, печінки та інших органів в регуляції обміну та транспорті ліпідів і дозволяє діагностувати наявність атерогенної ситуації.

Переконливо обгрунтовано положення про те, що гіпертригліцеридемія є чинником, який ініціює розвиток системних порушень проатерогенного характеру [467, 528]. Гіпертригліцеридемія, як найбільш відповідальний механізм розвитку атерогенних змін в судинах [529, 530], є незалежним від вмісту загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та ліпопротеїнів високої щільності чинником атерогенезу [467, 531]. Тригліцериди вважають також негормональними антагоністами інсуліну [532], а насичені жирні кислоти, зокрема, пальмітат, виступають в ролі індукторів запалення в жировій тканині та підшлунковій залозі [533].

Згідно сучасної класифікації гіперліпопротеїнемій, запропонованої ВООЗ, виявлене нами у вагітних з ожирінням підвищення вмісту тригліцеридів в сироватці крові, з урахуванням порушень обміну ліпідів, дозволяє заключити про розвиток гіперліпопротеїнемії IV типу. Цьому сприяє надмірне споживання жирів і легко засвоюваних вуглеводів та обмежена фізична активність осіб з ожирінням. Гіперліпопротеїнемія IV типу відноситься до найбільш атерогенних типів [142, 144] і характерна для інсулінорезистентності [534]. Одним із механізмів розвитку гіперліпопротеїнемії IV типу може бути уповільнений

катаболізм ЛПДНЩ, про що свідчить виявлене нами збільшення співвідношення «ЛПДНЩ/ЗХС», яке зростало протягом вагітності.

Враховуючи універсальну роль інсуліну в регуляції всіх видів метаболізму та результати наших досліджень про особливості змін обміну ліпідів у вагітних залежно від ступеня ожиріння, а також дані про те, що гіпертригліцеридемія знижує активність ліпопротеїнової ліпази та бере участь у підвищенні інсулінорезистентності [495, 497], ми запропонували інформативні скринінгові біомаркери інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням, а саме: гіпертригліцеридемію (вміст ТГ в сироватці крові, що перевищує 1,39 ммоль/л) [45] та співвідношення «ЛПДНЩ/ЛПВЩ×100» (що становить 41% і більше) [46]. Вони дозволяють здійснити діагностику інсулінорезистентності більш раціонально, економно (без дослідження імунореактивного інсуліну) та спланувати цілеспрямовану метаболічну корекцію інсулінорезистентності та атерогенних змін у вагітних з ожирінням. Дані ліпідні маркери інсулінорезистентності мають переконливе наукове підґрунтя. По-перше, інсулін є універсальним регулятором всіх видів обміну речовин, в тому числі обміну ліпідів. По-друге, жирова тканина – депо ліпідів є мішенню для дії інсуліну та відзначається серед інсулінзалежних тканин найвищою чутливістю до гормону [142, 184]. Вона накопичує близько 90% тригліцеридів і є метаболічно активною тканиною.

У зв'язку з відсутністю тісної залежності між вмістом в крові холестерину та ризиком розвитку атеросклерозу акцент в останні роки почав зміщуватися в сторону визнання провідної ролі тригліцеридів в патогенезі атеросклерозу [522, 535]. Автори приводять результати метааналізу, згідно яким зростання рівня тригліцеридів на 1 ммоль/л відповідає ризику ІХС на 76 % у жінок і на 31 % у чоловіків. Вміст тригліцеридів в плазмі крові тісніше, порівняно з вмістом холестерину, корелює з проявами оксидативного стресу. Клінічно виражений атеросклероз більш ніж у 50 % осіб спостерігають без гіперхолестеринемії [2]. Крім того, глюкоза, за механізмом саморегуляції, стимулює мобілізацію вільних жирних кислот із жирової тканини.

Атерогенні ЛПДНЩ, що транспортують ендогенні тригліцериди, здійснюють гальмівний вплив на продукцію інсуліну в острівцях Лангерганса підшлункової залози [536] та шляхом експресії транскрипційного фактора NF- κ B гальмують окислення глюкози, тобто поглиблюють інсулінорезистентність [537]. Надлишок насичених жирних кислот в харчовому раціоні та гіпертригліцеридемія сприяють прогресуванню патологічної інсулінорезистентності. Отже, підвищене включення в енергетичний обмін ліпідів у вагітних з ожирінням поглиблює інсулінорезистентність – виникає «хибне коло» в патології [29].

Аналіз дисліпідемії у вагітних з супутнім ожирінням потребує враховувати не тільки роль інсулінорезистентності у її розвитку, але й особливості транспорту метаболітів із крові матері у кровоносне русло плода.

Вільні жирні кислоти в обміні ліпідів відіграють таку ж роль, як і глюкоза в обміні вуглеводів, тобто швидко метаболізуються (період їх напіврозпаду становить біля двох хвилин) [524]. За даними В. В. Амброскіної і співавт. [467], через чотири години після помірного ліпідного навантаження (0,6 г вершкового масла/кг маси тіла людини) вміст вільних жирних кислот в сироватці крові підвищується на 81 %, тоді як рівень тригліцеридів зростає на 16,4 %, а ЛПДНЩ – на 18,4 %. Такий характер змін показників ліпідного обміну, ймовірно, відображає гальмування мітохондріального β -окиснення жирних кислот на фоні інсулінорезистентності. В дослідженнях *in vivo* з використанням міченої глюкози виявили, що високий вміст в крові вільних жирних кислот інгібує на 20 % окиснення глюкози в тканинах у жінок [525]. Зменшення утилізації глюкози в клітинах за умов інсулінорезистентності сприяє збільшенню її витрат на синтез тригліцеридів (принцип Randle). Можливо, даний механізм сприяє підвищенню вмісту вільних жирних кислот в крові, накопиченню тригліцеридів в гепатоцитах та розвитку характерної для ожиріння ліпотоксичності [538]. Відомо, що вільні жирні кислоти володіють детергентною дією на ліпідний матрикс біомембран, виступають в ролі роз'єднувачів тканинного дихання та окисного фосфорилування в

мітохондріях, що знижує енергоутворення і є проявом мітохондріальної дисфункції.

Ініційована інсулінорезистентністю дисліпідемія та інші механізми, які асоціюються з ожирінням, викликають ушкодження ендотелію та порушення його метаболічної функції внаслідок гальмівного впливу на експресію і активність гена ендотеліальної NO-синтази, що є початком розвитку атеросклерозу [349].

Ожиріння – це в значній мірі імунологічна проблема. Прогресування інсулінорезистентності та розвиток метаболічних порушень у вагітних з ожирінням є також результатом хронічного запалення жирової тканини та її дисфункції, як патогенетичних механізмів розвитку ожиріння [131, 539]. Системне запалення з уповільненим перебігом суттєво впливає на інсулінорезистентність [175, 176, 540], а також є пусковим чинником асоційованих з ожирінням атеросклерозу, дисліпідемій, артеріальної гіпертензії та гіперкоагуляції [151, 523]. Метаболічна дизрегуляція внаслідок інсулінорезистентності ініціює патологічні зміни, які сприяють апоптозу клітин жирової тканини і розвитку запального процесу. Макрофагальна реакція корелює зі ступенем ожиріння і направлена на знищення надмірної кількості клітин жирової тканини [131, 193, 484, 541]. Про інтенсивність системного запалення в жировій тканині у осіб з надмірною масою тіла свідчить кількість макрофагів агрегованих з адипоцитами, яка в 30 і більше разів переважала їх вміст в жировій тканині осіб з фізіологічною масою тіла [484]. При тяжких формах ожиріння спостерігається активація апоптозу та адипоцитарна дисфункція [542].

В дослідженнях F. C. Denison та співавторів обґрунтовано положення про те, що у вагітних з ожирінням підсилюється макрофагальна інфільтрація плаценти. Плацентарні макрофаги продукують прозапальні цитокіни ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- α . Отже, локальне запалення в плаценті у вагітних з ожирінням робить внесок в системне запалення [543].

Надлишок насичених жирних кислот в раціоні та гіпертригліцеридемія у осіб з ожирінням, які пов'язані зі зниженням активності ендотеліальної ліпопротеїнової ліпази, формують інсулінорезистентність [497, 495].

Тяжкі форми ожиріння характеризуються нефізіологічним накопиченням і утворенням в жирових клітинах великих вакуолей тригліцеридів [471], які порушують функцію органел, зокрема, ендоплазматичної сітки (ЕПС) [544], що сприяє розвитку гіпоксії жирової тканини [545]. Виникає «ендоплазматичний стрес», який супроводжується утворенням нефізіологічних білків з порушеною конформацією, що є проявом ліпотоксичності та викликає розвиток субклінічного системного запалення (або запалення з уповільненим перебігом) [29, 546, 547]. Основними цитокінами, що виконують роль медіаторів запалення та імунної відповіді, є ТНФ- α , інтерлейкін-1 β та інтерлейкін-6. Варто зазначити, що клітинам амніона також властива здатність продукувати інтерлейкін-6.

Зміни імунної системи під час вагітності направлені на забезпечення розвитку напівалогенного плода (антигени батька) [548].

У пацієнтів з надмірною масою тіла у другій половині життя смертність в середньому на 50 % вища порівняно з людьми, що мають нормальну масу тіла. У 51,2 % хворих з МС відмічаються хронічні інфекційні захворювання, обумовлені зниженням імунного захисту організму, дисімуноглобулінемією, гальмуванням Т-клітинного ланцюга імунітету [549].

Виконані нами дослідження показали, що у вагітних жінок з ожирінням I ступеня уже в ранні терміни вагітності вміст ТНФ- α в крові достовірно перевищував в 1,9 рази контрольні величини ($p < 0,05$). У вагітних жінок з ожирінням II ступеня рівень ТНФ- α був вищий в 1,5 рази ($p < 0,05$), а при ожирінні III ступеня – в 1,2 рази порівняно з контролем ($p > 0,05$) (розділ 5.1, таблиця 5.1).

Отже, ожиріння у вагітних жінок пов'язане із зростанням продукції ТНФ- α в жировій тканині, яке з прогресуванням тяжкості ожиріння не збільшується. Такий тип реакції відображає пускову роль ТНФ- α у розвитку системного

запалення. Про це свідчить також позитивний кореляційний зв'язок між масою тіла і рівнем ТНФ- α у вагітних з ожирінням I ступеня в ранній термін гестації ($r=0,481$; $p=0,017$). Згідно теорії послідовної системної запальної відповіді, ТНФ- α активує секрецію ІЛ-1 β , потім ІЛ-6, який зворотно гальмує секрецію ТНФ- α [206]. Залучений в патогенез ожиріння, зокрема системного запалення, ТНФ- α підвищує судинну проникність та міграцію лейкоцитів, а також стимулює синтез інших інтерлейкінів різними типами клітин, тобто проявляє ефекти класичного прозапального цитокіну. Важливою функцією ТНФ- α є індукція апоптозу в плаценті і зародку для видалення ушкоджених та видозмінених клітин. В зоні матки продукція ТНФ- α пригнічується, що, можливо, обмежує небезпечну для плода імунну відповідь. При фізіологічній вагітності підвищення рівня ТНФ- α не спостерігається, але в кінці вагітності макрофаги продукують підвищений рівень цитокінів. У вагітних з гестозом середнього і тяжкого ступеня вміст ТНФ- α в крові підвищується, що відображає розвиток системної запальної відповіді [197]. Деякі автори запальної реакції відводять центральну роль у розвитку гестаційного діабету [550].

ТНФ- α володіє вираженим гальмівним впливом на метаболічні ефекти інсуліну, індукує інсулінорезистентність шляхом зниження сигналів інсулінових рецепторів в клітинах-мішенях (адипоцити, міоцити, гепатоцити) [84, 551, 552]. ТНФ- α гальмує експресію гена глюкозного транспортера ГЛЮТ-4, тобто здійснює контрінсулярну дію [308]. Посилення продукції ІЛ-6 також асоціюється з інсулінорезистентністю та зниженням секреції адипонектину і служить сигналом енергетичного дефіциту [34, 553].

Підвищення вмісту ТНФ- α сполучається з інсулінорезистентністю, збільшенням концентрації ІЛ-6 та вчСРП, а також з прискоренням апоптозу [554]. ТНФ- α є метаболічним містком, який зв'язує запалення та інсулінорезистентність. Підкреслюють роль ТНФ- α не тільки як медіатора інсулінорезистентності, але й як фактора ризику розвитку метаболічного синдрому [82].

Шляхом інкубації *in vitro* підшкірної жирової тканини з ТНФ- α доведено, що він гальмує транспорт глюкози в адипоцити [555]. Існує також антагоністична взаємодія ТНФ- α та адипонектина шляхом впливу на експресію його гену, що пояснює гальмування секреції адипонектина при ожирінні [556]. Крім зазначених ефектів ТНФ- α сприяє порушенню енергетичних процесів у мітохондріях, так як роз'єднує процеси окиснення та фосфорилування (синтез АТФ) [557].

Таким чином, активація синтезу прозапальних цитокінів найбільш виражена у вагітних жінок з ожирінням I-II ступенів; значно менша вираженість продукції цитокінів у вагітних з ожирінням III ступеня відображає підсилення апоптозу адипоцитів та розвиток адипоцитарної дисфункції жирової тканини при тяжких ступенях ожиріння. Результати наших досліджень обґрунтовують участь системного запалення у патогенезі ожиріння та прогресуванні інсулінорезистентності.

За нашими даними, рівень ІЛ-1 β в крові при ожирінні I ступеня збільшився в 1,9 рази, при ожирінні II ступеня – в 1,3 рази ($p < 0,05$), а у вагітних жінок з ожирінням III ступеня він був вищим в 1,4 рази порівняно з контролем ($p > 0,05$). Концентрація ІЛ-6 при ожирінні I ступеня достовірно збільшилась в 2,3 рази, у вагітних жінок з ожирінням II ступеня вміст ІЛ-6 перевищував в 1,7 рази його рівень у вагітних жінок з фізіологічною масою тіла ($p < 0,001$). У вагітних з ожирінням III ступеня спостерігалось зменшення вмісту цитокіну ІЛ-6 в крові ($4,48 \pm 0,28$ пг/мл; $p = 0,05$) порівняно з контролем, що, вірогідно, обумовлено прогресуванням апоптозу адипоцитів [553]. Ця частина наших досліджень щодо змін ІЛ-6 підтверджує дані інших авторів про зростання в 2,12 раз його рівня у вагітних з гестаційним ожирінням порівняно з контрольною групою [101].

Отримані нами результати в основному співпадають з даними літератури про те, що сімейство цитокінів тісно взаємопов'язане і підкоряється принципу послідовності запальної відповіді [206].

Варто підкреслити, що джерелом синтезу ТНФ- α у вагітних є також плацента [543, 558]. Переважна частина плацентарного ТНФ- α (94 %) надходить у кровотік матері і незначна частина (6 %) – у кровотік плода [308].

Доведено, що ІЛ-1 сприяє виникненню апоптоза в β -клітинах підшлункової залози [559], тобто погіршує гормональну регуляцію метаболізму з участю інсуліну.

У розвитку системної запальної реакції беруть участь активовані макрофаги, моноцити, нейтрофіли, а також мікрочасточки плацентарної мембрани [197].

Системне запалення жирової тканини запобігає подальшому прогресуванню ожиріння, так як інгібує продукцію адипоцитокінів та позбавляє жирову тканину від надлишку тригліцеридів [541]. Патофізіологічні механізми системного запалення вносять суттєвий вклад у розвиток ускладнень вагітності [197]. Інтерлейкіни стимулюють синтез гепатоцитами білків гострої фази – неспецифічних факторів імунного захисту [560]. Цитокіни забезпечують зв'язок між макрофагами та гепатоцитами, які підсилюють синтез гострофазних білків.

Золотим маркером запального процесу є вчСРП, який позитивно корелює з його динамікою та ступенем тяжкості [200]. Серед гострофазних білків концентрація вчСРП зростає під впливом патогенних чинників вже через 3-6 годин [560, 561]. Вміст вчСРП в сироватці крові більше 5 мг/л свідчить про наявність запального процесу. Концентрація вчСРП виявила тісний зв'язок з ризиком розвитку ішемічної хвороби серця [562].

Нами доведено тісний зв'язок маси жирової тканини зі ступенем вираженості системного запалення у вагітних з ожирінням як в ранні, так і в пізні терміни вагітності, про що свідчить підвищення рівня вчСРП у вагітних з різним ступенем ожиріння в ранні терміни вагітності. За результатами наших досліджень, вміст вчСРП у вагітних з ожирінням I ступеня зріс на 32 %, при ожирінні II та III ступенів – на 64,9 % та 66,3 % відповідно, порівняно з контролем ($p < 0,05$), що співпадає з висновками інших авторів щодо змін вмісту

вчСРП в ранні терміни вагітності [304]. Згідно нашим дослідженням у пізні терміни вагітності також спостерігалось достовірне підвищення рівня вчСРП у вагітних з ожирінням II ступеня та чітка тенденція до його зростання у жінок з ожирінням I і III ступеня порівняно з контролем.

Розвиток системного запалення залежить від індексу маси тіла вагітних, про що свідчить позитивний кореляційний зв'язок між рівнем вчСРП та індексом маси тіла на початку ($r=0,593$; $p=0,002$) і в кінці вагітності ($r=0,402$; $p=0,0051$) у жінок з ожирінням I ступеня. Спостерігається також тісний кореляційний зв'язок між рівнями вчСРП та ТНФ- α ($r=0,462$; $p=0,0023$).

Зміни вмісту вчСРП у вагітних жінок з більш вираженим ступенем ожиріння відображає прогресування запалення низької градації в жировій тканині. Варто зазначити, що мішенню ушкодження цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6) виступає ендотелій кровоносних судин різних органів, що ініціює розвиток ендотеліальної дисфункції [563, 564].

Оцінюючи загалом зміни цитокінового профілю при ожирінні у вагітних жінок, необхідно враховувати вплив підвищеної секреції цитокінів на інсулінорезистентність. Хронічне субклінічне системне запалення є компонентом синдрому інсулінорезистентності [503, 565] і взаємопов'язане з активацією запалення в плаценті [566].

Для оцінки взаємозв'язку між інсулінорезистентністю і концентрацією інсуліну в крові у вагітних з ожирінням та вмістом прозапальних цитокінів методом кореляційного аналізу виявлено найбільш тісний позитивний зв'язок між показниками НОМА-IR і вмістом ІЛ-1 β ($r=0,769$; $p=0,0001$), ІЛ-6 ($r=0,563$; $p=0,0001$) та більш слабкий зв'язок з ТНФ- α ($r=0,287$; $p=0,001$). Аналогічна кореляційна залежність виявлена між рівнем інсуліну в крові і ІЛ-1 β ($r=0,754$; $p=0,0001$), дещо менша – між вмістом інсуліну та ІЛ-6 ($r=0,558$; $p=0,0001$), а також – з ТНФ- α ($r=0,280$; $p=0,001$). На характер змін цитокінового профілю у вагітних з ожирінням III ступеня, ймовірно, впливає посилення апоптозу адипоцитів і розвиток адипоцитарної дисфункції.

За нашими даними, рівень ТНФ- α сильно корелює з частотою артеріальної гіпертензії ($r=0,791$, $p<0,05$) та захворюваннями сечовивідних шляхів ($r=0,791$, $p<0,05$). ТНФ- α як прозапальний цитокін не тільки характеризує імунний стан організму, який впливає на захворюваність сечовивідних шляхів, але також як медіатор інсулінорезистентності може опосередковано гальмувати імунний захист організму.

Взаємозв'язок між рівнем інсулінорезистентності, вираженістю компенсаторної гіперінсулінемії і вмістом прозапальних цитокінів в крові обґрунтовує важливу патогенетичну роль системного запалення низької градації у прогресуванні інсулінорезистентності та розвитку акушерських ускладнень.

Могутньою ушкоджуючою дією на адипоцити володіють активні форми кисню, які відповідають за розвиток окиснювального стресу, який характеризується переважанням прооксидантного впливу над антиоксидантним ефектом. Останній здатний провокувати ендотеліальну дисфункцію [567]. Результати наших досліджень свідчать, що у вагітних жінок з ожирінням окислювальна модифікація протеїнів підсилюється в середньому на 35,8 % порівняно з контролем ($5,99\pm 0,34$ од/мл та $4,41\pm 0,19$ од/мл; $p<0,001$). Як відомо, при зміні конформації білкових молекул активуються аутоімунні реакції та розвиток запалення. Відмічають, що ендогенна інтоксикація пов'язана зі зміною антигенних властивостей білкових молекул [568]. Отже, в механізм розвитку системного запалення з уповільненим перебігом певний внесок робить окислювальна модифікація протеїнів.

Про участь системного запалення у розвитку патогенних наслідків у вагітних з ожирінням свідчать також отримані нами результати оцінки лейкограми та інтегральних гематологічних індексів. Лейкоцитарна формула є надійним показником реакції організму на вплив патогенних факторів і реактивності організму [569]. Показники крові використовують як критерії загальноадаптивних реакцій організму [570]. Варто зазначити, що у жінок з

ожирінням поліморфноядерні лейкоцити беруть участь в елімінації ліпідів [203].

Нами встановлено достовірне збільшення вмісту лейкоцитів крові у вагітних з ожирінням II і III ступеня за рахунок паличкоядерних нейтрофілів, а у вагітних з ожирінням III ступеня відмічалось також збільшення кількості еозинофілів порівняно з контрольною групою вагітних (розділ 5.2, табл. 5.3). В експерименті показано, що введення тваринам ІЛ-1 β викликає характерну для запалення лейкоцитарну реакцію [571].

Зіставлення характеру змін індексних показників крові і вчСРП в крові у вагітних з різним ступенем ожиріння свідчить про паралелізм змін інтегральних гематологічних індексів і вмісту вчСРП та обґрунтовує найбільшу діагностичну цінність інтегральних гематологічних індексів – індекса співвідношення лейкоцитів і ШОЕ та індекса співвідношення лімфоцитів і еозинофілів як об'єктивних критеріїв розвитку системного запалення. Отже, використання інтегральних гематологічних індексів є інформативним методом оцінки системної запальної відповіді з уповільненим перебігом у вагітних з ожирінням.

Таким чином, наслідком надмірного накопичення тригліцеридів в адипоцитах у вагітних з ожирінням є макрофагальна інфільтрація та апоптоз клітин жирової тканини, що ініціює розвиток системного запалення, яке реалізується шляхом утворення первинних медіаторів запалення – прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6) та активації синтезу білків гострої фази – вторинних медіаторів запалення. Високою діагностичною цінністю у вагітних з ожирінням відзначаються вчСРП та гематологічні індекси: індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ та індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів.

Інсулінорезистентність розглядають як фактор ризику ендотеліальної дисфункції, а ендотелій вважають мішенню інсулінорезистентності [181, 572]. Ендотеліальна інсулінорезистентність проявляється у нездатності інсуліну через сигнальні шляхи підвищувати утворення оксида азоту, покращувати

кровопостачання тканин та забезпечувати їх джерелами енергоутворення [142, 573].

Ендотеліальна дисфункція є компонентом генералізованої внутрішньосудинної запальної реакції. Навіть при нормальній вагітності в організмі жінки виникає імунна запальна відповідь, яка супроводжується підвищенням експресії CRP в період плацентації [304].

Окислювальний стрес виникає практично при всіх хворобах людини і обумовлює ушкодження тканин. Маркером раннього окислювального стресу є продукти окислювальної модифікації протеїнів.

Дуже вразливими до активних форм кисню вважають мембрани клітин ендотелію артерій, так як вони контактують з відносно високими концентраціями кисню, а також відзначаються підвищеним вмістом окиснюваних фосфоліпідів. Активні форми кисню модифікують ДНК, ліпіди та білкові молекули [210], що викликає ушкодження ендотелію судин та ініціює підвищений синтез могутнього вазоконстриктора – ендотеліна-1 [316]. Розвиток ендотеліальної дисфункції, перш за все, проявляється поступовим ослабленням вазодилатації та підсиленням вазоконстрикції і тромбофілії у відповідь на звичайні подразники.

Зростання вмісту ОМП в крові у вагітних жінок з ожирінням відображає не тільки активацію системного запалення, але й розвиток ендотеліальної дисфункції. Нормальна вагітність асоціюється з підсиленням ендотеліозалежної вазодилатації під впливом оксида азоту та інших медіаторів [574]. Дисфункція ендотелію має велике значення в патології репродуктивної системи [221]. Про це свідчить виявлений нами тісний кореляційний взаємозв'язок рівня ОМП з плацентарною дисфункцією ($r=0,620$; $p<0,05$). Ця частина нашої роботи добре узгоджується з результатами досліджень інших авторів, які спостерігали підвищення ОМП при плацентарній недостатності іншого генезу [320]. Отже, перебіг вагітності у жінок з ожирінням здійснюється в несприятливих умовах розвитку ендотеліальної дисфункції.

Результати наших досліджень та дані літератури дають підстави стверджувати, що при ожирінні вагітних несприятливим наслідком дії таких взаємозв'язаних патогенетичних механізмів як системна запальна реакція, підвищення окислювальної модифікації білків, гіперлептинемія є ендотеліальна дисфункція, що сприяє розвитку ускладнень вагітності. Існує тісний взаємозв'язок між окислювальним стресом, ендотеліальною дисфункцією і частотою гестозу [224].

Для вирішення питання про роль локального запалення в плаценті, як прояв системного запалення та його зв'язку з ендотеліальною дисфункцією плаценти, ми провели дослідження особливостей морфологічних змін та активності NO-синтаз в тканині плацент жінок з ожирінням та фізіологічною масою тіла. Результати наших досліджень, виконаних з використанням пероксидазної реакції з моноклональними антитілами, показали суттєве зменшення в 2,2 рази активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS) в судинах плацент жінок з ожирінням порівняно з контролем. Одночасно спостерігалось достовірне більш чим в 2,6 рази підвищення активності цитозольної індукцйбельної NO-синтази (iNOS) плацент у жінок з ожирінням. Виявлений нами дисбаланс активності ендотеліальної та макрофагальної NO-синтаз в тканинах плацент у жінок з ожирінням відображає пряму дію ушкоджуючих чинників на матково-плацентарну систему.

Нами встановлено збільшення кількості децидуальних клітин Кашенко-Гофбауера (ККГ), які в групі вагітних з ожирінням характеризуються більш вираженою PAS-реакцією, що може свідчити про підвищення їх функціональної активності, в тому числі в синтезі iNOS. При цьому спостерігалось переважно осередкове накопичення клітин ККГ, на віміну від контрольної групи, в якій переважав дифузний тип розподілу клітин ККГ ($p < 0,02$). В дослідженнях F. C. Denison [543] обґрунтований розвиток макрофагальної реакції в тканині плаценти жінок з ожирінням як ознака системного запалення.

Нами встановлено, що в групі вагітних з ожирінням в плацентарній тканині співвідношення eNOS до iNOS в 5,8 раз було меншим у порівнянні з відповідним співвідношенням у контрольній групі жінок (розділ 8, табл. 8.5), що є переконливим доказом розвитку ендотеліальної дисфункції фетоплацентарного комплексу у вагітних з ожирінням. Приведені дані про те, що гальмування активності eNOS характерне для хронічної гіпоксії [575].

Добре відомо, що для формування плаценти і забезпечення поступового збільшення кровопостачання ростучого плода спіральні артерії повинні пройти значні зміни. Ця фізіологічна модифікація викликана взаємодією інвазивного трофобласта зі стінкою спіральної артерії, причому інвазивний трофобласт здатний вивільнювати вазоактивні субстрати, зокрема оксид азоту, що відіграє суттєву роль в змінах спіральних артерій.

Для характеристики розвитку ендотеліальної дисфункції плаценти важливо співставити гістохімічні зміни активності NO-синтаз (eNOS та iNOS) зі змінами судин в плацентах жінок з ожирінням. Нами виявлено, що судини плацент жінок з ожирінням відзначаються нерівномірним кровонаповненням. На фоні запустілих судин присутні різко розширені заповнені кров'ю, а також виявляються судини з потовщеними стінками та наявністю дрібних тромбів в просвіті таких судин. Крім цього мікротромби локалізуються в посткапілярах і венулах. Ендотеліоцити частіше зплющені, з ознаками десквамації. Процеси новоутворення судин не виражені. В периваскулярному просторі наявні виражені склеротичні процеси.

Таким чином, ендотеліальна дисфункція системного характеру у вагітних з ожирінням сполучається з локальною ендотеліальною дисфункцією фетоплацентарного комплексу, про що свідчить зниження активності ендотеліальної NO-синтази, підвищення активності макрофагальної NO-синтази та дисбаланс їх співвідношення. Отримані дані обґрунтовують доцільність застосування корекції NO-регулюючої системи фетоплацентарного комплексу з метою нормалізації ендотеліальної функції судин.

Результати наших досліджень свідчать, що загалом рівень сечової кислоти в крові у вагітних жінок з ожирінням був достовірно вищий на 11,5%, чим у жінок контрольної групи, хоча не спостерігалось міжгрупових відмінностей, тобто залежності від ступеня ожиріння (розділ 4.4, табл. 4.12). В останні роки гіперурикемію вважають предиктором розвитку та складовою частиною метаболічного синдрому та розглядають як високочутливий тест ушкодження клітин *in vivo* [78, 395, 397, 472]. Доведено, що концентрація сечової кислоти в сироватці крові тісно пов'язана зі ступенем ожиріння [474].

За нашими даними, гіперурикемія в ранні терміни гестації позитивно корелює з вмістом ІЛ-6 ($r=0,301$, $P=0,045$) та вчСРП ($r=0,298$, $P=0,047$), що свідчить про її участь в патогенезі системного запалення у вагітних з ожирінням.

Гіперурикемія асоціюється з високим вмістом тригліцеридів [576], що узгоджується з результатами наших досліджень про наявність гіпертригліцеридемії та гіперурикемії у вагітних з ожирінням.

Таким чином, підвищення вмісту сечової кислоти в крові у вагітних з ожирінням може свідчити про її участь у виникненні метаболічних порушень.

Ожиріння відносять до факторів ризику стеатозу печінки або неалкогольної жирової хвороби печінки – накопичення тригліцеридів в печінці понад 5,5 % маси [577] і вважають його характерним компонентом ожиріння [578]. Частота розвитку стеатозу при ожирінні коливається в широких межах – від 46-52 % [263] до 95-100 % у осіб з ІМТ більше 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ [577, 579]. Зростання поширеності стеатозу печінки пов'язують із збільшенням частоти ожиріння [578]. Більшість науковців визнають інсулінорезистентність чинником прогресування стеатозу печінки [259, 579, 580].

Враховуючи наші дані про підвищення інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням, є підстави вважати інсулінорезистентність як один із відповідальних механізмів виникнення стеатозу печінки.

Розвитку стеатозу у вагітних жінок з ожирінням сприяють виявлені нами гіпертригліцеридемія та підвищення вмісту ЛПДНЩ – транспортної форми

тригліцеридів, які характеризують підсилення ендogenous синтезу тригліцеридів в гепатоцитах. За результатами наших досліджень, гіпертригліцеридемія зростає у вагітних з ожирінням паралельно зі збільшенням маси тіла і може бути віднесена до предикторів стеатозу.

Патогенез надмірного депонування тригліцеридів в гепатоцитах при стеатозі будь-якої етіології включає наступні фактори: підвищене надходження вільних жирних кислот та синтез ЛПДНЩ в гепатоцитах, а також уповільнене виведення тригліцеридів із печінки та знижене β -окислення в мітохондріях [581]. Підвищене надходження ВЖК є наслідком активації процесів ліполізу при зростанні інсулінорезистентності. Збільшення вмісту ВЖК вважають допоміжним критерієм стеатозу [582]. Перевантажені тригліцедами гепатоцити гинуть шляхом апоптозу і запальної реакції, що реалізується в трансформації стеатозу в стеатогепатит [146].

Нами встановлено, що активність ферментів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази в крові у обстежених жінок з ожирінням I ступеня суттєво не відрізнялась, порівняно з контрольною групою. У вагітних з ожирінням II ступеня активність трансаміназ достовірно зросла. Підвищення активності АсАТ пов'язують з підсиленням системної енергетики, а фермент АлАТ бере участь в підтриманні глікемії, так як активує глюконеогенез. Суму трансаміназ вважають індикатором гомеостазу обміну речовин [483].

Таким чином, показниками порушення стану печінки у вагітних з ожирінням є інсулінорезистентність, гіпертригліцеридемія, зростання вмісту ЛПДНЩ в сироватці крові та, зокрема, підвищення активності трансаміназ у вагітних з ожирінням II ступеня, які патогенетично взаємопов'язані з акушерською патологією.

Для з'ясування патогенетичної ролі метаболічних порушень у розвитку акушерських ускладнень у жінок з ожирінням різного ступеня ми провели аналіз кореляційних зв'язків між ними за допомогою критеріїв Спірмена та Кендалла, результати яких представлені в розділі 4.5 (табл. 4.15).

Зростання частоти невиношування вагітності у жінок з ожирінням I ступеня позитивно корелює з активністю ферменту глюконеогенезу АлАТ, що контролюється глюкокортикоїдами, може свідчити про вплив інсулінової резистентності гепатоцитів на перебіг вагітності. Не випадковими є сильні кореляційні зв'язки між вмістом кортизолу, кількістю β -клітин підшлункової залози з частотою плацентарної дисфункції, так як зазначені показники відіграють вирішальну роль у підтриманні глікемії та рівня глюкози в цитозолі клітин. Коефіцієнт де Рітиса негативно корелює з частотою пізнього гестозу і цей взаємозв'язок відображає участь обох ферментів (АсАТ, АлАТ) в підтриманні енергетичного гомеостазу. Підвищений індекс НОМА-IR та компенсаторна гіперінсулінемія у вагітних з ожирінням I ступеня позитивно корелюють з порушенням біоценозу пологових шляхів; індекс CARO також пов'язаний негативним зв'язком з даним ускладненням, що загалом характеризує зниження протиінфекційного імунітету і знаходить пояснення у недостатньому забезпеченні джерелом енергії (глюкозою) фагоцитуючих клітин та зниженні продукції імуноглобулінів на фоні інсулінорезистентності. У вагітних з ожирінням I ступеня простежується зв'язок індуктора інсулінорезистентності лептину, який продукує жирова тканина з ризиком загрози передчасних пологів.

У вагітних з ожирінням II ступеня простежується позитивний кореляційний зв'язок між зростанням частоти плацентарної дисфункції і загрози раннього самовільного викидня з активністю АлАТ. Як маркер ушкодження гепатоцитів АлАТ зберігає своє значення як при ожирінні I, так і II ступеня. У вагітних з ожирінням II ступеня виявлені сильні кореляційні зв'язки коефіцієнта де Рітиса з плацентарною дисфункцією і порушенням біоценозу пологових шляхів, що також ілюструє залежність перебігу вагітності від енергетичного обміну організму (розділ 4; табл. 4.15). У вагітних з ожирінням II ступеня зростає роль порушень обміну ліпідів (гіпертригліцеридемії, рівнем ЛПДНЩ) у збільшенні частоти невиношування вагітності та порушенні біоценозу пологових шляхів, що відображає патогенетичний зв'язок

дисліпідемії з акушерськими ускладненнями (розділ 4; табл. 4.15). Дисбаланс репродуктивних гормонів пов'язаний негативним кореляційним зв'язком з невиношуванням вагітності. Тісний кореляційний зв'язок між рівнем вчСРП і частотою пізніх гестозів відображає роль системного запалення у механізмі розвитку даного ускладнення вагітності, оскільки вчСРП є золотим стандартом оцінки системної запальної відповіді організму на вплив патогенних чинників та макрофагальну інфільтрацію.

У вагітних з ожирінням III ступеня показники обміну вуглеводів (рівень глюкози, інсуліну, індекс CARO, перанапруження β -клітин підшлункової залози), а також вміст кортизолу найбільш тісно взаємозв'язані з асфіксією новонароджених, що є наслідком послаблення адаптаційних можливостей матері із-за недостатнього енергетичного забезпечення. Це положення підтверджує також позитивний кореляційний зв'язок між активністю АсАТ і частотою загрози раннього викидня та дистреса плода під час вагітності, так як АсАТ є головним ферментом, що взаємодіє з енергетичним циклом Кребса та забезпечує біоенергетику тіла [483].

Лептин як індуктор інсулінорезистентності проявляє сильний позитивний зв'язок з гострими респіраторними захворюваннями та з безсимптомною бактеріурією, що знаходить пояснення у зниженні протиінфекційної резистентності вагітних з ожирінням (розділ 4; табл. 4.15).

Таким чином, акушерські ускладнення тісно патогенетично пов'язані з порушеннями метаболізму у вагітних з ожирінням, які залежать від його ступеня.

В сучасній медицині інтенсивно розвивається метаболічний напрямок, який ставить за мету теоретичний і прикладний аналіз метаболічних процесів як патогенетичної основи багатьох захворювань [583, 584].

Вагітність – це адаптація організму жінки до нових умов життєдіяльності, яка супроводжується гіперметаболізмом [35]. Вагітність у сполученні з ожирінням – це дезадаптоз [500, 314]. Нами обґрунтовано положення про зниження адаптаційних можливостей вагітних з ожирінням протягом гестації,

які найбільш виражені у жінок з ожирінням III ступеня в пізні терміни гестації (Розділ 7). Адаптивні можливості організму залежать від його енергетичного забезпечення. Прогресування інсулінорезистентності є основним патогенетичним механізмом розвитку ожиріння і цукрового діабету 2 типу (ЦД-2) і при ожирінні інсулінорезистентність задовго передує розвитку ЦД-2 [8]. Компенсаторна гіперінсулінемія є його передвісником.

Молекулярну основу енергодефіциту у пацієнтів з ожирінням складають наступні фактори: 1) глікопенія – зменшення надходження глюкози в клітини із-за розвитку інсулінорезистентності [514]; 2) швидкість поглинання глюкози м'язами та мітохондріальне фосфорилування у інсулінорезистентних осіб менша порівняно з особами чутливими до інсуліну [513]; 3) підвищення рівня вільних жирних кислот із-за активації ліполізу індукує інсулінорезистентність [585]; 4) киснева вартість АТФ при окисненні вільних жирних кислот у пацієнтів з ожирінням більша (на 17%), порівняно з метаболізмом глюкози [532, 583]; 5) ожиріння знижує β -окиснення жирних кислот в тканинах (печінка, міокард, м'язова тканина, підшлункова залоза) із-за мітохондріальної дисфункції [586, 588]; 6) розвиток системного запалення внаслідок макрофагальної реакції підвищує продукцію прозапальних цитокінів, які потенціюють інсулінорезистентність [543, 589]; при цьому ТНФ- α відіграє роль медіатора інсулінорезистентності [308]; 7) порушення системи дихання при ожирінні супроводжується гіпоксемією навіть у спокійному стані [517]. Отже, сума зазначених патогенних чинників у вагітних з ожирінням сприяє розвитку енергетичної недостатності. За цих умов тканинна гіпоксія та надмірне накопичення тригліцеридів в клітинах жирової тканини порушує взаємодію інсуліна з рецепторами та поглиблює інсулінорезистентність [590, 591].

Переконливо доведено, що у вагітних з ожирінням знижена активність ферментів дихального ланцюга мітохондрій в скелетних м'язах, а також ослаблений мітохондріальний захист, що свідчить про розвиток окислювального стресу [592].

Отримані нами дані про тісний зв'язок акушерської патології з порушеннями метаболізму вуглеводів і ліпідів, ініційованих інсулінорезистентністю, розвитком системного і локального запалення та ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок з ожирінням, дозволяють стверджувати, що основним напрямком попередження акушерських ускладнень може бути відновлення структури і функцій біологічних мембран, покращення енергетичного забезпечення клітин шляхом зниження інсулінорезистентності, системного запалення та ендотеліальної дисфункції, що сприяє нормалізації фундаментальних функцій клітин та організму в цілому.

Можливості медикаментозної корекції перебігу вагітності і пологів у жінок досить обмежені, тому є потреба використовувати корекцію метаболічними засобами.

Важливим завданням нашої роботи було дослідження впливу комплексної метаболічної корекції на провідні патогенетичні механізми – інсулінорезистентність, системне запалення, дисліпідемію, ендотеліальну дисфункцію та взаємозв'язану з ними акушерську та перинатальну патологію у вагітних з ожирінням різного ступеня, а також NO-регулюючу систему плаценти.

Для попередження можливих ускладнень перебігу вагітності і пологів у жінок з ожирінням та стану новонароджених комплексна корекція метаболічними засобами включала заходи модифікації способу життя та застосування препаратів природного походження – омега-3 ПНЖК та L-аргініну аспартат.

Харчування вагітних є найважливішою передумовою народження здорової дитини, так як підтримує материнський гомеостаз субстратів енергоутворення [437, 593-596]. Дисліпідемія – один із важливих механізмів інсулінорезистентності. Обмеження споживання тваринних жирів, у складі яких переважають насичені жирні кислоти, усуває вплив даного фактору на інсулінорезистентність [597]. Рафіновані вуглеводи, швидко всмоктуючись в кишечнику, викликають високу гіперглікемію, яка при довготривалій дії сприяє

більш інтенсивному зростанню маси тіла та виснаженню функції β -клітин підшлункової залози [598]. Отже, корекція харчування шляхом обмеження споживання тваринних жирів та легкозасвоюваних вуглеводів направлена на нормалізацію чутливості клітин до інсуліну.

Важливу роль у формуванні інсулінорезистентності відіграє м'язова тканина, яка є інсулінзалежною і поглинає переважну частину глюкози крові. Гіподинамія визнана незалежним фактором ризику ожиріння, інсулінорезистентності і ЦД-2 типу, а зміни, пов'язані з вагітністю, збільшують цей ризик. Включення фізичної активності і раціонального харчування, тобто зміна способу життя, є ефективними в попередженні гестаційного діабету [599]. Фізична активність у вагітних з ожирінням покращує чутливість клітин до інсуліну та знижує вміст тригліцеридів в крові [560]. Високий ефект модифікації способу життя доведений в дослідженнях з участю 3234 осіб з індексом маси тіла 34,0 та порушенням глікемії натще. З метою зменшення маси тіла в одній групі була впроваджена щотижнева фізична активність (як мінімум 150 хвилин), в другій – призначався метформін, в третій – плацебо. Період спостереження склав 2,8 років. Виявилось, що захворюваність на цукровий діабет у осіб з модифікацією способу життя була найменшою і склала 4,8 випадків на 100 осіб за рік, в другій та третій групах вона становила 7,8 та 11,0 випадків на 100 осіб за рік [561]. Отже, у осіб з високим ризиком розвитку цукрового діабету модифікація способу життя довела більш високий ефект, порівняно з медикаментозною терапією, що є підґрунтям для включення модифікації способу життя, зокрема, фізичної активності в комплексну метаболічну корекцію у вагітних з ожирінням.

Приводимо аргументи доцільності використання омега-3 ПНЖК та L-аргініну аспартат для метаболічної корекції порушень обміну речовин та акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням різного ступеня.

В механізмі позитивного впливу комплексної метаболічної корекції на процеси обміну речовин безсумнівну роль відіграє універсальний мембранопротекторний вплив омега-3 ПНЖК. Недостатність довголанцюгових

омега-3 ПНЖК порушує структуру і функцію інтегральних білків біомембран, а застосування омега-3 ПНЖК сприяє відновленню структурної організації біомембран та функції інтегральних білків, в тому числі специфічних рецепторів до інсуліну [522, 602].

Експериментально доведено, що додавання в харчовий раціон тварин омега-3 ПНЖК сприяє активації синтезу фосфоліпідів в структурах нервової тканини [420], що свідчить про їх цитопротекторний вплив. Слід зазначити, що використані нами омега-3 ПНЖК представлені в основному есенціальними докозагексаєновими та ейкозапентаєновими жирними кислотами [359].

Серед багатьох джерел інформації, присвячених порушенню метаболізму при ускладненій вагітності у жінок з ожирінням, особливий інтерес представляє метаболічний аналіз одночасного визначення 185 метаболітів плазми крові у вагітних з обтяжуючим акушерським анамнезом в I триместрі. Найбільш «вразливими» серед багатьох біохімічних показників виявились фосфоліпіди [603]. Ця закономірність не є випадковістю. Складний процес синтезу фосфоліпідів – основних складових сполук ліпідного бішару клітинних мембран потребує забезпечення есенціальними компонентами, які організм не здатний синтезувати, – довголанцюговими омега-3 та омега-6 поліненасиченими жирними кислотами. Терапевтична дія омега-3 ПНЖК ґрунтується на незамінності їх для побудови фосфоліпідів та відновлення біомембран, в тому числі мітохондріальних, які забезпечують енергетичні процеси в організмі, а також виконують регуляторну роль (синтез ейкозаноїдів).

Експериментально показано істотне зменшення вмісту ПНЖК в печінці та плазмі крові за умов інсулінорезистентності [604], що є підставою доцільності їх застосування у вагітних з ожирінням. Використання ПНЖК у формі жирових емульсій в неонатології попереджало ушкодження печінки при тривалому парентеральному харчуванні недоношених дітей [425].

Доведена ефективність комплексу лікувально-профілактичних заходів у жінок, які завагітніли після лікування безпліддя. Даний комплекс включав,

зокрема, метаболічну терапію і антиагреганти, актовегін, мембраностабілізатори, а також дієтотерапію з високим вмістом ПНЖК [43].

Значимість омега-3 ПНЖК в життєдіяльності клітин переконливо обґрунтована в фундаментальних дослідженнях професора В. Н. Титова: «Примітивною є думка, що есенціальні поліненасичені жирні кислоти – це біологічна добавка. Есенціальні поліненасичені жирні кислоти – це основа найбільш досконалої гуморальної регуляції метаболізму і всіх біохімічних і фізіологічних процесів на рівні паракринних спільнот клітин» [522].

Результати наших досліджень показали обтяжуючий вплив ожиріння на перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду, тісний зв'язок акушерської патології з метаболічними порушеннями, які знижують енергетичне забезпечення організму вагітних (Розділи 3, 4, 5, 6), що є підґрунтям для введення омега-3 ПНЖК в комплексну метаболічну профілактику і терапію ускладнень вагітності і пологів у жінок з ожирінням.

Механізм впливу омега-3 ПНЖК характеризується широким спектром дії, а саме: здатністю нормалізувати масу тіла та інсулінорезистентність у пацієнтів з ожирінням [515, 605]; активувати транспорт глюкози через систему ГЛЮТ-4 [70]; здійснювати імуномодулюючий, протизапальний ефект шляхом інгібування прозапальних цитокінів [415, 606-609], а також гіполіпідемічний вплив [424, 426, 610, 611].

Омега-3 ПНЖК властива вазодилататорна дія, що сприяє відновленню ендотеліальної функції та реологічних показників крові [426, 427]. Вони є перспективним засобом профілактики та лікування серцево-судинних захворювань [371, 427, 612,] та ускладнень вагітності у жінок з ожирінням, таких як преєклампсія, передчасні пологи та гестаційний діабет [613].

Омега-3 ПНЖК забезпечують адаптогенну дію та використовуються в практиці підготовки спортсменів для підвищення фізичної працездатності [413, 614]. Забезпеченість ПНЖК, яка залежить від харчування матері, впливає на здоров'я нащадків. Дефіцит ПНЖК є фактором ризику неповного розвитку когнітивних функцій [13].

Таким чином, омега-3 ПНЖК шляхом довготривалого мембранопротективного впливу сприяють відновленню життєвоважливих функцій клітин та послаблюють вплив патогенних чинників на організм вагітних з ожирінням.

Доцільність використання омега-3 ПНЖК з метою корекції метаболічних змін у вагітних з ожирінням не обмежується їх позитивним впливом, але обумовлена також наявністю в складі жирової емульсії вітаміну Д [615]. Ожиріння асоціюється з дефіцитом вітаміну Д, а його рівень в сироватці крові у осіб, що страждають на ожиріння, позитивно корелює з чутливістю клітин до інсуліну [616-618]. Рецептори до вітаміну Д функціонують майже у всіх тканинах, що визначає його роль у регуляції багатьох фізіологічних систем та загалом метаболічного гомеостазу. Недостатність вітаміну Д у вагітних є фактором ризику затримки розвитку структур мозку, аутоімунних захворювань плода та розвитку ЦД 1 типу [619]. Зниження рівня вітаміну Д асоціюється зі збільшенням індексу маси тіла, зниженням рівня прогестерону, порушенням оваріально-менструального циклу та ризиком розвитку рака молочної залози [616, 620]. Вітамін Д підвищує чутливість клітин до інсуліну, зменшує інтенсивність запалення та здійснює позитивний вплив на β -клітини підшлункової залози [618, 621-623]. Отже, призначення риб'ячого жиру вагітним жінкам з ожирінням є доцільним не тільки як джерела надходження в організм омега-3 ПНЖК, але й вітаміну Д, який володіє захисним ефектом на організм матері і плода, здатністю підвищувати чутливість клітин до інсуліну.

З метою корекції плацентарної дисфункції ряд авторів використовували L-аргініну аспартат як донатор оксида азоту у вагітних з порушеннями гемодинаміки в системі «мати-плацента-плід» в терміні 35-37 тижнів [624, 237]. Доведено, що сіль аргініну і глютамінової кислоти при патології вагітності зменшує порушену проникність судин, проявляє судинорозширюючу дію [625], покращує материнсько-плодову гемодинаміку та знижує внутрішньоутробну гіпоксію плода [37, 626]. В групі пацієнток з пізнім гестозом, яким в комплекс терапії була включена сіль аргініну і глютамінової кислоти, виявлена висока

ефективність порівняно з групою жінок, яка отримувала тільки загальноприйняту терапію. У вагітних з пізніми гестозами швидше ліквідувались або зменшувались клінічні і лабораторні ознаки пізнього гестозу (гіпертензія, набряки, протеїнурія), покращувалось самопочуття та стан внутрішньоутробного плода [234, 627].

В обґрунтуванні доцільності використання L-аргініну аспартат, як донатора оксиду азоту, з метою метаболічної корекції патологічних змін у вагітних з ожирінням найбільше значення має досвід, накопичений в акушерській практиці. L-аргінін аспартат з успіхом використовують для лікування преєклампсії, що дозволяє швидше і безпечніше стабілізувати показники гемодинаміки у жінок з преєклампсією середнього і тяжкого ступенів тяжкості в терміни від 32 до 39 тижнів гестації. Стан внутрішньоутробного плода та новонародженого знаходиться в лінійній залежності від вмісту L-аргініну в крові. L-аргінін аспартат є ефективним засобом патогенетичної спрямованості лікування преєклампсії [235, 236, 628]. Оксид азоту – важливий регулятор овуляції, імплантації та розвитку ембріонів [629, 630]. Від першого до третього триместру продукція оксида азоту плацентарними макрофагами продовжує зростати [631]. При дисфункції плаценти і гестозах достовірно знижується синтез оксида азоту плацентарними макрофагами. Зниження синтезу оксида азоту, який контролює ангіогенез, може бути важливим ланцюгом порушення формування плаценти, що призводить до плацентарної дисфункції.

Слід зазначити, що існує експериментальна модель гестозу, яку відтворювали введенням самицям щурів інгібітора оксида азоту, що супроводжувалось розладами гемодинаміки в матково-плацентарному комплексі [632]; це є одним із аргументів на користь використання донаторів оксида азоту для усунення порушень гемодинаміки фетоплацентарного комплексу.

Ендотеліальна NO-синтаза експресується в цитоплазмі синцитію ворсинок і ендотелію фетальних капілярів і судин децидуальної оболонки, що забезпечують обмін речовин між матір'ю і плодом [633].

Для попередження та лікування плацентарної дисфункції необхідні заходи для покращення матково-плацентарного кровообігу і мікроциркуляції, метаболічної функції плаценти та відновлення клітинних мембран [37, 287].

Доцільність введення L-аргініну аспартату до складу комплексу метаболічної корекції у вагітних з ожирінням обґрунтовують отримані дані про те, що основним ланцюгом патогенезу прееклампсії і еклампсії є генералізований спазм судин з порушенням проникності ендотелію, гіповолемією, постгіпоксичними метаболічними розладами та розвитком поліорганної недостатності [233, 236, 315, 443]. Пізні гестози супроводжуються порушенням функції ендотелію та підвищенням секреції ендотеліна-1 [634]. Доведено, що ступінь зниження рівня вільного L-аргініну в сироватці крові вагітних пропорційний тяжкості прееклампсії [236].

Переконливо показана роль L-аргініну у розвитку гіпертензивного синдрому при гестозі: вміст L-аргініну в сироватці крові у вагітних з гіпертензією був значно знижений порівняно з умовно здоровими жінками ($19,5 \pm 3,3$ мг/л і $30,8 \pm 2,1$ мг/л відповідно), а при обтяженні гестозом його вміст становив лише $12,4 \pm 2,7$ мг/л [635].

Отже, широкий спектр дії, особливо мембранопротективний ефект, природне походження засобів метаболічної корекції, доводять переваги модифікованого способу життя (обмеження споживання тваринних жирів, легкозасвоюваних вуглеводів, оптимізація рухового режиму), призначення омега-3 ПНЖК у складі риб'ячого жиру та L-аргініну аспартат в комплексній профілактиці та лікуванні ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з ожирінням.

Комплексну метаболічну корекцію ми призначали 90 вагітним з ожирінням I, II та III ступеня, очікуючи покращення метаболічних змін та зниження акушерських та перинатальних ускладнень. Групу порівняння

становили 268 вагітних з ожирінням різного ступеня, у яких не застосовували метаболічну корекцію.

Критеріями ефективності метаболічної корекції були показники обміну речовин: вміст інсуліну, глюкози, тригліцеридів, ЛПДНЩ в сироватці крові, індекси інсулінорезистентності HOMA-IR і CARO, а також частота і тяжкість акушерських і перинатальних ускладнень та морфофункціональний стан і активність NO-синтаз плаценти.

Результати досліджень показали, що в групах вагітних з ожирінням I, II та III ступенів, в яких застосовували комплексну метаболічну корекцію порушень обміну речовин, спостерігалось достовірне зниження індексу інсулінорезистентності HOMA-IR та збільшення індексу CARO порівняно з групою жінок з ожирінням, у яких не застосовували метаболічну корекцію, що відображає підвищення чутливості тканин до інсуліну та поліпшення умов їх енергозабезпечення (розділ 8, табл. 8.2).

Недостатність омега-3 ПНЖК порушує структуру і функцію інтегральних білків біомембран, в тому числі специфічних рецепторів до інсуліну [600]. Отже, є підстави зниження інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням під впливом комплексної метаболічної корекції розглядати як наслідок позитивного впливу омега-3 ПНЖК на чутливість рецепторів до інсуліну внаслідок відновлення біомембран та їх метаболічної функції. Ряд авторів відмічають в експерименті захисний вплив омега-3 ПНЖК на мітохондрії міокарда [636].

Порівняння вмісту тригліцеридів в сироватці крові обстежених нами вагітних з ожирінням різного ступеня свідчить про те, що заходи комплексної метаболічної корекції гальмують розвиток гіпертригліцеридемії та гіперліпопротеїнемії, характерних для ожиріння (розділ 8, табл. 8.2). У вагітних з ожирінням I ступеня під впливом метаболічної корекції рівень тригліцеридів знизився в 2,6 рази, у вагітних з ожирінням II ступеня – в 3,0 рази і у жінок з ожирінням III ступеня – в 2,8 рази. Отже, метаболічна корекція сприяє нормалізації вмісту тригліцеридів в крові у вагітних з ожирінням різного

ступеня. Ця частина наших досліджень узгоджується з даними іншого автора, в яких показано, що зміна способу життя та призначення омега-3 ПНЖК знижує вміст тригліцеридів при тяжкій гіпертригліцеридемії (до 45%) [637]. Комплексна метаболічна корекція зменшувала також вміст ЛПДНЩ, що опосередковано може відображати покращення стану печінки. Особливо виражений позитивний вплив метаболічної корекції проявився у вагітних з ожирінням II та III ступенів. Експериментально доведено, що омега-3 ПНЖК гальмують синтез ліпідів *de novo* у печінці [638]. Експериментальні та клінічні дослідження показали, що ейкозапентаєнова кислота у складі риб'ячого жиру після трьохмісячного лікування підвищує секрецію адипонектина у тварин з генетичним ожирінням та у пацієнтів, що страждають на ожиріння [515].

У вагітних жінок з ожирінням фетоплацентарна система функціонує в несприятливих умовах прогресування інсулінорезистентності та розвитку системного запалення, що порушує функцію ендотелію судин та його регуляторну роль у формуванні фетоплацентарного комплексу.

З метою оцінки особливостей функціонального стану ендотелію судин у вагітних з нормальною масою тіла та у вагітних з ожирінням II ступеня ми вивчали активність eNOS, iNOS та їх співвідношення в тканині плаценти. Результати цих досліджень свідчать про те, що у вагітних з ожирінням спостерігається гальмування в середньому в 2,0 рази активності eNOS, зростання в 2,6 рази активності iNOS та зменшення в 5,8 співвідношення eNOS до iNOS в тканині плаценти у порівнянні з показниками групи жінок з нормальною масою тіла, що є доказом розвитку ендотеліальної дисфункції фетоплацентарного комплексу внаслідок недостатнього синтезу eNOS, який сприяє вазодилатації. Відомо, що фізіологічний перебіг вагітності характеризується переважанням вазодилатації над вазоконстрикцією [39].

В групі вагітних жінок з ожирінням, у яких застосовували комплексну метаболічну корекцію, спостерігалось зростання активності eNOS майже в 2 рази, а також зниження на 20,7 % активності iNOS порівняно з групою вагітних з ожирінням без метаболічної корекції (розділ 8, таблиця 8.6).

У вагітних з ожирінням фетоплацентарна система функціонує в умовах розвитку дисфункції ендотелію. Ушкодження ендотелію судин плаценти та гальмування активності eNOS може бути пов'язано з підвищеною проникністю ендотелію під впливом вільних жирних кислот [491] та надмірною продукцією макрофагами прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6 і ТНФ- α [543]. Комплекс заходів метаболічної корекції здійснює позитивний вплив на NO-регулюючу систему фетоплацентарного комплексу вагітних з ожирінням.

Отримані нами результати досліджень активності NO-синтаз в судинах плаценти узгоджуються з даними F. C. Denison про розвиток макрофагальної інфільтрації та ознаки запалення плаценти у вагітних жінок з ожирінням [543].

Результати наших досліджень узгоджуються з даними інших авторів, в яких показано, що прийом L-аргініну (по 3,3 г 2 рази за добу) в комплексі з антиоксидантними вітамінами під час вагітності сприяв зниженню частоти виникнення преєклампсії у жінок, що склали групу підвищеного ризику [235, 639]. В роботі Ю. В. Давидової і співавторів [640] приведені дослідження впливу L-аргініну на перебіг вагітності і розвиток преєклампсії серед 23 вагітних із серцевою недостатністю і встановлено, що призначення L-аргініну в ранніх термінах гестації дозволяє уникнути розвитку плацентарних синдромів в пізні терміни вагітності.

Аналіз ефективності метаболічної корекції, яка включала модифікацію способу життя, довготривалий прийом омега-3 ПНЖК та L-аргініну аспартату, показав позитивний вплив на перебіг вагітності у жінок з ожирінням. Про це свідчить зменшення на 8,5 % ($p < 0,02$) частоти плацентарної дисфункції у жінок з ожирінням I ступеня, на 19,1 % ($p < 0,05$) – у жінок з ожирінням II-III ступеня, а також зменшення на 13,6 % ($p < 0,02$) даного ускладнення загалом у вагітних з ожирінням різного ступеня, у яких застосовували зазначену корекцію, порівняно з жінками з ожирінням різного ступеня без метаболічної корекції (група порівняння). Метаболічна корекція запобігала виникненню ЗВУР плода та кровотеч під час вагітності у жінок з ожирінням, у яких без корекції вона становила 1,9 % та 1,1 % відповідно.

Найбільш тяжким ускладненням у вагітних з різним ступенем ожиріння є пізні гестози, які діагностували майже у половини обстежених вагітних з ожирінням II-III ступеня. Під впливом комплексної метаболічної корекції частота пізніх гестозів у вагітних з ожирінням I ступеня зменшилась на 15,7 % ($p < 0,05$), у вагітних з ожирінням II-III ступенів – на 24,6 % ($p < 0,05$) та загалом у вагітних з ожирінням різного ступеня – на 20,6 % ($p < 0,001$). На відміну від групи вагітних з ожирінням II-III ступенів, у яких спостерігалась преєклампсія середнього і тяжкого ступенів, під впливом метаболічної корекції у вагітних з ожирінням випадки преєклампсії середнього та тяжкого ступенів не реєстрували (розділ 8; табл. 8.3). Отже, комплекс заходів метаболічної корекції зменшує частоту та послаблює тяжкість пізніх гестозів у вагітних з ожирінням. Приведені дані про те, що метаболічні фактори ризику (дієтичні втручання) знижують ризик преєклампсії на 33 % [352]. Частота дистреса плода під час вагітності загалом у жінок з ожирінням під впливом комплексної метаболічної корекції достовірно зменшилась з 8,7 % до 3,3 % в групі порівняння ($p < 0,05$).

Комплексна метаболічна корекція сприяла зменшенню частоти проявів деяких екстрагенітальних захворювань у вагітних з ожирінням: вегетосудинної дистонії загалом в групі вагітних – з 25,0 % до 15,6 % ($p < 0,05$), захворювань сечовидільної системи – з 28,0 % до 5,6 % ($p < 0,001$) та безсимптомної бактерурії – з 20,5 % до 12,2 % ($p < 0,001$) (розділ 8; табл. 8.3).

Відмічено зменшення частоти дистреса плода під час пологів з 7,9 % до 4,4 % ($p > 0,05$) та відсутність випадків кровотеч в пологах у жінок, які отримували метаболічну корекцію, при співставленні з групою порівняння.

Під впливом метаболічної корекції у вагітних з ожирінням зменшилась в 1,4 рази частота кесарева розтину порівняно з групою вагітних, у яких не застосовували заходи метаболічної корекції (з 33,3 % до 24,4 %, $p > 0,05$) (табл. 8.3).

В післяпологовому періоді загалом у жінок з ожирінням, у яких застосовували метаболічну корекцію, не спостерігались післяпологові кровотечі, частота яких в групі порівняння становила 1,9 %, а також не мали

місце субінволюція матки та ускладнення післяпологовим ендометритом, поодинокі випадки яких реєструвались у жінок групи порівняння.

Необхідно відмітити позитивний вплив метаболічної корекції на стан новонароджених, про що свідчить достовірне зменшення випадків респіраторного дистрес-синдрому у дітей, народжених жінками з ожирінням різного ступеня при застосуванні метаболічної корекції, відносно групи порівняння (з 6,0 % до 1,1 %, $p < 0,02$). Спостерігалась також тенденція до зменшення частки новонароджених з помірною та тяжкою асфіксією (з 8,2 % до 5,6 %, $p > 0,05$).

Таким чином, комплексна метаболічна корекція шляхом модифікації способу життя та застосування омега-3 ПНЖК і L-аргініну аспартату підвищує чутливість клітин до інсуліну, усуває дисліпідемію, сприяє зменшенню ендотеліальної дисфункції плаценти, частоти акушерських ускладнень та екстрагенітальних захворювань і є патогенетично доцільною для їх попередження (або зниження рівня) у вагітних з ожирінням.

Підсумовуючи результати проведених нами досліджень та літературні відомості, пропонуємо узагальнену схему патогенезу акушерських ускладнень у вагітних жінок з ожирінням та їх взаємозв'язку з метаболічними порушеннями і енергетичною недостатністю (рис. 1)

Схема патогенезу акушерських ускладнень, обумовлених енергетичною недостатністю у вагітних жінок з ожирінням, узагальнює отримані нами та наукові відомості про роль провідного механізму патогенезу – інсулінорезистентності. Зниження чутливості тканин до інсуліну приводить до зменшення проникності глюкози в цитозоль клітин (глікопенія) та зниження енергоутворення.

Важливим ланцюгом патогенезу енергетичної недостатності є розвиток системного запалення низької градації у відповідь на макрофагальну інфільтрацію жирової тканини. Цьому сприяє також утворення аномальних білків із-за накопичення великих ліпідних вакуолей при ожирінні та розвитку ендоплазматичного стресу (ЕПС). Аномальні білки ініціюють підвищену

ЗАГАЛЬНА СХЕМА ПАТОГЕНЕЗУ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗКУ З АКУШЕРСЬКИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ У ВАГІТНИХ З ОЖИРІННЯМ

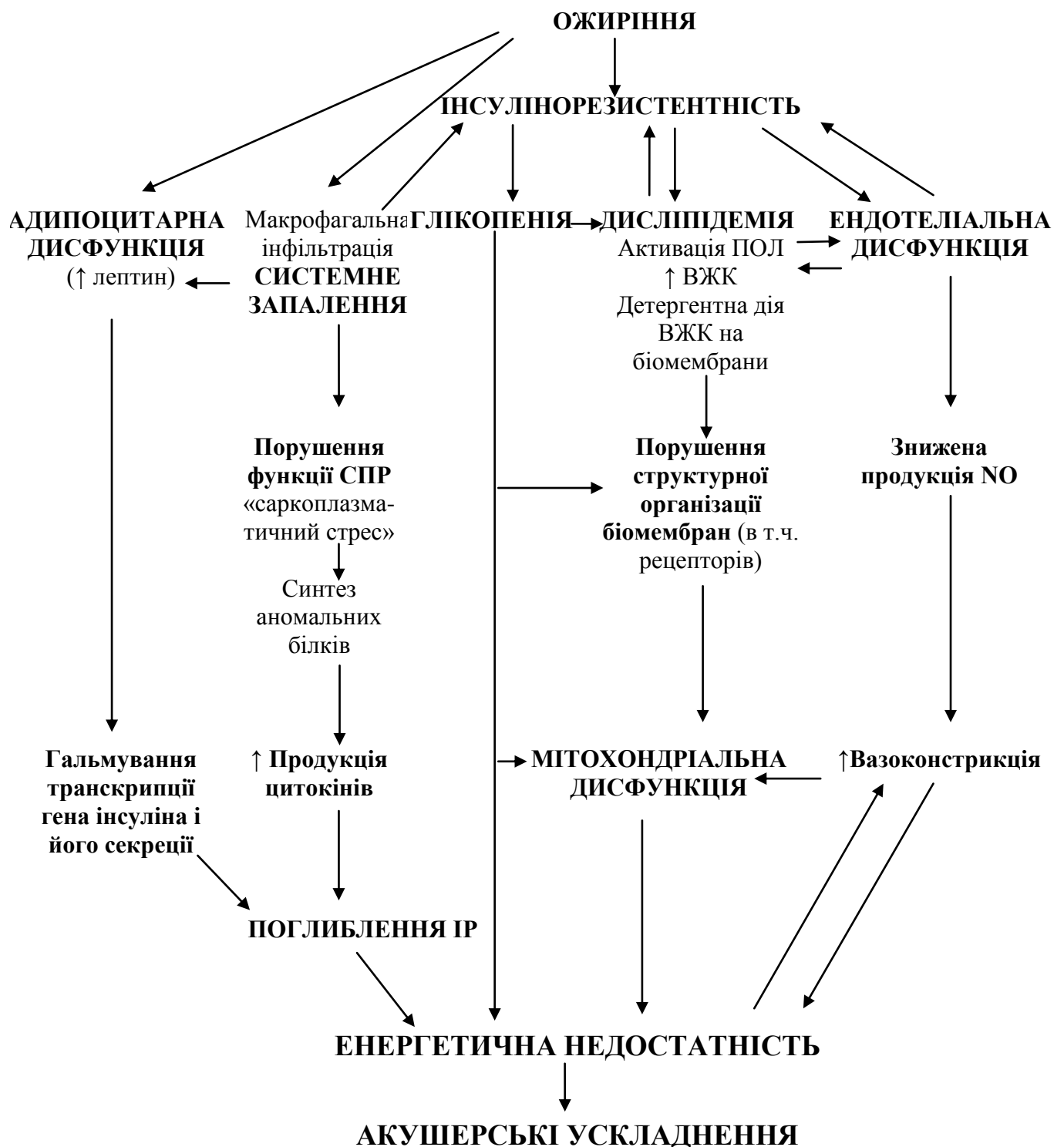


Рис. 1. Схема патогенезу акушерських ускладнень, їх зв'язку з метаболічними порушеннями і енергетичною недостатністю у вагітних жінок з ожирінням.

продукцію прозапальних цитокінів, один із яких – TNF- α є медіатором інсулінорезистентності, що поглиблює глікопенію та обумовлену нею енергетичну недостатність.

Як показано на схемі, дисліпідемія як наслідок надмірного надходження в організм ліпідів та активації ліполізу на фоні інсулінорезистентності сприяє підвищенню вмісту ВЖК в крові, які володіють хаотропним впливом на біомембрани, пригнічують чутливість клітин до інсуліну та роз'єднують процеси тканинного дихання і синтезу АТФ, тобто сприяють розвитку мітохондріальної дисфункції, що поглиблює енергетичну недостатність. Надмірна концентрація ВЖК сприяє підвищеному синтезу в гепатоцитах тригліцеридів та утворенню транспортної форми тригліцеридів – ЛПДНЩ, що складає основу найбільш атерогенної гіперліпопротеїнемії IV типу. Порушення обміну ліпідів та розвиток системного запалення супроводжуються підсиленням вільнорадикального окиснення, яке ушкоджує біомембрани, в тому числі інтегральні білки, зокрема, інсулінові рецептори, що підсилює прояви інсулінорезистентності.

Об'єктом регуляції інсуліну є ендотеліальні клітини. За умов інсулінорезистентності порушується метаболічна функція ендотелію та гальмується продукція оксида азоту. В сферу ендотеліальної дисфункції та макрофагальної інфільтрації у вагітних з ожирінням включається фетоплацентарний комплекс, в якому гальмується активність ендотеліальної NO-синтази, що сприяє зменшенню продукції оксида азоту. Зміни в системі «мати-плацента-плід» розвиваються на фоні стійких порушень метаболізму в організмі матері і прогресують від ранніх до пізніх термінів вагітності. Це пояснює зростання частоти акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням більш тяжких ступенів.

Отримані нами дані пояснюють роль порушень структури біомембран (плазматичних, мітохондріальних), що обумовлює енергетичну недостатність. Необхідно підкреслити генералізований характер цих змін і можливість їх підсилення при наявності екстрагенітальної патології.

На основі аналізу патогенезу енергетичної недостатності у вагітних з ожирінням витікає висновок, що послабити ушкодження біомембран, інсулінорезистентність та ендотеліальну дисфункцію можна за рахунок універсального метаболіту – есенціальних поліненасичених жирних кислот та природного вазодилататора – оксида азоту, джерелом синтезу якого є L-аргінін. Використання модифікації способу життя та зазначених метаболічних засобів, як показали наші дослідження, сприяє зменшенню метаболічних порушень та частоти акушерських ускладнень.

Сукупність метаболічних змін, що прогресують протягом вагітності – патологічна інсулінорезистентність, атерогенна дисліпідемія, системне запалення, ендотеліальна дисфункція, підвищення кисневої ємності при збільшеному використанні вільних жирних кислот в тканинах на фоні інсулінорезистентності, зниженого напруження кисню в крові внаслідок порушення дихальної функції у вагітних з ожирінням (особливо тяжкого ступеня) та гальмування активності ендотеліальної NO-синтази у судинах плаценти сприяють розвитку енергетичної недостатності, яка патогенетично взаємозв'язана з акушерською і перинатальною патологією та є її метаболічною основою.

ВИСНОВКИ

1. Ожиріння у вагітних є однією із розповсюджених причин розвитку акушерської патології та спостерігається у третини жінок репродуктивного віку. У профілактиці та лікуванні акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з ожирінням недостатня увага приділяється покращенню метаболічних процесів, які обумовлюють рівень адаптації організму до нових умов життєдіяльності. Інформація з проблеми ролі метаболічних порушень у патогенезі ускладнень вагітності у жінок з ожирінням відображає лише окремі аспекти патологічних змін метаболізму. Високий рівень акушерських і перинатальних ускладнень обґрунтовує медико-соціальну значимість проблеми ожиріння у вагітних жінок. Отже, вивчення характеру метаболічних порушень протягом вагітності, їх ролі у розвитку акушерської патології та розробка нового напрямку в їх комплексній корекції метаболічними засобами є актуальною проблемою сучасного акушерства.

У вагітних жінок, залежно від ступеня ожиріння, збільшується частота акушерських та перинатальних ускладнень у порівнянні з вагітними з фізіологічною масою тіла та загалом зростає: частота пізніх гестозів – в 5,0 разів, загроза раннього викидня – в 2,4 рази, дистрес плоду під час вагітності – в 2,1 рази, плацентарної дисфункції – в 1,5 рази, асфіксії новонароджених – в 2,7 рази. Частота оперативного родорозрішення підвищується залежно від ступеня ожиріння і становить 50% у жінок з ожирінням III ступеня проти 9,9% в контрольній групі.

2. Провідним механізмом метаболічних порушень у вагітних з ожирінням різного ступеня є патологічна інсулінорезистентність, що проявляється збільшенням індексу НОМА-IR (в 2,4 рази) та зменшенням індексу CARO (в 1,9 раз) в ранні терміни гестації. Подальше зростання змін індексів НОМА-IR та CARO в пізні терміни гестації, порівняно з відповідними показниками вагітних з фізіологічною масою тіла, характеризує зниження чутливості клітин до інсуліну, зменшення надходження глюкози в клітини (глікопенія) та становить загрозу організму матері і плоду, так як не забезпечує

зростаючі потреби в джерелі енергії. Інсулінорезистентність у вагітних з ожирінням супроводжується компенсаторною гіперінсулінемією внаслідок підвищення функції β -клітин підшлункової залози.

3. У вагітних з ожирінням I, II та III ступенів підвищується рівень тригліцеридів в сироватці крові на 39,6%; 56,0% та 28,4%, відповідно в ранні терміни гестації, з подальшим прогресуванням гіпертригліцеридемії на 65,2%, 113,9% та 93,9%, відповідно в пізні терміни гестації, порівняно з контролем. Аналогічна закономірність характеризує зміни вмісту транспортерів тригліцеридів – ЛПДНЩ в сироватці крові, що свідчить про розвиток найбільш атерогенної гіперліпопротеїнемії IV типу.

4. Запропонований новий спосіб скринінгової діагностики інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням в ранні і пізні терміни гестації на підставі підвищеного вмісту тригліцеридів (понад 1,39 ммоль/л), співвідношення «ТГ/ЛПВЩ» (понад 0,74) та «ЛПДНЩ/ЛПВЩ \times 100» (понад 41%) відображає високу чутливість жирової тканини до інсуліну, розвиток дисліпідемії на фоні інсулінорезистентності.

5. Метаболічною основою акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням різного ступеня є енергетична недостатність, ініційована прогресуванням патологічної інсулінорезистентності та її наслідків – глікопенії, дисліпідемії, ендотеліальної дисфункції та системного запалення низької інтенсивності, про що свідчать тісні кореляційні зв'язки між акушерськими ускладненнями та метаболічними порушеннями.

6. Про патогенетичну роль системного запалення низької інтенсивності у вагітних жінок з ожирінням свідчить зміна цитокінового профілю, який підкоряється принципу зворотнього зв'язку у послідовній імунній відповіді: зростанням концентрації ТНФ- α у сироватці крові вагітних жінок з ожирінням I, II та III ступенів на 87,3%; 53,9% та 17,7%, відповідно; збільшенням вмісту ІЛ-1 β на 92,2% у жінок з ожирінням I ступеня та ІЛ-6 – на 139,5% і 72,6% у жінок з ожирінням I та II ступенів, порівняно з показниками контрольної групи вагітних. Підвищення продукції прозапальних цитокінів

(TNF- α , IL-1 β , IL-6), активація синтезу високочутливого C-реактивного протеїну у вагітних з ожирінням I, II та III ступенів в ранні (на 38,2%; 78,1% та 77,5%, відповідно) та в пізні терміни гестації (на 34,8%, 48,8% та 57,0%, відповідно) характеризують розвиток системного запалення низької інтенсивності. Інтегральні гематологічні індекси (індекс співвідношення лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів та індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів) є інформативними критеріями запальної відповіді низької градації у вагітних з ожирінням.

7. Про розвиток ендотеліальної дисфункції у вагітних з ожирінням, як наслідок патологічної інсулінорезистентності, системного запалення та підсилення окиснювальної модифікації протеїнів сироватки крові на 35,8% у вагітних з ожирінням порівняно з контролем, свідчить дисбаланс активності eNOS та iNOS, збільшення співвідношення «iNOS/eNOS» в тканині плаценти (в 5,8 раз), що відображає погіршення стану NO-регулюючої системи. Проявом локальної ендотеліальної дисфункції судин плаценти є збільшення стовбурових і проміжних ворсин та відносне зменшення термінальних ворсин з переважно осередковим розподілом децидуальних макрофагів та наявність десквамації ендотеліоцитів в судинах плаценти.

8. Адипоцитарна дисфункція у вагітних жінок з ожирінням I, II та III ступенів характеризується гіперлептинемією: в ранньому терміні гестації рівень лептину в крові переважає контрольні дані на 62,7%, 88,3% та 74,9%, – відповідно; в пізньому терміні – на 59,2%, 107,6% та 58,8%, – відповідно. Гіперлептинемія, як індуктор інсулінорезистентності, сприяє поглибленню метаболічних порушень у вагітних з ожирінням.

9. У вагітних з ожирінням розвивається печінкова інсулінорезистентність, про що свідчать гіпертригліцеридемія, підвищення рівня ЛПДНЩ в сироватці крові, зниження їх елімінації із кровоносного русла, гіперліпопротеїнемія IV типу та підвищення активності АсАТ (на 14,2%) і коефіцієнта де Рітіса (на 14,0%) порівняно з контролем; таким чином,

підтверджується розвиток стеатозу печінки як компонента інсулінорезистентності.

10. Запропонований новий спосіб комплексної метаболічної корекції порушень обміну речовин та акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням, який включає модифікацію способу життя (раціональне харчування, підвищення фізичної активності) у сполученні з застосуванням омега-3 ПНЖК та L-агрініну аспартату, підвищує чутливість клітин до інсуліну, про що свідчить зменшення індексу HOMA-IR (на 68,8%, 116,1%, 70,8% відповідно), підвищення індексу CARO (на 43,8%, 78,9%, 32,3%, відповідно), а також нормалізує вміст тригліцеридів та ЛПДНЩ в сироватці крові, що свідчить про покращення метаболічних процесів.

Патогенетично обґрунтована корекція метаболічними засобами у вагітних з ожирінням зменшує частоту акушерських ускладнень: плацентарної дисфункції – з 44,7% до 31,1%; преєклампсії легкого ступеня – з 30,5% до 12,2%, преєклампсії середнього та тяжкого ступеня – з 4,5% до 2,2%; дистреса плоду під час вагітності – з 8,6% до 3,3% та під час пологів – з 7,9% до 4,4% і асфіксії новонароджених помірного і тяжкого ступенів – з 8,2% до 5,6%, відносно групи порівняння.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою попередження негативних наслідків наявності ожиріння та нормалізації обміну речовин і запобігання розвитку акушерських і перинатальних ускладнень рекомендується використання «Пам'ятки вагітній з надмірною масою тіла та ожирінням» та включення в програму «Школи відповідального батьківства» основ модифікації способу життя для вагітних з ожирінням.

2. В ранні терміни гестації у жінок з ожирінням різного ступеня доцільно досліджувати ліпідний профіль крові з метою оцінки скринінгових тестів інсулінорезистентності та дисліпідемії (гіперліпопротеїнемії IV типу) – вмісту тригліцеридів (понад 1,39 ммоль/л) та співвідношення «ЛПДНЩ/ЛПВЩ×100» (понад 41%), що дозволяє своєчасно застосовувати метаболічну корекцію.

3. Для діагностики системного запалення з уповільненим перебігом у вагітних з ожирінням доцільно використовувати інтегральні гематологічні індекси – індекс співвідношення кількості лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів, який збільшується понад 1,7 та індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів, який нижче 20,4.

4. Діагностику дисфункції ендотелію судин плаценти у жінок з ожирінням рекомендується проводити шляхом визначення співвідношення активності iNOS та eNOS в тканині плаценти. Співвідношення, що перевищує 0,27, дозволяє ретроспективно оцінювати наявність ендотеліальної дисфункції плаценти при вирішенні суперечливих питань діагностики та лікування плацентарної дисфункції.

5. Для покращення стану метаболізму, зниження частоти акушерських ускладнень, підвищення чутливості клітин до інсуліну, відновлення структури і функції біомембран, гіполіпідемічного, протизапального, імуномодулюючого впливу та оптимізації енергетичного забезпечення тканин у вагітних жінок з ожирінням доцільно застосовувати розроблену комплексну метаболічну

корекцію шляхом модифікації способу життя: раціонального харчування, підвищення фізичної активності у сполученні з призначенням довголанцюгових омега-3 ПНЖК та L-аргініну аспартату:

- есенціальні омега-3 поліненасичені жирні кислоти 1,85 г перорально 1 раз на добу;

- L-аргініну аспартат по 1,0 г перорально 4 рази на добу.

Рекомендується проводити 3 курси лікування по 14 днів в 20-22, 26-28 та 32-34 тижні вагітності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Мітченко О. І. Високий кардіоваскулярний ризик у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, К. О. Яворська // Здоров'я України. Тематичний номер. – 2012. – № 3/4 (23-24). – С. 24-25.
2. Коваленко В. М. Метаболічний синдром: механізм розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування / В. М. Коваленко, Т. В. Талаєва, А. С. Козлюк // Український кардіологічний журнал. – 2013. – № 5. – С. 80-87.
3. Самородская И. В. Новая парадигма ожирения / И. В. Самородская // Лечащий врач. – 2014. – № 12. – С. 48-52.
4. Obesity and overweight [Electronic resource] / World Health Organization // Fact sheet. – 2015. – № 311, (January). – Access mode : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>.
5. Москаленко В. Ф. Концептуальні підходи до формування нової профілактичної стратегії у сфері охорони здоров'я / В. Ф. Москаленко // Здоров'я України. – 2009. – № 23 (228). – С. 48-49.
6. Чайка В. К. Ожирение и репродуктивное здоровье / В. К. Чайка, Ю. П. Богослав. – Донецк : Лавис, 2011. – 119 с.
7. Ковальова О. М. Ожиріння, інсулінорезистентність та артеріальна гіпертензія / О. М. Ковальова, Т. В. Ащеулова // Український кардіологічний журнал. – 2000. – № 3. – С. 101-103.
8. Паньків В. І. Можливості медикаментозної профілактики цукрового діабету (огляд літератури) / В. І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2013. – № 5 (53). – С. 101-112.
9. Взаємозв'язок між лептинорезистентністю та серцево-судинним ризиком у хворих із гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, О. Ю. Кулик, Л. В. Якушко // Артеріальна гіпертензія. – 2015. – № 3. – С. 51-58.

10. Факторы риска формирования артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением / Н. В. Болотова, Н. В. Посохова, Е. Г. Дронова, В. Ф. Лукьянов // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 5. – С. 40-44.
11. Elevated insulin sensitivity and β -cell function during pregnancy in mothers of growth-restricted newborns / M. G. Dalfra, G. Pacini, E. Parretti [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2011. – № 301 (1) – P. E25-E30.
12. Maternal obesity-impaired insulin signaling in sheep and induced lipid accumulation and fibrosis in skeletal muscle of offspring / X. Yan, Y. Huang, J. X. Zhao [et al.] // Biol. Reprod. – 2011. – № 85 (1). – P. 172-178.
13. Нетребенко О. К. Программирование питанием: рацион беременной женщины и здоровье потомства / О. К. Нетребенко // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 5. – С. 49-57.
14. Yajnik C. S. Transmission of obesity-adiposity and related disorders from the mother to the baby / C. S. Yajnik // Ann. Nutr. Metab. – 2014. – № 64, suppl 1. – P. 8-17.
15. Mother's pre-pregnancy BMI is an important determinant of adverse cardiometabolic risk in childhood / H. C. Tan, J. Roberts, J. Catov [et al.] // Pediatr. Diabetes. – 2015. – № 16 (6). – P. 419-426.
16. Татарчук Т. Ф. Жировая ткань и репродуктивная система женщины / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, И. Ю. Ганжий // Здоров'я України. – 2008. – № 24 (1). – С. 1-4.
17. Дубоссарская З. М. Роль ожирения в структуре невынашивания беременности / З. М. Дубоссарская, Ю. М. Дука // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – № 2. – С. 9-11.
18. Щербина М. О. Клінічний перебіг пубертатних маткових кровотеч залежно від маси тіла / М. О. Щербина, О. О. Динник, С. В. Мамєшина // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 4. – С. 226-230.
19. Шелестова Л. П. Вагітність і пологи у жінок з аліментарно-конституціональним ожирінням (патогенез, профілактика та лікування акушерських і перинатальних ускладнень) : автореф. дис. на здобуття наук.

ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Л. П. Шелестова. – Київ, 2012. – 40 с.

20. Brannian J. D. Obesity and fertility / J. D. Brannian . S. D. Med. – 2011. – № 64 (7). – 251-254.

21. Norman J. E. The consequences of obesity and excess weight gain in pregnancy / J. E. Norman, R. M. Reynolds // Proc. Nutr. Soc. – 2011. – № 70 (4). – P. 450-456.

22. Диндар О. А. Гістогенез ускладнень вагітності і пологів у жінок із метаболічним синдромом і ожирінням / О. А. Диндар // Здоровье женщины. – 2015. – № 10 (106). – С. 114-117.

23. Sirimi N. Obesity in pregnancy / N. Sirimi, D. G. Goulis // Hormones (Athens). – 2010. – № 9 (4). – P. 299-306.

24. Thompson J. A. In utero origins of adult insulin resistance and vascular dysfunction / J. A. Thompson, T. R. Regnault // Semin. Reprod. Med. – 2011. – № 29 (3). – P. 211-224.

25. Сергієнко Л. Ю. Ранний онтогенез – критический период для «программирования» эндокринных и гормонально-зависимых патологий во взрослой жизни / Л. Ю. Сергієнко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – Т. XIII, № 3 (49). – С. 224-230.

26. Вдовиченко Ю. П. Возможности гормональной контрацепции у жінок з метаболічним синдромом / Ю. П. Вдовиченко, Н. Ю. Касянчук // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 3. – С. 75-77.

27. Шварц В. Я. Воспаление жировой ткани. Часть 4. Ожирение – новое инфекционное заболевание (обзор литературы) / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 5. – С. 63-71.

28. High-fat diet is associated with obesity-mediated insulin resistance and β -cell dysfunction in Mexican Americans / M. H. Black, R. M. Watanabe, E. Trigo [et al.] // J. Nutr. – 2013. – № 143 (4). – P. 479-85.

29. Титов В. Н. Инсулин – гуморальный фактор обеспечения энергией биологической функции локомоции / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 4. – С. 27-38.
30. Effects of diet-induced obesity on metabolic parameters and reproductive function in female Ossabaw minipigs / A. E. Newell-Fugate, J. N. Taibl, S. G. Clark [et al.] // *Comp. Med.* – 2014. № 64 (1). – P. 44-49.
31. Камінський В. В. Сучасний погляд на патогенез синдрому полікістозних яєчників / В. В. Камінський, А. Г. Фархат // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – Т. 76, № 6. – С. 97-100.
32. Pregnancy, obesity and insulin resistance: maternal overnutrition and the target windows of fetal development / B. S. Muhlhausler, J. R. Gugusheff, Z. Y. Ong, M. A. Vithayathil // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2013. – № 15 (1). – P. 25-36.
33. Mathias P. C. Maternal diet, bioactive molecules, and exercising as reprogramming tools of metabolic programming / P. C. Mathias, G. Elmhiri, J. C. de Oliveira // *Eur. J. Nutr.* – 2014. – № 53 (3). – P. 711-722.
34. Гордюнина С. В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы) / С. В. Гордюнина // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 5. – С. 61-66.
35. Потапов В. А. Контролируемые риски и стратегия профилактики преждевременной потери беременности / В.А. Потапов, Ю.В. Давыдова // Здоровье женщины. - 2014. – № 7 (93). – С. 20-23.
36. Ліхачов В. К. Особливості функціонування фетоплацентарного комплексу в умовах плацентарної недостатності (огляд літератури) / В. К. Ліхачов, Ю. В. Петренко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды КГМУ им. С. И. Георгиевского. – 2009. – Т. 145, ч. III. – С. 151-155.
37. Современные подходы к диагностике и лечению плацентарной дисфункции / И. А. Жабченко, А. Г. Цыпкун, А. М. Жицкий, Н. Я. Скрипченко // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3, ч. 1 (55). – С. 81-88.

38. Динамика изменений кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах при преэклампсии / А. М. Громова, В. К. Ліхачов, Л. М. Добровольська [та ін.] // Світ медицини та біології. – 2011. – № 2. – С. 111-114.

39. Климов В. А. Эндотелий при физиологической беременности / В. А. Климов // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 5. – С. 11-14.

40. Прилепская В. Н. Проблема ожирения и здоровье женщины / В. Н. Прилепская // Перинатология и педиатрия. – 2015. – № 4. – С. 31-37.

41. Резников А. Г. Экспериментальное изучение отдаленных последствий перинатального применения лекарственных средств для здоровья потомков / А. Г. Резников, Н. Д. Носенко // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 70-78.

42. Нетребенко А. А. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений / А. А. Нетребенко // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 6. – С. 104-113.

43. Подольский В. В. Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин в Украине / В. В. Подольский, И. Б. Вовк, А. Г. Корнацкая // Здоровье женщины. – 2010. – № 4. – С. 121-126.

44. Шляхи подолання проблеми невиношування вагітності і передчасних пологів в Україні / В. В. Камінський, Б. М. Венцківський, В. В. Біла [та ін.] // Жіночий лікар. – 2012. – № 6. – С. 9-11.

45. Пат. 66499 Україна, МПК А61В 5/145 (2006.01). Спосіб визначення біомаркера інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням / Тарасенко К. В., Громова А. М. ; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» – № u 2011 06700 ; заявл. 30.05.2011 ; опубл. 10.01.12, Бюл. № 1. – 4 с.

46. Пат. 80910 МПК А61В 5/145 (2006.01). Спосіб визначення чутливості клітин до інсуліну у вагітних жінок з супутнім ожирінням / Тарасенко К. В.; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» – № u 2013 00472; заявл. 14.01.2013 ; опубл. 10.06.13, Бюл. № 11. – 4 с.

47. Метод діагностики інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я / К. В. Тарасенко, А. М. Громова ; ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» : Укрмедпатентінформ МОЗ Укр. – К., 2014. – Вип. 19, № 260 – 4 с.

48. Метод визначення чутливості клітин до інсуліну у вагітних жінок з ожирінням : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я / К. В. Тарасенко ; ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» : Укрмедпатентінформ МОЗ Укр. – К., 2014. – Вип. 30, № 344. – 4 с.

49. Тарасенко К. В. Спосіб діагностики інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням різного ступеню / К. В. Тарасенко // Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. – 2015. – Вип. 1, т. 1. – Реєстр № 4/1/14. – С. 4–5.

50. Тарасенко К. В. Спосіб визначення чутливості клітин до інсуліну у вагітних жінок з супутнім ожирінням. / К. В. Тарасенко // Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. – 2015. – Вип. 1, т. 1. – Реєстр № 3/1/14. – С. 4.

51. Пат. 95357, МПК А61В 5/145 (2006.01). Спосіб діагностики системного запалення з уповільненим перебігом та ендогенної інтоксикації у вагітних жінок з ожирінням / Тарасенко К. В., Зелінка М. М. ; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія». – № u 2014 06355 ; заявл. 10.06.2014 ; опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24. – 4 с.

52. Пат. 95357 Україна, МПК А61В 5/145 (2006.01). Спосіб діагностики системного запалення з уповільненим перебігом та ендогенної інтоксикації у вагітних жінок з ожирінням / Тарасенко К. В., Зелінка М. М. ; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія». – № u 2014 06355 ; заявл. 10.06.2014 ; опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24. – 4 с.

53. Пат. 99840 Україна, МПК А61В 5/02 (2006.01). Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції шляхом визначення співвідношення індуцибельної

та ендотеліальної NO-синтаз судинної стінки тканин плаценти у жінок з ожирінням / Тарасенко К. В. ; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія». – № и 2015 00119 ; заявл. 06.01.2015 ; опубл. 25.06.2015, Бюл. № 12. – 4 с.

54. Metabolic syndrome endothelial dysfunction and risk of cardiovascular events / T. Suzuki, K. Hirata, W. S. Elkind [et al.] // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 156, № 2. – P. 405-410.

55. Relationship between preclinical abnormalities of global and regional left ventricular function and insulin resistance in severe obesity : a color Doppler imaging study [Electronic resource] / V. Di Bello, F. Santini, A. Di Cort [et al.] // *Int. J. Obesity.* – 2006. – Vol. 30, № 6. – P. 948-956. – [http://dx.doi.org/10.1016/S1525-2167\(05\)80170-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1525-2167(05)80170-2).

56. Цукровий діабет, предіабет і серцево-судинні захворювання : методичні рекомендації / [О. І. Мітченко, В. В. Корпачов, А. Е. Багрій та ін.]. – К., 2014. – 3 с.

57. Зависимость между уровнем артериального давления, метаболическим статусом, выраженностью системного воспаления и оксидативного стресса у больных с артериальной гипертензией / Т. В. Талаева, И. М. Горбась, И. П. Смирнова [и др.] // *Украинский кардиологический журнал.* – 2009. – № 6. – С. 24-31.

58. Особливості метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу: зв'язок з інсулінорезистентністю / О. А. Петринич, С. В. Білецький, Л. В. Мельничук, Т. В. Казанцева // *Буковинський медичний вісник.* – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 61-65.

59. Білецький С. В. Інсулінорезистентність як складова патогенезу артеріальної гіпертензії (огляд літератури) / С. В. Білецький // *Буковинський медичний вісник.* – 2015. – Т. 19, № 2 (74). – С. 216-219.

60. Reaven G. M. The insulin resistance syndrome / G. M. Reaven // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2003. – Vol. 5 (5). – P. 364-371.

61. Ожирение и артериальная гипертензия / А. М. Шилов, А. С. Авшалумов, А. С. Галанова [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 8-12.
62. Сочетанность развития артериальной гипертензии и компонентов синдрома инсулинорезистентности у крыс со спонтанной гипертензией / Т. В. Талаева, Д. А. Романенко, В. В. Амброскина, В. В. Братусь // Український кардіологічний журнал. – 2010. – № 2. – С. 34-42.
63. De Lano F. A. Proteinase activity and receptor cleavage: mechanism for insulin resistance in the spontaneously hypertensive rat / F. A. De Lano, G. W. Schmid-Schonbein // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 415-423.
64. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром / Г. Е. Ройтберг. – Москва : МЕДпресс-информ, 2007. – 223 с.
65. Талаева Т. В. Инсулинорезистентность и метаболический синдром: взаимосвязь и роль в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца / Т. В. Талаева, В. А. Шумаков, В. В. Братусь // Журнал Академии медицинских наук Украины. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 16-34.
66. Амбросова Т. М. Профіль адипокінів та прогностичні маркери перебігу артеріальної гіпертензії / Т. М. Амбросова, О. М. Ковальова, Д. А. Амбросов // Український кардіологічний журнал. – 2013. – № 2. – С. 54-59.
67. Пасиешвили Л. М. Провоспалительные цитокины и система комплемента у больных с ожирением и артериальной гипертензией / Л. М. Пасиешвили // Український терапевтичний журнал. – 2012. – № 2. – С. 58-60.
68. Демиденко Г. В. Біомаркери ремоделювання міокарду лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла / Г. В. Демиденко // Львівський медичний часопис. – 2015. – Т. XXI, № 1. – С. 45-49.

69. Гогин Е. Е. Диагностика и выбор лечения у больных артериальной гипертонией / Е. Е. Гогин // Клиническая медицина. – 2010. – Т. 88, № 4. – С. 10-17.

70. Титов В. Н. Сочетанные нарушения эссенциальных жирных кислот и эндотелийзависимой вазодилатации в патогенезе артериальной гипертонии и атеросклероза / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 10. – С. 3-14.

71. Чопей І. В. Оцінка функції нирок у хворих з артеріальною гіпертензією за наявності метаболічного синдрому / І. В. Чопей, С. В. Фейса, О. В. Вовчок // Сімейна медицина. – 2011. – № 4. – С. 50-53.

72. Ждан В. М. Корекція порушень гомеостазу у хворих на остеоартроз у поєднанні з метаболічним синдромом і атеросклерозом / В. М. Ждан, І. П. Кайдашев, М. В. Ткаченко // Світ медицини та біології. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 67-70.

73. Опімах О. І. Вивення активності системного запалення у хворих на остеоартроз, асоційований з ожирінням / О. І. Опімах // Патологія. – 2010. – Т. 7, № 3. – С. 110-112.

74. Ткач С. М. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением / С. М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1 (45). – С. 46-50.

75. Реактивно-дистрофические процессы слюнных желез (сиалоаденазы), протекающие на фоне метаболического синдрома / В. В. Афанасьев, Р. И. Стрюк, С. Э. Арутюнян [и др.] // Стоматология. – 2011. – Т. 90, № 4. – С. 49-53.

76. Крючков Д. Ю. Оценка состояния регионарной и системной гемодинамики у больных генерализованным пародонтитом в сочетании с метаболическим синдромом / Д. Ю. Крючков, И. Г. Романенко, И. И. Курач // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 1. – С. 135-138.

77. Глушко Л. В. Використання омега-3 ПНЖК у комплексному лікуванні хронічного панкреатиту та при поєднанні його з метаболічним

синдромом / Л. В. Глушко, В. В. Романуха // Архив клінічної медицини. – 2012. – № 1. – С. 23-26.

78. Титов В. Н. Мочевая кислота. Биология, биохимия и диагностическое значение в роли интегрального теста / В. Н. Титов, В. А. Дмитриев, Е. В. Ощепкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 1. – С. 23-28.

79. Статеві особливості порушення обміну сечової кислоти у хворих на цукровий діабет 2 типу літнього віку в залежності від рівнів інсуліну і тестостерону / Н. М. Гуріна, О. В. Корпачева-Зінич, А. А. Шупрович, В. М. Скибун // Ендокринологія. – 2010. – Т. 15, № 1. – С.80-92.

80. Елисеев М. С. Нарушения углеводного обмена при подагре: частота выявления и клинические особенности / М. С. Елисеев, В. Г. Барскова // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 5. – С. 50-54.

81. Мороз Г. З. Подагра: сучасні підходи до діагностики та лікування / Г. З. Мороз // Український медичний вісник. – 2010. – № 7/8. – С. 12-17.

82. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома / Н. С. Юбицкая, М. В. Антонюк, Л. В. Веремчук, К. К. Ходосова // Терапевтический архив. – 2009. – № 11. – С. 59-63.

83. Клиническая патофизиология раннего метаболического синдрома: патогенетическая роль юношеского диспитуитаризма, дисплазией соединительной ткани и аутоиммунного тиреоидита / Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов, М. М. Агапов [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011. – № 3. – С. 3-14.

84. Гончаров Н. П. Роль адипокинов в развитии ожирения / Н. П. Гончаров // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2009. – № 9. – С. 43-48.

85. Adipokines: new emerging roles in fertility and reproduction / C. Tersigni, F. Di Nicuolo, S. D'Ippolito [et al.] // Obstet. Gynecol. Surv. – 2011. – № 66 (1). – P. 47-63.

86. Гіперцитокінемія та гіперлептинемія у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням / О. В. Гопцій, Т. В. Ащеулова, Т. М. Амбросова, О. М. Ковальова // Журнал Академии медицинских наук Украины. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 582-589.
87. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган (обзор) / В. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 51, № 1. – С. 38-44.
88. Біловол О. М. Гормональний дисбаланс жирової тканини та кардіогемодинамічні зміни на тлі порушень вуглеводного обміну у хворих на гемодинамічну хворобу / О. М. Біловол, В. В. Школьник, Є. О. Болокадзе // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 6-9.
89. Hotamisligil G. S. Inflammation and metabolic disorders / G. S. Hotamisligil // Nature. – 2006. – № 444 (7121). – P. 860–867.
90. Титов В. Н. Лептин и адипонектин в патогенезе метаболического синдрома / В. Н. Титов // Клиническая медицина. – 2014. – № 4. – С. 27-38.
91. Бобрикович О. С. Гіперлептинемія у дітей та підлітків Прикарпаття з проявами метаболічного синдрому / О. С. Бобрикович, О. Л. Цимбаліста // Перинатология и педиатрия. – 2012. – № 3 (51). – С. 46-48.
92. Роль лептинорезистентності у розвитку метаболічного синдрому (огляд літератури) / В. І. Боцюрко, І. О. Костіна, І. Г. Бабенко [та ін.] // Ендокринологія. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 64-70.
93. Фадєєва Г. А. Динаміка лептину, інтерлейкінів у хворих на бронхіальну астму із вісцеральним ожирінням / Г. А. Фадєєва, Л. Н. Приступа // Вісник СумДУ. – 2009. – № 1. – С. 208-213.
94. Sierra-Johnson J. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and Stroke in the United States population / J. Sierra-Johnson, A. Romero Corral // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 15, № 100 (2). – P. 234-239.
95. Уровень циркулирующего лептина в крови у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа / И. Н. Кондрацкая,

К. П. Зак, Б. Н. Маньковский [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 30-33.

96. Расин М. С. Системное воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе синдрома поликистозных яичников / М. С. Расин, В. П. Житник // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 8. – С. 26-32.

97. Серкова В. К. Лептин у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом / В. К. Серкова, Ю. Л. Кобринчук, В. А. Романова // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 3. – С. 19-23.

98. Лептин у хворих з метаболічним синдромом II. Характеристики лептину та рецепторів до лептину залежно від проявів метаболічного синдрому / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, Т. В. Беляєва [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 1. – С. 48-53.

99. Astrocyte leptin receptor (ObR) and leptin transport in adult-onset obese mice / W. Pan, H. Nsouchou, Y. He [et al.] // Endocrinology. – 2008. – № 149. – P. 2798-806. Эндокринная патология в акушерстве и гинекологии : избранные клинические лекции / под ред. А. Ю. Щербакова. – Х. : Факт, 2006. – 624 с.

100. Щербина І. М. Роль лептину в розвитку порушень перименопаузального періоду / І. М. Щербина // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 6. – С. 94-96.

101. Коломійцева А. Г. Особливості показників гормонів та цитокінів при гестаційному ожирінні вагітних жінок / А. Г. Коломійцева, М. А. Лизин, С. Л. Стефанко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 1. – С. 76-79.

102. Tups A. Physiological models of leptin resistance / A. Tups // J. Neuroendocrinol. – 2009. – № 21 (11). – P. 961-971.

103. Munzberg H. Leptin-signaling pathways and leptin resistance / H. Munzberg // Forum Nutr. – 2010. – № 63. – P. 123-132.

104. Adiponectin actions in the cardiovascular system / T. A. Hopkins, N. Ouchi, R. Shibata [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2007. – Vol. 74 (1). – P. 11-18.
105. Рівні адипонектину у хворих на цукровий діабет II типу за зіставленням з класичними та новітніми чинниками атерогенезу / М. Ю. Горшунська, Ю. І. Караченцев, Н. С. Красова [та ін.] // *Ендокринологія*. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 250-261.
106. Skvarca A. Adiponectin/leptin ratio and insulin resistance in pregnancy / A. Skvarca, M. Tomazic, R. Blagus // *J. Int. Med. Res.* – 2013. – № 41 (1). – P. 123-128.
107. Пальцева Е. М. Новые биомаркеры: адипонектин в современной диагностике сердечно-сосудистых заболеваний / Е. М. Пальцева, С. В. Константинова, С. Е. Северин // *Кардиология*. – 2009. – Т. 49, № 10. – С. 65-74
108. Амбросова Т. М. Дисфункція адипокінів як валідний фактор формування цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, асоційованою з ожирінням / Т. М. Амбросова // *Кровообіг та гемостаз*. – 2010. – № 1-2. – С. 91-97.
109. Клебанова Е. М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа / Е. М. Клебанова, М. И. Балаболкин // *Лечащий врач*. – 2010. – № 11. – С. 12-16.
110. Matsuzawa Y. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin / Y. Matsuzawa // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* – 2010. – Vol. 86, № 2. – P. 131-141.
111. Адипонектин: снижение содержания при метаболическом синдроме и независимая связь с гипертриглицеридемией / Д. А. Танянский, Э. М. Фирова, Л. В. Шатилина [и др.] // *Кардиология*. – 2008. – № 12. – С. 20-25.
112. Косыгина А. В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани / А. В. Косыгина, О. В. Васюкова // *Проблемы эндокринологии*. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 44-50.

113. Ивашкин К. В. Адипонектин – важнейшее звено патогенеза и мишень терапевтического воздействия при неалкогольной жировой болезни печени / К. В. Ивашкин, А. О. Буеверов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – № 5. – С. 3-13.

114. Кобалава Ж. Д. Роль адипонектина в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевалде, Х. В. Исикова // Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 51-58.

115. Шварц В. Адипонектин: патофизиологические аспекты / В. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 3. – С. 34-38.

116. Adiponectin supplementation in pregnant mice prevents the adverse effects of maternal obesity on placental function and fetal growth / I. L. Aye, F. J. Rosario, T. L. Powell, T. Jansson // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2015. – № 112 (41) – P. 12858-12863.

117. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects / T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Ito [et al.] // Nature. – 2003. – № 423 (6941). – P. 762-769.

118. Федорова М. М. Прогностическое значение концентрации адипонектина на возможность снижения массы тела у больных ожирением и сахарным диабетом 2 / М. М. Федорова, А. П. Ройтман // Пермский медицинский журнал. – 2009. – Т. 26, № 3. – С. 109-114.

119. Пачкунова М. В. Провоспалительные цитокины, фенотип лимфоцитов и показатели фагоцитоза у больных ревматоидным артритом : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук. : спец. 14.01.22 «Ревматология» / М. В. Пачкунова. – Ярославль, 2011. – 29 с.

120. Черняева А. О. Показники центральної гемодинаміки у хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольною жировою хворобою печінки. Взаємозв'язок з фактором некрозу пухлини- α та інтерлейкіном-6 / А. О. Черняева, Н. О. Кравчун // Международный эндокринологический журнал – 2015. – № 1. – С. 53-56.

121. Залюбовская Е. И. Влияние комплексной терапии метаболического синдрома на особенности цитокинового обмена / Е. И. Залюбовская // Международный медицинский журнал. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 68-70.

122. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance / P. A. Kern, S. Ranganathan, C. Li [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 280. – P. E745–E751.

123. Hotamisligil G. S. Inflammatory pathways and insulin action / G. S. Hotamisligil // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2003. – Vol. 27, suppl 3. – P. 53-55.

124. Демидова Т. Ю. Роль жировой ткани в развитии метаболических нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с ожирением / Т. Ю. Демидова, А. В. Селиванова, А. С. Аметов // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78, № 11. – С. 64-69.

125. Амбросова Т. Н. Взаимосвязь активности ФНО- α с развитием инсулинорезистентности у больных с артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением / Т. Н. Амбросова, О. Н. Ковалева, Т. В. Ащеулова // Ліки України. – 2009. – № 1. – С. 120-123.

126. Diabetic neuropathy is associated with activation of the TNF-alpha system in subjects with type 1 diabetes mellitus / J. M. Gonzalez-Clemente, D. Mauricio, C. Richart [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2005. – № 63 (5). – P. 525-529.

127. Маслов Л. Н. Сосудистые эффекты препаратов женьшеня / Л. Н. Маслов, Ю. П. Лишманов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, № 5. – С. 58-68.

128. Янчій Р. І. Продукція імунорегуляторних цитокінів при аутоімунному ураженні яєчників ссавців / Р. І. Янчій, Т. Ю. Вознесенська, О. А. Шепель // Фізіологічний журнал. – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 35-41.

129. Шварц В. Я. Жировой гепатоз и неалкогольный стеатогепатит / В. Я. Шварц, А. М. Ногаллер // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2011. – № 25. – С. 5-9.

130. Кайдашев І. П. Активация NF-kB при метаболічному синдромі / І. П. Кайдашев // Фізіологічний журнал. – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 93-101.
131. Шварц В. Я. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 44-49.
132. Кайдашев І. П. Еволюція поняття «метаболічний синдром» и его современное значение / І. П. Кайдашев // Український медичний часопис. – 2012. – № 2 (88). – С. 157-160.
133. Коболев Е. В. Изменения функциональной активности лимфоцитов у киндлинговых крыс и эффекты пентоксифиллина / Е. В. Коболев, В. В. Десятский, Л. С. Годлевский // Вестник РУДН. – 2010. – № 2. – С. 5-9.
134. Мойбенко О. Грелін – новий регулятор метаболізму / О. Мойбенко // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. – 2009. – № 25, спец. вип. – С. 184-187.
135. Вербовой А. Ф. Грелин и гормонально-метаболические показатели у юношей с ожирением и избыточной массой тела / А. Ф. Вербовой, О. Н. Решетова // Проблемы эндокринологии. – 2009. – № 2. – С. 23-26.
136. Терещенко І. В. Грелин и его роль в норме и патологии / І. В. Терещенко, П. Е. Каюшев // Терапевтический архив. – 2013. – № 4. – С. 98-101.
137. Динаміка показників ліпідного обміну й адипоцитокінів у хворих на морбідне ожиріння після медикаментозних та хірургічних методів лікування / О. І. Мітченко, А. С. Лаврик, А. О. Шкрьоба [та ін.] // Серце і судини. – 2014. – № 1. – С. 63-68.
138. Чернявская И. В. Активность лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови у больных полиэндокринопатией / И. В. Чернявская // Международный медицинский журнал. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 87-91.
139. Боднар П. М. Ожиріння (лекція) / П. М. Боднар, Г. П. Михальчишин, А. Е. Пешко // Сімейна медицина. – 2008. – № 1. – С. 82-85.

140. Nonalcoholic fatty liver disease, adiponectin and insulin resistance in dipper and nondipper essential hypertensive patients / F. Fallo, A. Dalla Pozza, N. Sonino [et al.] // *J. Hypertens.* – 2008. – № 26 (11). – P. 2191-2197.
141. Соколова Л. К. Метаболический синдром: клиника, критерии диагностики, принципы терапии / Л. К. Соколова // *Сімейна медицина.* – 2009. – № 3. – С. 51-55.
142. Кіхтяк О. П. Механізми розвитку інсулінорезистентності та її мішені / О. П. Кіхтяк // *Український медичний часопис.* – 2013. – № 5. – С. 99-102.
143. Characterization of β -cell function and insulin resistance in overweight adolescents with normal glucose tolerance / M. Sun, X. Huang, L. Jiang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2013. № 6 (2). – P. 547-551.
144. Громнацька Н. М. Інсулінорезистентність як провідний етіопатогенетичний кластер метаболічного синдрому у дітей та підлітків / Н. М. Громнацька // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2014. – Т. 78, № 3/4. – С. 18-25.
145. Единение патогенеза синдрома резистентности к инсулину и неалкогольной жировой болезни печени. Нарушение метаболизма жирных кислот и триглицеридов / В. Н. Титов, К. В. Иванова, П. П. Малышев [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2012. – № 11. – С. 3-12.
146. Липопротеины низкой и очень низкой плотности: патогенетическое и клиническое значение / В. Н. Титов, И. А. Востров, С. И. Каба [и др.] // *Клиническая медицина.* – 2013. – Т. 91, № 1. – С. 20-27.
147. Заболотний Д. І. Патологічні ефекти інтоксикації клітинних мембран ендогенними пептидами (огляд літератури та власних досліджень) / Д. І. Заболотний, О. Й. Кизим, С. В. Верьовка // *Журнал Академії медичних наук України.* – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 201-207.
148. Ковалева О. Н. Роль інсулінорезистентности в розвитку метаболічного синдрому / О. Н. Ковалева, Н. А. Кравченко, С. В. Виноградова // *Кровообіг та гемостаз.* – 2008. – № 1. – С. 60-66.

149. Тарасенко К. В. Прогресування інсулінорезистентності у вагітних жінок за наявності ожиріння і та її ступенів тяжкості сполучається з надмірною продукцією лептину та С-реактивного білку / К. В. Тарасенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 1 (62). – С. 229-231.

150. Сравнительная характеристика метаболических показателей у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением / Е. В. Павловская, Т. В. Строкова, А. Г. Сурков, А. Р. Богданов // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 5. – С. 44-50.

151. Шварц В. Я. Воспаление жировой ткани. Часть 5. Взаимосвязь с физиологической инсулинорезистентностью / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 6. – С. 64-70.

152. Murabayashi N. Maternal high-fat diets cause insulin resistance through inflammatory changes in fetal adipose tissue / N. Murabayashi, T. Sugiyama, L. Zhang // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2013. – № 169 (1). – P. 39-44.

153. Генес С. Г. Тучность и функции β -клеток инсулярного аппарата поджелудочной железы / С. Г. Генес // Клиническая медицина. – 1974. – № 7. – С. 25-32.

154. Берштейн Л. М. Джокерная роль глюкозы в развитии основных неинфекционных заболеваний человека / Л. М. Берштейн // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2005. – № 2. – С. 48-50.

155. Physical activity in overweight and obese pregnant women is associated with higher levels of proinflammatory cytokines and with reduced insulin response through interleukin-6 / M. N. Van Poppel, M. Peinhaupt, M. E. Eekhoff [et al.] // Diabetes. Care. – 2014. – № 37 (4). – P. 1132-1139.

156. Тарасенко К. В. Експериментальне моделювання інсулінорезистентності / К. В. Тарасенко // Світ біології та медицини. – 2011. – № 4. – С. 142-144.

157. Талаева Т. В. Инсулинорезистентность: патогенетическая значимость и возможности фармакологической коррекции / Т. В. Талаева,

Л. Л. Вавилова, В. В. Братусь // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 1. – С. 64-82.

158. Вплив хронічного навантаження глюкозою на залежність між станом вуглеводного гомеостазу та факторами атерогенезу / В. В. Братусь, Т. В. Талева, І. В. Третяк [та ін.] // Ендокринологія. – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 187-195.

159. Балаболкин М. И. Возможна ли патогенетическая терапия сахарного диабета 2-го типа / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская // Проблемы эндокринологии. – 2008. – Т. 54, № 5. – С. 50-56.

160. Чернышов В. А. Дислипидемия при абдоминальном ожирении: современные взгляды на патогенез и коррекцию / В. А. Чернышов // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 1. – С. 60-67.

161. Покотило О. С. Літогенез і холестерологенез у печінці після навантаження щурів холестерином / О. С. Покотило, В. Г. Янович // Український біохімічний журнал. – 2008. – Т. 80, № 1. – С. 68-72.

162. Эндокринно-генетические переключения как промотор основных неинфекционных заболеваний / Л. М. Берштейн, Е. В. Цырлина, А. Ю. Ковалевский [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2008. – № 1. – С. 12-18.

163. Хохлов А. Л. Аторвастатин в коррекции метаболического синдрома: клинично-експериментальная оценка эффективности / А. Л. Хохлов, А. Н. Жилина, Т. А. Буйдина // Кардиология. – 2006. – Т. 46, № 11. – С. 57-62.

164. Leptin-dependent Toll-like receptor expression and responsiveness in preadipocytes and adipocytes / A. Batra, J. Pietsch, I. Fedke [et al.] // Am. J. Pathol. – 2007. – № 170 (6). – P.1931-1941.

165. Кайдашев И. П. Активация ядерного фактора NF-κB как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома / И. П. Кайдашев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 3. – С. 65-72.

166. Inducible Toll-like receptor and NF-kappaB regulatory pathway expression in human adipose tissue / O. I. Vitseva, K. Tanriverdi, T. T. Tchkonja [et al.] // *Obesity*. – 2008. – Vol. 16, № 5. – P.932–937.

167. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance / H. Shi, M. V. Kokoeva, K. Inouye [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116, № 11. – P. 3015-3025.

168. Талаева Т. В. Системное воспаление как причина нарушений обмена липопротеинов и развития инсулинорезистентности / Т. В. Талаева, В. В. Братусь // *Український кардіологічний журнал*. – 2001. – № 6. – С. 69-74.

169. Plasma IL-6 concentration is inversely related to insulin sensitivity, and acute-phase proteins associate with glucose and lipid metabolism in healthy subjects / M. K. Heliovaara, A. M. Teppo, S. L. Karonen [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolic syndrome*. – 2005. – Vol. 7, № 6. – P. 729-736.

170. Association of high-sensitive C-reactive protein with advanced stage β -cell dysfunction and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus / A. Pfozner, E. Standl, H. J. Strotmann [et al.] // *Clin. Chem. and Lab. Med.* – 2006. – Vol. 44, № 5. – P. 556-560.

171. Сахарный диабет и ожирение: проекция на онкологическую заболеваемость / Л. М. Берштейн, В. М. Мерабишвили, А. Ю. Ковалевский [и др.] // *Вестник Российской Академии медицинских наук*. – 2009. – № 9. – С. 13-20.

172. Цитокінпродукуюча властивість мононуклеарних клітин та рівень ендотеліну в плазмі крові у хворих на стабільну стенокардію напруження / Т. І. Гавриленко, В. А. Слободський, О. М. Корніліна, О. М. Ломаковський // *Український медичний часопис*. – 2012. – № 2 (88). – С. 134-136.

173. Абатуров А. Е. Особенности метаболического синдрома у детей / А. Е. Абатуров // *Дитячий лікар*. – 2011. – № 4. – С. 54-61.

174. The association between TNF- α and insulin resistance in euglycemic women / J. M. Walsh, C. A. McGowan, J. A. Byrne [et al.] // *Cytokine*. – 2013. – № 64 (1). – P. 208-212.

175. Метаболический синдром – болезнь хронического низкоинтенсивного системного воспаления / М. С. Расин, А. В. Лавренко, О. А. Борзих [и др.] // Украинський терапевтичний журнал. – 2011. – № 4. – С. 56-62.

176. Стевент Э. Шелсон. Воспаление и инсулинорезистентность: новый взгляд на проблему / Э. Шелсон Стевент, Л. Джонусоон, Б. Г. Алисон // Биологическая терапия. – 2010. – № 1. – С. 4-8.

177. Квашенко В. П. Показатели липидного и углеводного гомеостаза у женщин перименопаузального возраста с клиническими признаками метаболического синдрома / В. П. Квашенко, Е. Г. Яшина // Здоровье женщины. – 2008. – № 3. – С. 115-117.

178. Скрипник Н. В. Спосіб діагностики гіпотиреоз-індукованого метаболічного синдрому / Н. В. Скрипник // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т 13, № 3. – С. 83-88.

179. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report / P. K. Zimmet, G. Alberti, F. Kaufman [et al.] // *Pediatr. Diabetes.* – 2007. – № 8 (5). – P. 299-306.

180. Эфрос Л. О «парадоксе ожирения» в выживаемости после коронарного шунтирования / Л. Эфрос, И. Самородская // Врач. – 2014. – № 8. – С. 24-28.

181. Шибанова Е. И. Современные представления об инсулинорезистентности вне и во время беременности / Е. И. Шибанова, Л. Е. Мурашко, Е. И. Дегтярева // *Акушерство и гинекология.* – 2009. – № 6. – С. 6-9.

182. Вавілова Л. Л. Моделювання інсулінорезистентності та комплексу супутніх метаболічних порушень за допомогою дексаметазону / Л. Л. Вавілова, Т. А. Крячок, Т. В. Талаєва // *Фізіологічний журнал.* – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 56-58.

183. Secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus / C. Homko, E. Sivan, X. Chen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – № 86 (2). – P. 568-573.

184. Шестакова М. В. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению / М. В. Шестакова, О. Ю. Брескина // *Consilium Medicum Ukraina.* – 2002. – Т. 4, № 10. – С. 523-527.

185. Жук С. І. Ефективність профілактичної інтервенції у жінок з інсулінорезистентністю на ранніх термінах вагітності: результати клінічного дослідження / С. І. Жук, В. І. Ошовський // *Здоровье женщины.* – 2008. – № 1 (33). – С. 82-88.

186. Тарасенко К. В. Механізми прогресування інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням / К. В. Тарасенко // *Медична хімія.* – 2014. – № 3 (60). – С. 42-45.

187. Дисфункция β -клеток панкреатических островков у мужского потомства самок крыс с экспериментальным диабетом / Ю. М. Колесник, О. В. Ганчева, А. В. Абрамова [и др.] // *Запорожский медицинский журнал.* – 2007. – № 2. – С. 5-9.

188. Тронько Н. Д. Рецепция и внутриклеточные механизмы действия инсулина (обзор литературы) / Н. Д. Тронько, Е. И. Ковзун, В. М. Пушкарев // *Журнал Академии медицинских наук Украины.* – 2012. – Т. 18, № 4. – С. 430-439.

189. Maternal obesity: the interplay between inflammation, mother and fetus / M. Schmatz, J. Madan, T. Marino, J. Davis // *J. Perinatol.* – 2010. – № 30 (7). – P. 441-446.

190. Pregravid obesity associates with increased maternal endotoxemia and metabolic inflammation / S. Basu, M. Haghiaei, P. Surace [et al.]. *Obesity.* – 2011. – № 19 (3). – P. 476-482.

191. Adiposity-related inflammation: effects of pregnancy / C. M. Friis, M. S. Paasche Roland, K. Godang [et al.] // *Obesity.* – 2013. – № 21 (1). – P. E124-E130.

192. Transgenic Increase in N-3/N-6 Fatty Acid Ratio Reduces Maternal Obesity-Associated Inflammation and Limits Adverse Developmental Programming in Mice / M. J. Heerwagen, M. S. Stewart, B. A. de la Houssaye [et al.] // PLoS One. – 2013. – № 8 (6). – P. E 67791.

193. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss / R. Canello, C. Henegar, N. Viguerie [et al.] // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 2277–2286.

194. Шварц В. Я. Инфекция как фактор патогенеза ожирения / В. Я Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – № 2. – С. 94-100.

195. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analysis throughout childhood / A. Skinner, M. Steiner, F. Henderson [et al.] // Pediatrics. – 2010. – № 125. – E. 801-809.

196. Дубровская М. И. Причины нарушения пищевого поведения у детей с поражениями пищевода и меры профилактики / М. И. Дубровская, И. И. Володина, Ю. Г. Мухина [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – № 4. – С. 125-129.

197. Ломова Н. А. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) / Н. А. Ломова, Н. В. Орджоникидзе, Н. В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 23-27.

198. Веропотвелян П. Н. Цитокины в системе мать-плацента-плод при физиологическом и патологическом течении беременности / П. Н. Веропотвелян, Н. П. Веропотвелян, И. В. Гужевская // Здоровье женщины. – 2013. – № 1. – С. 126-129.

199. Ковалева О. Н. Влияние полиморфизма генов адренорецепторов на развитие ожирения и метаболических нарушений (обзор литературы) / О. Н. Ковалева, С. В. Виноградова, Н. А. Кравченко // Журнал Академии медицинских наук Украины. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 450-469.

200. Пащенко В. Н. Диагностическая роль С-реактивного белка в современной клинической практике / В. Н. Пащенко, С. В. Гирич // Биологическая терапия. – 2010. – № 1. – С. 10-14.

201. Визир В. А. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска / В. А. Визир, А. Е. Березин // Український медичний часопис. – 2010. – № 2 (76). – С. 76-83.

202. Покровский А. В. Биохимические факторы риска развития сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа в отдаленные сроки после реконструктивных операций / А. В. Покровский, Р. М. Догужиева, В. С. Демидова // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 1. – С. 9-13.

203. Кондаков И. К. Гендерные особенности лейкоцитарного клиренса липидов у лиц с метаболическим синдромом / И. К. Кондаков, В. Ю. Гальчинская, А. Б. Шитова // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 1. – С. 78-83.

204. Bischof P. Biochemistry and molecular biology of trophoblast invasion / P. Bischof, A. Meisser, A. Campana // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2001. – № 943. – P. 157-62.

205. Свищенко Е. П. Традиционные представления и новые данные о природе гипертонической болезни // Е. П. Свищенко // Український кардіологічний журнал. – 2013. – № 4. – С. 30-34.

206. Бурместр Г. Р. Наглядная иммунология / Г. Р. Бурместр, А. Пецутто ; пер. с англ. – М. : БИНОМ, 2007. – 320 с.

207. Активность воспалительного процесса в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек / Ю. И. Рагино, А. М. Чернявский, Я. В. Полонская [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 2. – С. 150-153.

208. Содержание оксида азота у больных с метаболическим синдромом / В. Н. Дроздов, Т. В. Нилова, А. В. Петраков [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 1. – С. 227-228.

209. Кахановський Е. Ф. Дослідження оксидативного стресу, антиоксидантного захисту та ендотеліальної дисфункції при гострій ішемії-реперфузії нижніх кінцівок у людини / Е. Ф. Кахановський, В. Ф. Сагач // Фізіологічний журнал. – 2011. – Т. 57, № 4. – С. 57-67.

210. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, Е. Л. Ливицкий [и др.] // Журнал Академии медицинских наук Украины. – 2005. – № 32. – С. 275-286.

211. Дубинина Е. Е. Окислительная модификация протеинов, её роль при патологических состояниях / Е. Е. Дубинина, А. В. Пустыгина // Український біохімічний журнал. – 2008. – № 6 (80). – С. 5-8.

212. Oxidative DNA damage in diabetic and mild gestational hyperglycemic pregnant women / R. B. Gelaleti, D. C. Damasceno, P. H. Lima [et al.] // Diabetol. Metab. Syndr. – 2015. – № 15. – P. 7-1.

213. Олемпиева Е. В. Развитие окислительного стресса при осложненном течении беременности / Е. В. Олемпиева, З. И. Микашинович // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – №. 10 – С. 17-19.

214. Балаболкин М. И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета и применение витаминов и микроэлементов для их лечения и профилактики (обзор) / М. И. Балаболкин // Клиническая эндокринология. – 2006. – № 6. – С. 1-7.

215. Биологическая роль свободных радикалов в развитии патологических состояний / А. О. Сырвая, Ф. С Леонтьева, И. В. Новикова, С. В. Иванникова // Международный медицинский журнал. – 2012. – Т.18, № 3. – С. 98-104.

216. Бекетова Г. В. Фитогепатопротекторы в коррекции нарушений антиоксидантной защиты / Г. В. Бекетова // Дитячий лікар – 2011. – № 6 (13). – С. 3-7.

217. Влияние пептида, индуцирующего дельта-сон, на окислительную модификацию белков в тканях и крови крыс при физиологическом старении /

Т. И. Бондаренко, И. А. Сорокина, Е. А. Майборода [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 3. – С. 350-354.

218. Титов В. Н. Биохимические маркеры эндотелия и его роль в единении функционально разных пулов межклеточной среды и пула внутрисосудистой жидкости / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 4. – С. 6-15.

219. Марков Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х. М. Марков // Кардиология. – 2005. – № 12. – С. 62-71.

220. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью / А. И. Мартынов, Н. Г. Аветян, Е. В. Акатова [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 45 (10). – С. 101-104.

221. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии / Г. Т. Сухих, Е. М. Вихляева, Л. В. Ванько [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5 – С. 3-7.

222. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань / О. О. Мойбенко, В. Ф. Сагач, М. М. Ткаченко [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2004. – № 50 (1). – С. 11-30.

223. Effect of exercise on vascular superoxide dismutase expression in high-risk pregnancy / S. Sankaralingam, Y. Jiang, S. T. Davidge, S. Yeo // Am. J. Perinatol. – 2011. – № 28 (10). – P. 803-810.

224. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress / L. C. Sanchez-Aranguren, C. E. Prada, C. E. Riano-Medina, M. Lopez // Front. Physiol. – 2014. – № 5. – P. 372.

225. Губский Ю. И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз : [монография] / Ю. И. Губский. – Винница : Нова Книга, 2015. – 360 с.

226. Иванов М. В. Показатели эндотелиальной дисфункции и апоптоза при хронической ишемии головного мозга, обусловленной артериальной гипертензией / М. В. Иванов, О. Н. Воскресенская, Н. Б. Захарова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – № 9. – С. 71-72.

227. Ендотелін-1 і система цитокінів у хворих з метаболічним синдромом після перенесеного інфаркту міокарда / М. П. Копиця, Н. В. Біла, Н. В. Тітаренко, І. Р. Комір // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. – 2009. – № 25, спец. вип. – С. 148-151.

228. Камышников В. С. Влияние сочетанных нарушений функции эндотелия и липидного обмена на течение беременности у женщин с ожирением / В. С. Камышников, Е. А. Писаренко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 10 – С. 17.

229. Сравнительная эффективность комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией. / В. В. Щёкотов, А. А. Антипова, Е. В. Пунтус, П. И. Урбан // Клиницист. – 2011. – № 4 – С. 71-75.

230. Канорский С. Г. Новые достижения и нерешенные проблемы кардиологии: итоги 2007 года / С. Г. Канорский // Международный медицинский журнал. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 51-55.

231. Крамарева В. Н. Функция эндотелия у больных с эссенциальной артериальной гипертензией с различными уровнями сердечно-сосудистого риска [Текст] / В. Н. Крамарева // Український кардіологічний журнал. – 2010. – № 2. – С. 43-46.

232. Мельников С. М. Визначення оксиду азоту у секреті піхви жінок при урогенітальних розладах і диспаревнії в період менопаузи / С. М. Мельников // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 1. – С. 104-106.

233. Березин А. Е. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота / А. Е. Березин // Український медичний часопис. – 2015. – № 5. – С. 50-54.

234. Жабченко И. А. Роль донаторов оксида азота в комплексе лечебных мероприятий при преэклампсии / И. А. Жабченко, А. Г. Цыпкун, А. М. Жицкий // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15., № 2, ч. 1 (58) – С. 126-131.

235. Эффективность Тивортина и верошпирона в лечении преэклампсии средней и тяжелой степени тяжести / В. В. Каминский, А. М. Дубов, Р. А. Ткаченко [и др.] // Здоровье женщины. – 2014. – № 10 (96). – С. 154-155.

236. Тівортін як потужний регулятор судинного тону та його місце в патогенетичній терапії преєклампсії / О. В. Грищенко, Н. В. Лісіцина, С. М. Коровай, С. О. Пак // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 3. – С. 101-106.

237. Луценко Н. С. Современные возможности медикаментозной коррекции маточно-плацентарно-плодового кровотока / Н. С. Луценко, И. А. Евтерева, В. Ю. Потехня [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16., № 2, ч. 1 (62) – С. 130-133.

238. Степанов Ю. М. L-аргинин: свойства, применение в медицине, токсичность и аргинин-индуцированное поражение поджелудочной железы / Ю. М. Степанов, И. В. Твердохлеб, О. Ю. Сиренко // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 3 (65). – С. 63-70.

239. Utzschneider K. M. The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / K. M. Utzschneider, S. E. Kahn // The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism. – 2006. – № 91 (12). – P. 4753-4761.

240. Ткач С. М. Распространенность, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени / С. М. Ткач // Здоров'я України. – 2009. – № 1/2. – С. 63-65.

241. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance / D. Festi, A. Coecchia, T. Sacco [et al.] // Obes Rev. – 2004. – № 5 (1). – P. 27-42.

242. Астахов В. М. Функціональний стан печінки у вагітних з аліментарно-конституціональним ожирінням / В. М. Астахов, Л. П. Шелестова // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2009. – С. 21-24.

243. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение / С. Н. Мехтиев, В. Б. Гриневич, Ю. А. Кравчук [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 29-32.

244. Костицька І. О. Патогенетична роль адипоцитокінів у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (огляд літератури) / І. О. Костицька // Український медичний часопис. – 2010. – № 4 (78). – С. 84-91.

245. Герок В. Заболевания печени и желчевыделительной системы / В. Герок, Х. Е. Блюм ; пер. с нем. под общ. ред. В. Т. Ивашкина, А. А. Шептулина. – Москва : МЕДпресс-информ, 2009. – 199 с.

246. Вплив поліморфізму гена рецептора АТ1R на ліпідний обмін у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з інсулінорезистентністю / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадеенко, Н. В. Ярмиш, В. І. Молодан // Український терапевтичний журнал. – 2011. – № 3. – С. 67-71.

247. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease / X. Ouyang, P. Cirillo, Y. Sautin [et al.] // J. Hepatol. – 2008. – № 48. – P. 993-999.

248. Порівняльний аналіз експериментальних підходів у відтворенні метаболічного синдрому / Н. О. Мархонь, В. Й. Мамчур, В. І. Жилюк [и др.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – № 1. – С. 156-162.

249. Неалкогольна жирова хвороба печінки: переваги і недоліки інвазивних та неінвазивних методів діагностики / Л. В. Журавльова, О. В. Лахно, О. І. Цівенко [и др.] // Український медичний вісник / Therapia. – 2012. – № 12. – С. 24-28.

250. Спектр цитокинов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С на различных стадиях заболевания / В. Ю. Никитин, И. А. Сухина, В. Н. Цыган [и др.] // Мед. иммунология. – 2007. – Т. 9, № 2/3. – С. 236-237.

251. Стилиди Е. Прогностическая значимость провоспалительных цитокинов при хронических вирусных гепатитах В и С / Е. Стилиди, И. Клярская // Врач. – 2013. – № 3. – С. 75-78.

252. Махов В. Жировая болезнь печени: клиническое значение / В. Махов, М. Галеева // *Врач.* – 2011. – № 10. – С. 14-19.
253. Maternal obesity during gestation impairs fatty acid oxidation and mitochondrial SIRT3 expression in rat offspring at weaning / S. J. Borengasser, F. Lau, P. Kang [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – № 6 (8). – P. E24068.
254. Oxidative stress programming in a rat model of postnatal early overnutrition--role of insulin resistance / E. P. Conceicao, J. G. Franco, E. Oliveira [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* – 2013. – № 24(1). – P. 81-87.
255. Вахрушев Я. М. Жировой гепатоз (обзор) / Я. М. Вахрушев, Е. В. Сучкова // *Терапевтический архив.* – 2006. – № 11. – С. 83-92.
256. Минушкин О. Н. Неалкогольный стеатоз печени, диагностика, лечебные подходы / О. Н. Минушкин // *Лечащий врач.* – 2012. – № 2. – С. 45-49.
257. Oxidative stress and altered lipid homeostasis in the programming of offspring fatty liver by maternal obesity / M. Z. Alfaradhi, D. S. Fernandez-Twinn, M. S. Martin-Gronert [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2014. – № 307 (1). – P. 26-34.
258. Колесникова Е. В. Влияние стеатоза печени на выраженность дислипидемии / Е. В. Колесникова, Е. Г. Куринная // *Український терапевтичний журнал.* – 2012. – № 1. – С. 14-20.
259. Хухліна О. С. Роль інсулінорезистентності у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки (огляд літератури). Частина I / О. С. Хухліна // *Сучасна гастроентерологія.* – 2007. – № 3 (35). – С. 78-84.
260. Хухліна О. С. Роль інсулінорезистентності у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки. Частина II / О. С. Хухліна // *Сучасна гастроентерологія.* – 2007. – № 4 (36). – С. 81-86.
261. Бабак О. Я. Роль порушень ліпідного та вуглеводного обмінів у розвитку неалкогольної жирової хвороби на тлі метаболічного синдрому / О. Я. Бабак, О. В. Колесникова, К. О. Просоленко // *Український терапевтичний журнал.* – 2008. – № 1. – С. 4-8.

262. Фадеенко Г. Д. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита (обзор) / Г. Д. Фадеенко, Н. А. Кравченко, С. В. Виноградова // Современная гастроэнтерология. – 2005. – № 3 (23). – С. 88-95.

263. Степанова О. В. Диагностика инсулинорезистентности за помощью объединения критериев для метаболического синдрома (АТР III) та неалкогольной жировой болезни печени / О. В. Степанова, Н. О. Кравченко // Современная гастроэнтерология. – 2010. – № 2 (52). – С. 5-9.

264. Ефременко Ю. Р. Показатели липидного обмена и свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме / Ю. Р. Ефременко, Е. Ф. Королева, Т. Н. Горшкова // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. – 2011. – № 2 (2). – С. 183-189.

265. Пасієшвілі Л. М. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу / Л. М. Пасієшвілі, Н. М. Железнякова, Т. М. Пасієшвілі // Современная гастроэнтерология. – 2008. – № 6. – С. 6-9.

266. Гарник Т. П. Жирнокислотный состав липидов печени шурів при експериментальній інсулінорезистентності / Т. П. Гарник, І. В. Білоусова // Современная гастроэнтерология. – 2007. – № 2 (34). – С. 35-38.

267. Герич О. Х. Вплив перевантаження раціону жирами на ензиматичні системи метаболізму у шурів / О. Х. Герич, О. О. Пентюк // Український біохімічний журнал. – 2008. – Т. 80, № 1. – С. 73-81.

268. Зайченко О. Е. Терапевтические мишени при неалкогольной жировой болезни печени / О. Е. Зайченко // Современная гастроэнтерология. – 2014. – № 1 (75). – С. 130-138.

269. Камінський В. В. Шляхи зниження материнської смертності: українські реалії і міжнародний досвід / В. В. Камінський, С. І. Жук // Жіночий лікар. – 2015. – № 2. – С. 10–14.

270. Кисляк О. А. Прибавка массы тела во время беременности и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний / О. А. Кисляк,

А. В. Стародубова, О. В. Драенкова // *Consilium medicum Ukraina*. – 2010. – Т. 4, № 16. – С. 24-27.

271. Педаченко Н. Ю. Соціально-психологічні особливості здоров'я жінок із метаболічним синдромом / Н. Ю. Педаченко // *Український медичний часопис*. – 2013. – № 95. – С. 146-149.

272. Тучкіна І. О. Етапна реабілітація підлітків з гінекологічними захворюваннями та юних вагітних з екстрагенітальною патологією : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / І. О. Тучкіна. – Харків, 2007. – 40 с.

273. Андрієць О. А. Гінекологічна патологія у дівчаток-підлітків на фоні ожиріння / О. А. Андрієць, Н. М. Олексіна // *Репродуктивна ендокринологія*. – 2012. – № 2 (4). – С. 66-69.

274. Богослав Ю. П. Некоторые особенности гормонального профиля у девочек с ожирением / Ю. П. Богослав // *Здоровье женщины*. – 2008. – № 4 (33). – С. 133-135.

275. Левенец С. А. Прогностическая значимость нарушений кровоснабжения матки и яичников в возникновении вторичной аменореи у девочек-подростков / С. А. Левенец, Т. А. Начетова, Т. С. Введенская // *Український медичний часопис*. – 2012. – № 5 (91) – С. 135-137.

276. Роль определения лептина у пациентов подросткового и раннего репродуктивного возраста с нарушениями менструального цикла и ожирением / И. В. Кузнецова, Д. О. Санта-Мария Фернандес, И. В. Васильева [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2008. – № 9. – С. 9.

277. Становлення менструальної функції, частота та чинники ризику її порушень у сучасних дівчат-підлітків / С. О. Левенець, В. В. Перевозчиков, Т. А. Начьотова [та ін.] // *Здоровье женщины*. – 2009. – № 8 (44) – С. 220–222.

278. Шпаков А. О. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при сахарном диабете / А. О. Шпаков // *Проблемы эндокринологии*. – 2010. – № 5. – С. 23-29.

279. Особенности кардиоваскулярных и метаболических нарушений у женщин после овариоэктомии / В. В. Скибицкий, Ю. А. Медведева, Е. Л. Шухардина [и др.] // Кардиология. – 2007. – № 10. – С. 61-67.

280. Власова Ю. Ю. Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в патогенезе экзогенно-конституционального ожирения / Ю. Ю. Власова, А. С. Аметов // Клиническая медицина. – 2010. – Т. 88, № 4. – С. 48-52.

281. Гончаров Н. П. Количественные и качественные параметры надпочечникового стероидогенеза у женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением / Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова, С. А. Бутрова // Проблемы эндокринологии. – 2008. – № 6. – С. 16-21.

282. Крапивина Н. А. Патогенетические аспекты нарушений менструальной функции у пациенток с ожирением / Н. А. Крапивина, Н. В. Артимуков, Г. А. Ушакова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – Т. 5, № 1. – С. 12-20.

283. Богослав Ю. П. Клинико-гормональные параллели у женщин активного репродуктивного возраста с различными типами ожирения / Ю. П. Богослав // Здоровье женщины. – 2008. – № 3 (35). – С. 101-103.

284. Кан Н. И. Ожирение и микробиоценоз влагалища / Н. И. Кан, О. И. Ивандеева // Высшее сестринское образование в системе Российского здравоохранения : Российская науч.-практ. конф. с междунар. участием, 27-30 нояб. 2007 г. : тезисы докл. – Ульяновск : ГОУ ВПО Ульяновский гос. ун-т, 2007. – С. 5.

285. Характер изменений уровня половых гормонов у женщин, больных артериальной гипертензией с ожирением в разных периодах генеративной активности / О. А. Байкова, В. А. Люсов, Е. М. Евсиков [и др.] // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 3. – С. 52-57.

286. Корчинська О. О. Перебіг вагітності та пологів у жінок з ожирінням / О. О. Корчинська, У. В. Волошина, Т. В. Цибик // Україна. Здоров'я нації. – 2011. – № 1. – С. 89-92.

287. Плацентарная дисфункция на фоне эндокринной патологии / А. Ю. Щербаков, И. А. Тихая, В. Ю. Щербаков, Е. А. Новикова // Международный медицинский журнал. – 2012. – Т. 18, № 3. – С. 50-53.

288. Maternal insulin resistance and preeclampsia / J. C. Hauth, R. G. Clifton, J. M. Roberts [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204, №. 327 – P. E1-E6.

289. Obesity in pregnancy: problems and potential solutions / J. R. Mc Knight, M. C. Satterfield, X. Li [et al.] // Front Biosci (Elite Ed). – 2011. – № 3. – P. 442-452.

290. Insulin resistance in preeclampsia / M. Mladenova, E. Dimitrakova, G. Amaliev, B. Pehlivanov // Akush. Ginekol. (Sofia). – 2011. – № 50 (7) – P. 31-33.

291. Терещенко И. В. Течение беременности и родов при ожирении различного генеза / И. В. Терещенко, Л. Ю. Панова // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 1. – С. 23-25.

292. Куценко А. В. Клініко-патогенетичні особливості перебігу вагітності та пологів і корекція ускладнень у жінок із метаболічним синдромом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / А. В. Куценко. – Київ, 2012. – 19 с.

293. Педаченко Н. Ю. Репродуктивне здоров'я жінок з метаболічним синдромом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук. : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Н. Ю. Педаченко. – К., 2013. – 33 с.

294. Sarfati J. Obesity and female reproduction / J. Sarfati, J. Young, S. Christin-Maitre // Ann. Endocrinol. (Paris). – 2010. – № 71, suppl 1. – P. 49-53.

295. 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.

296. Serum levels of the adipokines, free fatty acids, and oxidative stress markers in obese and non-obese preeclamptic patients / A. Turgut, A. Ozler, N. Y. Goruk [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2015. – № 42 (4). – P. 473-479.

297. Камінський В. В. Материнські втрати від екстрагенітальної патології: клінічний аналіз "гірка наука" / В. В. Камінський, В. І. Медведь, Ю.В. Давидова // Жіночий лікар. – 2012. – № 3. – С. 5–7.

298. Паращук Ю. С. Клінічна характеристика особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок з аліментарно-конституціональним ожирінням / Ю.С. Паращук, Р.А. Сафонов // Збірник наукових праць „Актуальні питання медичної науки та практики”. – Запоріжжя: Дике Поле, 2004. – С. 308-312.

299. Гнатко О. П. Особливості матково-плацентарного та плодового кровотоку у вагітних з анемією та нейроциркуляторною астенією за гіпотонічним типом / О. П. Гнатко, Т. О. Дімасі, А. І. Матвеев // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2010. - № 1 (97). – С 393-401.

300. Чечуга С. Б. Прогнозування та профілактика невиношування вагітності у жінок з гіпергомоцистеїнемією : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук. : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / С. Б. Чечуга. – Х., 2009. – 32 с.

301. Гордюнина С. В. Инсулинорезистентность и регуляция метаболизма / С. В. Гордюнина // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 3. – С. 31-34.

302. Медведь В. І. Цукровий діабет і вагітність / В. І. Медведь, Л. М. Бикова // Журнал практичного лікаря. – 2008. – № 5/6. – С. 14-18.

303. Макацария А. Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. – М. : МИА, 2006. – 448 с.

304. Клинико-диагностическое значение С-реактивного белка как маркера системного воспалительного ответа при беременности (обзор литературы) / М. Б. Игитова, Г. В. Сердюк, А. П. Момот, Е. Н. Воробьева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 6. – С. 3-8.

305. Сухих Г. Т. Иммунология беременности. / Г. Т. Сухих, Г. В. Ванько.– М. : Издательство РАМН, – 2003. – 400 с.

306. Феррокинетика и цитокины в раннем онтогенезе человека / Т. В. Козюкова, А. А. Левина, А. И. Сергеева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 7-17.

307. Синчихин С. П. Исследование пуповинной крови в прогнозировании течения раннего неонатального периода / С. П. Синчихин, М. Е. Синчихина // Вестник Волгоградского ГМУ – 2007. – № 1 (21). – С. 23-25.

308. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy / J. P. Kirwan, S. Hauguel-De Mouzon, J. Lepercq, J. C. Challier [et al.] // Diabetes. – 2002. – № 51 (7). – P. 2207-2213.

309. Арт्योंменко В. В. Оптимізація алгоритму ранньої діагностики тяжких форм плацентарної дисфункції / В. В. Арт्योंменко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – Т. 75, № 5. – С. 64-67.

310. Долгих Т. И. Динамика ФНО- α и лактоферрина в околоплодных водах и сыворотке крови у женщин высокого инфекционного риска в зависимости от длительности безводного периода / Т. И. Долгих, Е. М. Овчинникова, С. В. Баринов // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 248.

311. Посисеева Л. В. Ранние прогностические критерии характера течения беременности у женщин с маркерами урогенитальной инфекции / Л. В. Посисеева // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 23-27.

312. Шварц В. Я. Синдром хронического воспаления жировой ткани / В. Я. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – № 1. – С. 85-90.

313. Шварц В. Я. Воспаление жировой ткани. Часть 7. Немедикаментозное лечение / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 2. – С. 62-70.

314. Загайко А. Л. Метаболічний синдром: механізми розвитку та перспективи антиоксидантної терапії / А. Л. Загайко, Л. М. Вороніна, К. В. Стрельченко ; Нац. фармац. ун-т. – Х. : НФаУ : Золоті сторінки, 2007. – 215 с.

315. Профілактика та лікування преєклампсії у вагітних групи ризику / І. О. Тучкіна, Л. А. Вигівська, Г. В. Мальцев, Є. В. Благовещенський // Здоровье женщины. – 2013. – № 6 (82). – С. 86-90.

316. Титов В. Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 2. – С. 3-16.

317. Молекулярные маркеры в оценке степени тяжести гестоза / И. С. Сидорова, В. П. Чехонин, О. И. Гурина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 4. – С. 6-11.

318. Парашук Ю. С. Ведення вагітності і пологів при фетоплацентарній недостатності / Ю. С. Парашук О. В. Грищенко, И. В. Лахно. – Харьков: Торнадо, 2011. – 116 с.

319. Булавенко О. В. Морфологічні особливості фетоплацентарної недостатності при герпетичній інфекції у вагітних / О. В. Булавенко, А. О. Гаврилюк, Т. М. Король, В. В. Кливак, Н. Г. Масіброда // Biomedical and biosocial anthropology. - 2013. – № 20. – С. 31-36.

320. Крукиер И. И. Продукция NO и окислительная деструкция белков в плаценте при физиологической беременности и плацентарной недостаточности / И. И. Крукиер // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 136, № 10. – С. 418-420.

321. Гіпоксія плода та асфіксія новонародженого: монографія / [Т. К. Знаменська, В. І. Похилько, В. В. Подольський та ін.] ; Державна установа «Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» ; ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» – Київ, 2011. – 451 с.

322. Кузьміна О. О. Продукція і рецепція чинників росту в плаценті при фізіологічній вагітності та ускладненою гестозом / О. О. Кузьміна // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 233-235.

323. Золотарьова Н. А. Ендотеліальна дисфункція: діагностична значущість, методи визначення / Н. А. Золотарьова, М. І. Романченко // Одеський медичний журнал. – 2013. – № 2. – С. 77-84.

324. Maxwell C. Imaging and obesity: a perspective during pregnancy / C. Maxwell, P. Glanc // AJR Am. J. Roentgenol. – 2011. – № 196 (2). – P. 311-319.

325. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction in a population born small for gestational age relationship to growth and Gh therapy / A. de Arriba, M. Dominguez, J. I. Labarta [et al.] // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* – 2013. – Vol. 10, № 3. – P. 297-307.

326. Nutrition, epigenetics, and metabolic syndrome / J. Wang, Z. Wu, D. Li [et al.] // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2012. – № 17 (2). – P. 282-301.

327. Role of dietary fats in the prevention and treatment of the metabolic syndrome / J. A. Nettleton, S. Jebb, U. Riserus [et al.] // *Ann. Nutr. Metab.* – 2014. – № 64 (2). – P. 167-178.

328. Терещенко И. В. Эндокринная функция жировой ткани. Проблемы лечения ожирения / И. В. Терещенко // *Клиническая медицина.* – 2002. – № 7. – С. 9-14.

329. Медведев И. Н. Роль метформина в лечении больных с метаболическим синдромом / И. Н. Медведев, Н. И. Громнацкий, Б. Д. Беспарточный // *Паллиативная медицина и реабилитация: научно-практический журнал.* – 2006. – № 1. – С. 10-14.

330. Чернишов В. А. Пацієнт з артеріальною гіпертензією і дисліпідемією: наскільки ефективні профілактичні втручання / В. А. Чернишов, І. І. Єрмакович, О. Б. Тверетінов // *Український терапевтичний журнал.* – 2008. – № 3. – С. 42-51.

331. Старостина Е. Г. Принципы рационального питания в терапии ожирения. Часть I / Е. Г. Старостина // *Кардиология.* – 2001. – № 5. – С. 94-99.

332. Старостина Е. Г. Принципы рационального питания в терапии ожирения. Часть II / Е. Г. Старостина // *Кардиология.* – 2001. – № 8. – С. 87-92.

333. Погожева А. В. Современные взгляды на лечебное питание / А. В. Погожева, Б. С. Каганов // Клиническая медицина. – 2009. – № 1. – С. 4-13.
334. Щербина Н. А. Содержание меди и цинка в сыворотке крови матери и новорожденного при внутриутробном инфицировании / Н. А. Щербина, Л. А. Выговская // Здоровье женщины. – 2015. – № 4. – С. 177-180.
335. Бенца Т. М. Диетотерапия ожирения / Т. М. Бенца // Эндокринология. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 102-105.
336. Бабак О. Я. Коррекция инсулинорезистентности, дислипидемии и артериальной гипертензии при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко, С. В. Виноградова // Український терапевтичний журнал. – 2008. – № 3. – С. 4-12.
337. Диагностика метаболического синдрома: терапевтическое руководство // Эндокринология. – 2012. – № 6 (8). – С. 53–55.
338. Лемеш А. Б. Немедикаментозное лечение больных метаболическим синдромом с использованием модифицированной диетотерапии : автореф дис. на соискание канд. мед. наук : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / А. Б. Лемеш. – Новосибирск, 2005 – 22 с.
339. Дубровина Н. А. Влияние немедикаментозных факторов на липидный спектр крови и тромбоцитарное звено гемостаза у больных метаболическим синдромом : автореф. дис. на стиск. учен. степ. канд. мед. наук. : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Н. А. Дубровина.
340. Лифтиев Р. Б. Роль пищевого поведения в формировании избыточной массы тела и ожирения взрослого населения г. Баку / Р. Б. Лифтиев, А. А. Агаев // Международный медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 65-68.
341. Аметов А. С. Ожирение – эпидемия XXI века / А. С. Аметов // Терапевтический архив. – 2002. – № 10. – С. 5-7.
342. Obesity, leptine resistance, and the effects of insulin reduction / R. H. Lustig, S. Sen, J. E. Soberman [et al.] // Inter. J. of Obesity. – 2004. – Vol. 28 (10). – P. 1344-1348.

343. Бутрова С. А. Современная терапия ожирения / С. А. Бутрова, Ф. Х. Дзагоева // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 2. – С. 96-98.
344. Семенов В. Ф. Биологические механизмы старения иммунной системы и современные подходы к их коррекции / В. Ф. Семенов, Л. В. Ковальчук // Успехи современной биологии. – 2005. – № 5. – С. 446-465.
345. Агаев А. А. Влияние избыточной массы тела на уровень артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и сердечно-сосудистыми заболеваниями / А. А. Агаев, М. К. Мустафаев // Международный медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 38-41.
346. Prevalence of overweight and obesity in the United States / C. L. Ogden, M. D. Carroll, L. R. Curtin [et al.] // JAMA. – 2006. – № 295 (13). – P. 1549-1555.
347. Effect of exercise on ovarian morphology and expression of nerve growth factor and alpha(1)- and beta(2)-adrenergic receptors in rats with steroid-induced polycystic ovaries / L. Manni, S. Cajander, T. Lundeberg [et al.] // J. Neuroendocrinol. – 2005. – № 17. – P. 846-858.
348. Hayes L. Lifecourse predictors of normal metabolic parameters in overweight and obese adults / L. Hayes, M. S. Pearce, N. C. Unwin // International Journal of Obesity. – 2006. – № 30 (6). – P. 970-976.
349. Reusch J. E.-B. Атеросклероз при диабете и инсулинорезистентности / J. E.-B. Reusch, В. В. Draznin // Ліки України. – 2009. – № 5. – С. 42-45.
350. Фолков Б. Эмоциональный стресс и его значение для развития сердечно-сосудистых заболеваний / Б. Фолков // Кардіологія. – 2007. – № 10. – С. 4-11.
351. Interventions to reduce or prevent obesity in pregnant women: a systematic review / S. Thangaratinam, E. Rogozińska, K. Jolly [et al.] // Health. Technol. Assess. – 2012. – № 16 (31). – P. 1-191.
352. Effect of diet- and lifestyle-based metabolic risk-modifying interventions on preeclampsia: a meta-analysis / R. Allen, E. Rogozinska, P. Sivarajasingam [et al.] // Acta. Obstet. Gynecol.Scand. – 2014. – № 93 (10). – P. 973-985.

353. Хаустова О. О. Метаболічний синдром Х (психосоматичний аспект) / О. О. Хаустова. – К. : Медична книга, 2009. – 126 с.
354. Вороненко Н. Ю. Соціально-психологічні особливості здоров'я жінок із метаболічним синдромом / Н. Ю. Вороненко // Український медичний часопис. – 2013. – № 3. – С. 146-149.
355. Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System [Electronic resource] / С. М. Ghantous, Z. Azrak, S. Hanache [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2015. – Access mode : <http://dx.doi.org/10.1155/2015/534320>.
356. Метформин и пиоглитазон как средства борьбы с системным воспалением низкой интенсивности / А. В. Лавренко, Н. И. Винник, С. М. Расин [и др.] // Проблемы екології та медицини. – 2012. – Т. 16, № 3/4. – С. 3-8.
357. Влияние метформина на углеводный и липидный обмен у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена / А. В. Древаль, И. В. Мисникова, И. В. Триголосова, Р. С. Тишенина // Сахарный диабет. – 2010. – № 2. – С. 63-68.
358. Применение орлистата при гипоталамическом ожирении у лиц молодого возраста / Н. Т. Старкова, Е. В. Малігина, Е. В. Мураковская [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 3. – С. 27-29.
359. Корнацька А. Г. Прегравідарна підготовка жінок з ожирінням та синдромом полікістозних яєчників / А. Г. Корнацька, А. Г. Даниленко, І. В. Овчар // Здоровье женщины. – 2015. – № 1 (97). – С. 144-146.
360. Зыкова Т. А. Возможно ли предупредить развитие гестационного диабета / Т. А. Зыкова, Н. В. Малейков, И. А. Милавкина // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4/2. – С. 10-15.
361. Воронина Т. А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов / Т. А. Воронина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 12. – С. 86-90.

362. Прудникова І. В. Функціональний стан антиоксидантної системи глутатину у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з ожирінням / І. В. Прудникова // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 5. – С. 32-35.

363. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты / А. С. Аметов, Е. С. Белоножкина, И. И. Павлюченко [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 49-54.

364. Вплив α -ліпоевої кислоти на метаболізм нервової тканини у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу / М. Л. Аряєв, Л. І. Дмитрієва, Н. Ю. Горностаєва, Т. М. Хіменко // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 5. – С. 27-30.

365. Ziegler D. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the anti-oxidant and alpha-lipoic acid: a meta-analysis / D. Ziegler, H. Nowak, P Kempler [et al.] // Diabet. Med. – 2004. – Vol. 21 (2). – P. 114-121.

366. Коркушко О. В. Эндотелиальная дисфункция / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишнева // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4-15.

367. Мировой опыт изучения эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства / И. Ю. Торшин, Е. И. Гусев, О. А. Громова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 11. – С. 79-86.

368. Диагностика и дифференцированная, этиологически обоснованная диетотерапия при семейных формах гиперлиппротеинемии (лекция I) / В. Н. Титов, В. А. Амелюшкина, Т. А. Рожкова, Т. И. Коткина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 1. – С. 23-34.

369. Неалкогольна жирова хвороба печінки в дітей: сучасний погляд на можливості діагностики та лікування (I частина) / Ю. М. Степанов, О. Є. Абатуров, І. Ю. Завгородня, І. Ю. Скирда // Гастроентерологія. – 2015. – № 2 (56). – С. 99-107.

370. Коритко З. І. Вплив Омега-3 поліненасичених жирних кислот на функціонально-метаболічний гомеостаз та працездатність кваліфікованих бігунів / З. І. Коритко, С. В. Онищук // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 3, Т. 3 (89). – С. 150-156.

371. Сергієнко В. О. Довголанцюгові омега-3 поліненасичені вищі жирні кислоти: серцево-судинні захворювання і цукровий діабет / В. О. Сергієнко, О. О. Сергієнко, А. С. Єфімов // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2011. – № 17 (4). – С. 353-367.

372. The Effects of High-Fat Diet Exposure in Utero on the Obesogenic and Diabetogenic Traits Through Epigenetic Changes in Adiponectin and Leptin Gene Expression for Multiple Generations in Female Mice / H. Masuyama, T. Mitsui, E. Nobumoto, Y. Hiramatsu // *Endocrinology*. – 2015. – № 156 (7). – P. 2482-2491.

373. Shomonov-Wagner L. Alpha linolenic acid in maternal diet halts the lipid disarray due to saturated fatty acids in the liver of mice offspring at weaning / L. Shomonov-Wagner, A. Raz, A. Leikin-Frenkel // *Lipids. Health. Dis.* – 2015. – № 14. – P. 14.

374. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder during pregnancy: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / K. P. Su, S. Y. Huang, T. H. Chiuetal [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2008. – № 69 (4). – P. 644-651.

375. Яковлев А. А. Применение «Ливолина форте» для лечения неалкогольного стеатогепатита / А. А. Яковлев // *Сучасна гастроентерологія*. – 2007. – № 1 (33). – С. 70-73.

376. Палій І. Г. Есенціальні фосфоліпіди:реалії та перспективи застосування/ І. Г. Палій // *Український медичний часопис*. – 2009. – № 2. – С. 43-46.

377. Скрипник І. М. Ефективність α -ліпоєвої кислоти у комплексному санаторно-курортному лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, ускладненим полінейропатією /

І. М. Скрипник, Л. Ю. Мандрика // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 4. – С. 113-119.

378. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні : Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011, м. Київ [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://akusherstvo.ltd.ua/files/417.pdf>.

379. Obesity: preventing and managing the global epidemic : Report of a WHO Consultation on Obesity, 3-5 June 1997, Geneva [Electronic resource] / World Health Organization. – Access mode : http://www.who.int/nutrition/publications/obesity_executive_summary.pdf.

380. Луценко Н. С. Беременность и роды у женщин с ожирением / Н. С. Луценко. – К. : Здоров'я, 1986. – 112 с.

381. Ліхачов В. К. Практическое акушерство с неотложными состояниями: Руководство для врачей / В. К. Ліхачов – М. : МИА, 2010. – 720 с.

382. Подольский В. В. Мониторинг состояния плода у беременных с угрозой преждевременных родов и выбор адекватной тактики лечения / В. В. Подольский, Вл. В. Подольский, О. П. Святая // Здоровье женщины. – 2013. – № 7. – С. 66–71.

383. Використання методу ультразвукового дослідження стану фетоплацентарного комплексу при затримці внутрішньоутробного росту та розвитку плода : методичні рекомендації / уклад.: І. О. Тучкіна, Л. А. Вигівська, Г. В. Мальцев [та ін.] ; Міністерство охорони здоров'я України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи, Харківський національний медичний університет. – Київ, 2015. – 24 с.

384. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги. "Дистрес плода при вагітності та під час пологів" : Наказ МОЗ України № 900 від 27.12.2006, м. Київ.

385. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги. «Затримка росту плода», «Анемія у вагітних» : Наказ МОЗ України № 782 від 29.12.2005, м. Київ.

386. Дубиле П. М. Атлас по ультразвукової діагностики в акушерстві і гінекології / П. М. Дубиле, К. Б. Бенсон ; пер. с англ. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.

387. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги. «Невиношування вагітності» : Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008, м. Київ.

388. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги. «Гіпертензивні розлади під час вагітності», «Аномалії пологової діяльності» : Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004, м. Київ.

389. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської та гінекологічної допомоги "Перинатальні інфекції" : Наказ МОЗ України № 906 від 27.12.2006, м. Київ [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://z-l.com.ua/upload/moz%20docs/906.pdf>.

390. Пам'ятка вагітній з надмірною масою тіла та ожирінням : наук. твір : свідоцтво про реєстрацію авт. права на твір № 65808 Держ. служби інт. вл. України / Тарасенко Кост. Волод. ; заяв. 30.03.16 ; зареєстр. 31.05.16.

391. Matthews D. R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski et al // *Diabetologia*. – 1985. – № 28 (7). – P. 412-419.

392. Caro J. F. Insulin resistance in obese and nonobese men / J. F. Caro // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1991. – № 73. – P. 691-695.

393. Корпачева-Зінич О. В. Особливості рецепції тестостерону моноядерними лейкоцитами у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу, з нормальною чутливістю до інсуліну / О. В. Корпачева-Зінич, Т. І. Корпачева // *Ендокринологія*. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 147-154.

394. Кобиляк М. М. Лабораторна діагностика окремих компонентів метаболічного синдрому / М. М. Кобиляк, Д. В. Кирієнко // *Международный эндокринологический журнал*. – 2015. – № 1 (65). – С. 74-84.

395. Балкаров И. Ожирение и артериальная гипертензия / И. Балкаров // Врач. – 2003. – № 9. – С. 22-26.

396. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / H. K. Choi, E. S. Ford, C. Li, G. Curhan // *Arthritis Rheum.* –2007. – № 57 (1). – P. 109-115.

397. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. В. С. Камышникова. – 6-е изд., перераб. – М. : МЕДпресс-ин форм, 2013. – 736 с.

398. Correlation between white blood cell count and metabolic syndrome in adolescence / D. Pei, S. W. Kuo, C. Y. Chen. [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2007. – Vol. 49. – P. 827-832.

399. Тарасенко К. В. Характеристика интегральных гематологических индексов у беременных с сопутствующим ожирением различной степени / К. В. Тарасенко, М. Н. Зелінка // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* – 2014. – № 6 (36). – С. 16-22.

400. Дубинина Е. Е. Окислительная модификация белков крови человека. Метод выделения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров // *Вопросы медицинской химии.* – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24-26.

401. Біохімія ензимів. Ензимодіагностика. Ензимотерапія : посібник / [О. Склярів, Я. Сольські, М. Великий та ін.] ; рец. С. О. Костерін, І. Ф. Мещишен. – Львів : Кварт, 2008. – 218 с.

402. Топчий И. И. Взаимодействие макрофагов, тромбоцитов и клеток эндотелия как зеркало эволюции наших представлений об атерогенезе в кардионефрологии / И. И. Топчий // *Український терапевтичний журнал.* – 2008. – № 1. – С. 9-18.

403. Методики морфологічних досліджень : монографія / М. М. Багрій, В. А. Діброва, О. Г. Попадинець, М. І. Грищук ; за ред. М. М. Багрія, В. А. Діброви. – Вінниця : Новая Книга, 2016. – 328 с.

404. Вплив комплексу допологової реабілітації вагітних з ожирінням на частоту перинатальних ускладнень / І. А. Жабченко, Т. М. Коваленко,

Л. М. Казак [и др.] // Конгрес Світової Федерації українських лікарських товариств : тези доп. – Київ ; Чікаго, 2008. – С. 86.

405. Особенности окисления жиров при физических нагрузках различной интенсивности у больных абдоминальным ожирением / А. В. Березина, О. Д. Беляева, Е. А. Баженова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 20-26.

406. Татарчук Т. Ф. Сучасні можливості негормонального лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з ожирінням / Т. Ф. Татарчук, І. Ю. Ганжий, Н. Ю. Педаченко // Репродуктивна ендокринологія. – 2013. – № 5. – С. 14-21.

407. Hickman Y. Modest weight loss and physical activity in overweight patient with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life / Y. Hickman // Gut. – 2004. – № 53 (3). – P. 413-419.

408. Кордюм В. А. Жирныѐ кислоты, триглицериды, фосфолипиды – необычность обѐденного / В. А. Кордюм // Журнал Академії медичних наук України. – 1997. – Т. 3, № 3. – С. 365-378.

409. Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации / Ф. З. Меерсон. – М. : Дело, 1993. – 136 с.

410. Ариповский А. В. Физиология среднецепочных жирных кислот. Физиология, особенности метаболизма и применение в клинике / А. В. Ариповский, В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 6. – С. 3-10.

411. Innis S. M. Essential fatty acid transfer and fetal development / S. M. Innis // Placenta. – 2005. – № 26. – S. 70-75.

412. Влияние длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на когнитивное развитие ребенка / Н. Н. Таран, Д. С. Шамшева, Т. Е. Лаврова, Т. А. Филатова // Вопросы практической педиатрии. – 2013. – № 8 (1). – С. 50-57.

413. Ефективність застосування омега-3 поліненасичених жирних кислот за фізичних навантажень / Л. М. Гуніна, І. С. Чекман, Т. Ю. Небесна, Н. О. Горчакова // Фізіологічний журнал. – 2013. – Т. 59, № 1. – С. 68-77.

414. Maternal obesity, inflammation, and developmental programming [Electronic resource] / S. A. Segovia, M. H. Vickers, C. Gray, C. M. Reynolds // BioMed Research International. – 2014. – Access mode : <http://dx.doi.org/10.1155/2014/418975>.

415. Гопаненко О. О. Жирнокислотний склад фосфоліпідів і етерифікованого холестеролу плазми крові кролів за гострого аргінінового панкреатиту / О. О. Гопаненко, Й. Ф. Рівіс // Український біохімічний журнал. – 2015. – Т. 87, № 2. – С. 133-140.

416. Каронова Т. Л. Метаболические и молекулярно-генетические аспекты обмена витамина D и риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин : дис ... доктора мед. наук : 14.01.05, 14.01.02 / Каронова Татьяна Леонидовна. – Санкт-Петербург, 2014. – 338 с.

417. Єфімов А. С. Дефіцит вітаміну D та судинні ураження при цукровому діабеті типу 2 / А. С. Єфімов, Л. М. Михальчук // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – № 5 (53). – С. 10-14.

418. Шварц Г. Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: молекулярно-биологические и фармакологические аспекты / Г. Я. Шварц // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 3. – С. 2-7.

419. Квашніна Л. В. Забезпеченість вітаміном D та ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи (огляд літератури) / Л. В. Квашніна, О. В. Ониськова // Современная педиатрия. – 2011. – № 5. – С. 61-64.

420. Семенова Я. О. Роль аліментарних факторів у регуляції обміну фосфатидилсерину в мозку, нирках та печінці щурів в процесі старіння : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук. : спец. 03.00.13 «Фізіологія людини» / Я. О. Семенова. – Харків, 2009. – 21 с.

421. Сергієнко В. О. Дисліпопротеїнемії при цукровому діабеті 2 типу: основні напрямки лікування (огляд літератури та власних досліджень) / В. О. Сергієнко // Журнал НАМН України. – 2012. – № 18 (2). – С. 205-216.

422. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) / Y. Saito, M. Yokoyama, H. Origasa [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2008. – № 200 (1). – P. 135-140.

423. Circulating and dietary α -linolenic acid and incidence of congestive heart failure in older adults: the Cardiovascular Health Study / R. N. Lemaitre, C. Sitlani, X. Song [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2012. – № 96 (2). – P. 269-274.

424. Мітченко О. І. Реалізація міжнародних рекомендацій щодо профілактики серцево-судинних захворювань у жінок: фокусна омега-3 поліненасичені жирні кислоти / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, Г. Я. Іллюшина // *Український медичний часопис*. – 2013. – № 2 (94). – С. 107-109.

425. Вайнштейн Н. П. Современные возможности применения жировых эмульсий в составе парентерального питания в неонатологии / Н. П. Вайнштейн, А. И. Чубарова, Н. Н. Володин // *Вопросы практической педиатрии*. – 2013. – № 8 (4). – С. 21-29.

426. Вермель А. Е. Применение омега-3-жирных кислот (рыбий жир) в клинической практике / А. Е. Вермель // *Клиническая медицина*. – 2005. – Т. 83, № 10. – С. 51-57.

427. Коркушко О. В. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для нормализации эндотелиальной функции и реологических показателей крови при патологии сердечно-сосудистой системы / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. А. Ищук // *Український медичний часопис*. – 2010. – № 2. – С. 46-49.

428. Fish oil supplementation improves endothelial function in normoglycemic offspring of patients with type 2 diabetes / S. Rizza, M. Tesaro, C. Cardillo [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009. – № 206 (2). – P. 569-574.

429. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects / M. Itoh, T. Suganami, N. Satoh. [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – № 27 (9). – P. 1918-1925.

430. Мынкина Г. И. Рецепторный и жидкофазный эндоцитоз / Г. И. Мынкина, Т. А. Короленко // *Успехи современной биологии.* – 1992. – Т. 112, № 2. – С. 252-264.

431. Adiponectin directly improves endothelial dysfunction in obese rats through the AMPK-eNOS Pathway / G. Deng, Y. Long, Y. R. Yu , M. R. Li // *Int. J. Obes.* – 2010. – № 34 (1). – P. 165-171.

432. Жаринова В. Ю. Эффективность применения L-аргинина в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с ишемической болезнью сердца пожилого возраста / В. Ю. Жаринова, Ж. С. Бутинец, Л. А. Павленко // *Кардиология.* – 2014. – № 5. – С. 47-52.

433. Себов Д. М. Влияние L-аргинина на качество жизни и переносимость физической загрузки у больных с ишемической болезнью сердца / Д. М. Себов, Е. О. Пенина // *Сімейна медицина.* – 2014. – № 2 (52). – С. 62-66.

434. Гипоксия и оксид азота / И. Ю. Малишев, Е. Л. Монастырская, Б. В. Смирин, Е. Б. Манухина // *Вестник Российской Академии медицинских наук.* – 2000. – № 9. – С. 44-48.

435. Місце оксиду азоту в адаптації серцево-судинної системи пацієнтів літнього віку з ішемічною хворобою серця до впливу періодичної гіпоксії / О. В. Коркушко, О. К. Кульчицький, В. Б. Шатило [та ін.] // *Кровообіг та гемостаз.* – 2008. – № 2. – С. 83-90.

436. Огурцов А. С. Влияние несъемной ортодонтической техники на эндотелиальную дисфункцию тканей пародонта и пути ее коррекции / А. С. Огурцов, Р. С. Назарян, В. В. Гаргин // *Таврический медико-биологический вестник.* – 2013. – Т. 16, № 1, ч. 2 (61). – С. 135-138.

437. Коваленко Т. М. Програма комплексної реабілітації вагітних із аліментарно-конституційним ожирінням у третьому триместрі / Т. М. Коваленко, Ю. О. Лянной., І. А. Жабченко // Проблеми фізичного виховання і спорту. – 2011. – № 3. – С. 79-83.

438. Ушакова Г. А. Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать-плацента-плод при гестозе различной степени тяжести / Г. А. Ушакова, Ю. В. Рец // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 4. – С. 11-16.

439. Лікування і реабілітація вагітних з варикозною хворобою та профілактика зумовлених нею ускладнень / В. О. Потапов, В. Г. Сюсюка, Г. О. Жернова [та ін.] // Здоровье женщины. – 2014. – № 10. – С. 71-75.

440. Особливості перебігу вагітності, пологів, стану плода й новонародженого в жінки після програми ДРТ при функціональних порушеннях печінки / В. В. Камінський, О. І. Жданович, О. Г. Бойчук, Т. В. Коломійченко // Перинатологія та педіатрія. – 2015. – № 1. – С. 32-35.

441. Антонюк М. І. Значення ентеровірусів у розвитку ускладнень вагітності та патології новонароджених (оглядова стаття) / М. І. Антонюк, Х. В. Зарічанська, Н. О. Ємець // Здоровье женщины. – 2014. – № 10. – С. 34-38.

442. Гунько В. О. Роль плацентарных протеинов в формировании задержки роста плода / В. О. Гунько, Т. Н. Погорелова // Український біохімічний журнал. – 2011. – Т. 83, № 4. – С. 137.

443. Венцківський Б. М. Гестози вагітних / Б. М. Венцківський, В. М. Запорожан, А. Я. Сенчук. – К. : Аконт, 2012. – 112 с.

444. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, Е. Ю. Лысюк [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 64-70.

445. Драпкина О. М. Микрофлора кишечника и ожирение / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева, В. Т. Ивашкин // Российские медицинские вести. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 12-16.

446. Подольский В. В. Влияние урогенитальной инфекции на здоровье женщин; исходы беременности и родов у них / В. В. Подольский, С. П. Писарева, С. Н. Толкач // Здоровье женщины. – 2010. – № 1. – С. 140–142.

447. Головачук О. К. Клінічна оцінка плацентарної дисфункції у вагітних із геніальними інфекціями / О. К. Головачук, І. В. Каліновська // Перінатологія і педіатрія. – 2014. – № 4 (60). – С. 31-32.

448. Нагорная В. Ф. Болезни органов мочевыводящей системы у беременных: акушерская и терапевтическая тактика / В. Ф. Нагорная // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 2. – С. 30-42.

449. Малкоч А. В. Инфекция мочевых путей и роль фитопрепаратов в ее комплексной терапии / А. В. Малкоч, Н. Н. Филатова // Лечащий врач. – 2015. – № 3. – С. 82-85.

450. Медведь В. І. Неускладнені інфекції сечових шляхів у вагітних / В. І. Медведь // Therapia. – 2010. – № 2. – С. 35-39.

451. Клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності і пологів щодо внутрішньоутробного інфікування стану плода і новонародженого / В. В. Подольський, Р. С. Теслюк, Вл. В. Подольський [и др.] // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2012. – Т. 15, № 2 (ч.1). – С. 246–249.

452. Стан імунітету у жінок груп ризику щодо розвитку інфекційних ускладнень до та під час вагітності / В. В. Подольський, Вл. В. Подольський, Т. І. Юско [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – Т. 76, № 4. – С. 44–47.

453. Микрофлора, колонизационная резистентность слизистых и мукозальный иммунитет / А. В. Караулов., С. С. Афанасьев., В. А. Алешкин [и др.] // Иммунология. – 2015. – № 5. – С. 290-295.

454. Блинецова Г. Н. Роль оксида азота в регуляции сократительной активности миометрия в период беременности и родов / Г. Н. Блинецова, Н. В. Пасько, М. И. Рецкий // 1-й съезд фармакологов России, 1-5 окт., 2006 : тезисы докл. – Воронеж, 2007. – С. 126-131.

455. Catalano P. M. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome / P. M. Catalano // *Reproduction*. – 2010. – № 140 (3). – P. 365-371.
456. Дубоссарская З. М. Проблема лептинемии в гинекологической эндокринологии // *Здоровье женщины*. – 2015. – № 9 (105). – С. 88-92.
457. Концентрація лептину в плазмі крові людей літнього віку: зв'язок з ожирінням, інсулінорезистентністю та порушеною толерантністю до глюкози / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. П. Чижова [та ін.] // *Кровообіг та гемостаз*. – 2010. – № 3. – С. 87-92.
458. Адипокіни та їх співвідношення у хворих з метаболічним синдромом / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, К. О. Яновська [та ін.] // *Український кардіологічний журнал*. – 2011. – № 6. – С. 71-78.
459. Вплив лептину на утворення NO, O₂⁻ і ONOO⁻ в ендотеліальних клітинах / М. М. Корда, Т. Я. Ярошенко, С. М. Самборська, І. В. Корда // *Медична хімія*. – 2009. – № 11 (3). – С. 13-17.
460. Урбанович А. М. Роль лептину у патогенезі захворювань, які супроводжуються інсулінорезистентністю / А. М. Урбанович // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2010. – № 1. – С. 57-63.
461. Pilot role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis / M. Caprio, B. Feve, A. Claes [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2007. – № 21. – P. 2185-2194.
462. Резников А. Г. Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения (обзор литературы и собственных исследований) / А. Г. Резников // *Журнал Академии медицинских наук Украины*. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 423-437.
463. Walker B. R. Extra-adrenal regeneration of glucocorticoids by 11β-hydroxysteroid-dehydrogenase type 1: physiological regulator and pharmacological target for energy partitioning / B. R. Walker // *Proc. Nutr. Soc.* – 2007. – Vol. 66, № 1. – P. 1-8.
464. Review of maternal complications of multiple pregnancy / R. Carmena, M. Roy, G. Roederer [et al.] // *Twin-Res.* – 2001. – № 4 (3). – P. 125–130.

465. Mechanism of insulin resistance in normal pregnancy / K. Hodson, C. D. Man, F. E. Smith [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2013. – № 45 (8). – P. 567-571.

466. Титов В. Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса / В. Н. Титов // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2000. – № 1. – С. 3-10.

467. Гіпертригліцеридемія як чинник атерогенезу: значимість і механізм дії / В. В. Амброскіна, Т. А. Крячок, О. П. Ларіонов [та ін.] // *Фізіологічний журнал.* – 2008. – Т. 54, № 5. – С. 61-70.

468. Туркина Т. И. Клиническое значение исследования содержания холестерина в липопротеинах высокой плотности / Т. И. Туркина, С. Н. Щерба // *Педиатрия.* – 2013. – Т. 92, № 6. – С. 100-102.

469. Поляков Л. М. Липопротеиновая регуляция метаболических процессов (обзор) / Л. М. Поляков, Л. Е. Панин // *Успехи современной биологии.* – 2000. – № 120 (3). – С. 265-72.

470. HOMA estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona diabetes study / E. Bonora, G. Formentini, F. Calcaterra [et al.] // *Diabetes Care.* – 2002. – № 25. – P. 1135-1141.

471. Татонь Я. Ожирение: патофизиология, диагностика, лечение / Я. Татонь – Варшава : Польское мед. издательство, 1981. – 363 с.

472. Serum concentration of uric acid and the metabolic syndrome among children and adolescents / E. S. Ford, C. Li, S. Cook, H. K. Choi // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115 (19). – P. 2526-2532.

473. Яременко О. Б. Подагра и гиперурикемия. Что нового? / О. Б. Яременко, А. М. Микитенко // *Therapia.* – 2013. – Т. 2 (77). – С. 11-18.

474. Мавлянов И. Р. Патогенетическое значение гиперурикемии в формировании и развитии патологических процессов, обусловленной метаболическим синдромом / И. Р. Мавлянов, А. К. Абдуллаев // *Кардиология.* – 2013. – Т. 53, № 5. – С. 87-93.

475. Литвинець Є. А. Стан ниркової гемодинаміки у вагітних, хворих на гестаційний пієлонефрит / Є. А. Литвинець, Я. В. Гоцуляк // Галицький лікарський вісник. – 2013. – Т. 20, ч. 1. – С. 52-54.

476. Bonora E. Hyperinsulinemia and insulinresistance are indepently associated with plasma lipids, uric acid and blood pressure in non diabetic subjects / E. Bonora, R. Bonadonna // Diabetologia. – 2002. – Vol. 45. – 184 p.

477. Логинова Т. К. Эволюция представлений о подагре. Подагра и метаболический синдром / Т. К. Логинова, А. А. Шостак, В. В. Хомченко // Клиническая геронтология – 2005. – № 4. – С. 22-25.

478. Gluder-dependent impacts of body mass index and moderate alcohol consumption on serum uric acid – an index of oxidant stress status / P. I. Alatalo, H. M. Kowisto, J. Hictala [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2009. – Vol. 46. – P. 1233-1238.

479. Гиперурикемия и сердечнососудистый континуум / В. Н. Ларина, Б. Я. Барт, В. Г. Ларин, А. С. Донсков // Клиническая медицина. – 2013. – № 1. – С. 11-15.

480. Порушення обміну сечової кислоти як прояв метаболічного синдрому у хворих на цукровий діабет 2 типу / Н. М. Гуріна, А. А. Шупрович, І. О. Мосендз, В. В. Корпачев // Журнал Академії медичинських наук України. – 2006. – № 3. – С. 484-495.

481. Ogawa W. Hepatic insulin resistance and energy homeostasis / W. Ogawa, M. Takasima // Nippon. Rinsho. – 2010. – Vol. 68, № 2. – P. 330-334.

482. Бокова Т. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром у детей; клинико-патогенетические взаимосвязи / Т. А. Бокова // Лечащий врач. – 2014. – № 5. – С. 64-68.

483. Фокина Е. Биохимический паспорт человека: 6 субстратов и 6 ферментов / Е. Фокина, И. Рослий // Врач. – 2014. – № 7. – С. 6-12.

484. Макрофаги: ультраструктура и функции в жировой ткани и периферической крови у лиц с избыточной массой тела / Л. Е. Гогиашвили,

З. Г. Цагарели, Е. Г. Никобадзе [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 119-120.

485. Ломунова М. А. Клетки трофобласта плаценты человека: пути их созревания и взаимодействие с иммунной системой / М. А. Ломунова // Иммунология. – 2007. – № 1. – С. 50-58.

486. Чайченко Т. В. Адіпоцитарна дисфункція як патогенетична основа метаболічного синдрому в дітей / Т. В. Чайченко // Перинатология и педиатрия. – 2013. – № 2 (54). – С. 120-124.

487. Correlation between white blood cell count and metabolic syndrome in adolescence / C. H. Hsieh, D. Pei, S. W. Kuo [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2007. – Vol. 49 (6). – P. 827-832.

488. Трофимович О. В. Особливості цитокінового статусу жінок із ранніми втратами вагітності / О. В. Трофимович // Здоровье женщины. – 2014. – № 2 (88). – С. 101-103.

489. Серов В. В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. – М. : Медицина, 1981. – 312 с.

490. Абакумов М. М. Генерация оксида азота тромбоцитами периферической крови человека в норме и при ранениях груди и живота / М. М. Абакумов, П. П. Голиков, Н. Ю. Николаева [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 2002. – Т. 48 (3). – С. 286-292.

491. Lipolysis products from triglyceride-rich lipoproteins increase endothelial permeability, perturb zonula occludens-1 and F-actin, and induce apoptosis / L. Eiselein, D. W. Wilson, M. W. Lame, J. C. Rutledge // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292 (6). – P. 2745-2753.

492. Продукция оксида азота плацентарными макрофагами на протяжении физиологически протекающей беременности / А. В. Шестопапов, З. И. Микашинович, О. В. Борисенко [и др.] // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Приложение. – 2004. – № 1. – С. 68-71.

493. Циммерман Я. С. Проблема этиологии заболеваний внутренних органов (медико-биологический аспект) / Я. С. Циммерман, Я. С. Дымов // Клиническая медицина. – 2014. – № 11. – С. 10-16.

494. Шелестова Л. П. Залежність стану вуглеводного обміну від ступеня аліментарно-конституціонального ожиріння у вагітних жінок / Л. П. Шелестова // Ендокринологія. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 221-229.

495. The role of lipids in the pathogenesis of muscle insulin resistance and beta cell failure in type II diabetes and obesity / E. W. Kraegen, G. J. Cooney, J. M. Ye [et al.] // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2001. – Vol. 109, suppl 2. – P. 189-201.

496. Сергієнко В. А. Влияние длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных высших жирных кислот на параметры суточного мониторинга ригидности артерий у больных сахарным диабетом 2-го типа с кардиоваскулярной автономной нейропатией / В. А. Сергієнко // Журнал неврологи и психиатрии. – 2015. – №1. – С. 80-84.

497. Титов В. Н. Резистентность к инсулину как блокада рецепторного поглощения миоцитами насыщенных жирных кислот в форме триглицеридов / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 11. – С. 3-10.

498. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2007. – № 13 (10). – P. 1579-1584.

499. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 2. Патогенез / Ю. И. Строев, М. В. Цой, Л. П. Чурилов, А. Н. Шишкин // Вести Санкт-Петербургского университета. – 2007. – № 4. – С. 13-21.

500. Серов В. Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы / В. Н. Серов // Акушерство и гинекология (приложение). – 2006. – С. 9-10.

501. Показатели суточного артериального давления у больных с метаболическим синдромом / Г. И. Иевлева, Е. Ф. Тесля, Д. М. Биктимирова [и др.] // Клиническая медицина. – 2009. – № 6. – С. 15-18.

502. Углеводный и жировой обмен при различном гестационном увеличении массы тела. / В. Н. Покусаева, Н. К. Никифоровский, К. Б. Покусаева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2014.– Т. 60, № 4.– С. 60-64.

503. Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator / P. Dandona, A. Chaudhuri, H. Ghanim, P. Mohanty // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – № 53, suppl 5. – P. 14-20.

504. Фединчук Г. В. Особливості перебігу вагітності та наслідки розродження жінок з пре еклампсією в умовах природного дефіциту йоду / Г. В. Фединчук, В. А. Маляр // Лікарська справа. – 2015. – № 1/2. – С. 22-25.

505. Maternal high-fat diet disturbs uteroplacental hemodynamics and increases the frequency of stillbirth in a nonhuman primate model of excess nutrition / A. E. Frias, T. K. Morgan, A. E. Evans [et al.] // Endocrinology. – 2011. – № 152 (6). – P. 2456-2464.

506. In utero exposure to prepregnancy maternal obesity and postweaning high-fat diet impair regulators of mitochondrial dynamics in rat placenta and offspring / S. J. Borengasser , J. Faske, P. Kang [et al.] // Physiol. Genomics. – 2014. – № 46 (23). – P. 841-850.

507. Impaired mitochondrial function in human placenta with increased maternal adiposity / J. Mele, S. Muralimanoharan, A Maloyan, L. Myatt // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2014. – № 307 (5). – P. E419-E425.

508. Myatt L. Obesity and Placental Function / L. Myatt, A. Maloyan // Semin. Reprod. Med. – 2016. – № 34 (1). – P. 42-49.

509. Estimating rate of insulin resistance in patients with preeclampsia using HOMA-IR index and comparison with nonpreeclampsia pregnant women [Electronic resource] / F. R. Abhari, A. M. Ghanbari, A. Farokhfar, S. Ahmady // Biomed. Res. Int.– 2014. – Access mode : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4000925>.

510. Титов В. Н. Становление в филогенезе биологической функции питания. Функциональное различие висцеральных жировых клеток и

подкожных адипоцитов / В. Н. Титов // Вопросы питания. – 2015. – № 1. – С. 15-24.

511. Leptin, fetal growth and insulin resistance in non-diabetic pregnancies / J. M. Walsh, J. Byrne, R. M. Mahony [et al.] // Early Hum. Dev. – 2014. – № 90 (6). – P. 271-274.

512. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. – М. : Триада-Х, 2005. – 816 с.

513. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes / K. F. Petersen, S. Dufour, D. Befroy [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – № 350 (7). – P. 664-671.

514. Метилглиоксаль-тест нарушения биологических функций экзотрофии и эндоекологии, низкого уровня глюкозы в цитозоле и глюконеогенеза из жирных кислот (лекция) / В. Н. Титов, Л. Ф. Дмитриев, В. А. Крылин, В. А. Дмитриев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 3. – С. 22-36.

515. Imoh L. C. Correlation between maternal weight and insulin resistance in second half of pregnancy / L. C. Imoh, A. N. Ocheke // Niger. Med. J. – 2014. – № 55 (6) – 465-468.

516. Obstetric and metabolic implications of excessive gestational weight gain in pregnancy / J. M. Walsh, C. A. McGowan, R. M. Mahony [et al.] // Obesity. – 2014. – № 22 (7). – P. 1594-1600.

517. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении / Г. А. Чумакова, Н. Г. Веселовская, А. А. Козаренко, Ю. В. Воробьева // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 4 (96). – С. 93-99.

518. Назаренко Л. Г. Енергодефіцит як причинно значимий фактор невиношування вагітності / Л. Г. Назаренко, О. О. Бібік, І. Руміє Хані // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16. - № 2 , ч 1.(62). – С. 157-159.

519. Зимин Ю. В. Влияет ли длительное антигипертензивное лечение ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом на концентрацию инсулина в крови и другие составляющие метаболического синдрома при гипертонической болезни / Ю. В. Зимин // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 9. – С. 32–37.

520. Jung K. Y. Therapeutic Approaches for Preserving or Restoring Pancreatic β -Cell Function and Mass / K. Y. Jung, K. M. Kim, S. Lim // Diabetes. Metab. J. – 2014. – № 38 (6). – P. 426-436.

521. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и её взаимодействие с транскрипционной активностью / Л. Д. Лукьянова, А. М. Дудченко, Т. А. Цыбина, Э. Л. Германова // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2007. – № 2. – С. 3-13.

522. Титов В. Н. Клиническая биохимия гиполипидемической терапии и механизмы действия статинов. Жирные кислоты, статины и сахарный диабет / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 2. – С. 4-15.

523. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome [Electronic resource] / E. Faloiu, G. Michetti, M. De Robertis [et al.] // Journal of Nutrition and Metabolism. – 2012. – Access mode : <http://dx.doi.org/10.1155/2012/476380>.

524. Лейтес С. М. Очерки по патфизиологии обмена веществ и эндокринной системы / С. М. Лейтес, Н. Н. Лаптева. – М : Медицина, 1967. – 424 с.

525. Decreased susceptibility to fatty acid-induced peripheral tissue insulin resistance in women / J. P. Frias, G. Macaraeg, J. G. Yu [et al.] // Diabetes. – 2001. – Vol 50. – P. 1344-1350.

526. Деякі особливості показників ліпідів, гонадотропних і статевих гормонів у вагітних з ожирінням / П. М. Веропотвелян, М. П. Веропотвелян, О. М. Панасенко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 1. – С. 80-83.

527. Lipotoxicity and preeclampsia: A probable correlation (preliminary results) / M. Scarpelini, F. L. Sousa, J. M. Garcia [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2012. – № 2 (3). – P. 244.

528. Тарасенко К. В. Патогенетичні механізми проатерогенних змін у вагітних з супутнім ожирінням / К. В. Тарасенко // *Лікарська справа.* – 2013. – № 8. – С. 37-43.

529. Ковальова О. М. Роль С-реактивного білка у розвитку та прогресуванні атеросклеротичного ураження судин (огляд літератури) / О. М. Ковальова, П. Г. Кравчун, С. Р. Дем'янець // *Журнал Академії медичних наук України.* – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 35-49.

530. Lewis G. F. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm / G. F. Lewis, C. Xiao, R. A. Hegele // *Endocr.Rev.* – 2015. – № 36 (1). – P. 131-147.

531. Взаимосвязь инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена у больных с ожирением / В. В. Агеева, Е. И. Красильникова, И. М. Зубина, Е. В. Шляхто // *Терапевтический архив.* – 2002. – № 10. – С. 12-15.

532. Аметов А. Глюкозо- и липотоксичность – взаимоотягощающие факторы при сочетании сахарного диабета типа 2 и ожирения / А. Аметов, Л. Камынина, З. Ахмедова // *Врач.* – 2014 – № 4. – С. 20-23.

533. Потапнев М. П. Иммуные механизмы стерильного воспаления / М. П. Потапнев // *Иммунология.* – 2015. – № 5. – С. 312-318.

534. Kahn B. V. Obesity and insulin resistance / B. V. Kahn, J. S. Flier // *J. Clin. Invest.* – 2000. – № 106 (4). – P. 473-481.

535. Актуальные аспекты патогенеза атеросклероза: холестерин, триглицериды, модифицированные липопротеины / В. В. Братусь, М. И. Лутай, Т. В. Талаева // *Український кардіологічний журнал.* – 2000. – № 4. – С. 5-13.

536. Панин Л. Е. Влияние плазменных липопротеинов на секрецию инсулина островками Лангерганса поджелудочной железы / Л. Е. Панин, О. Н. Потеряева, Г. С. Русских // *Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук.* – 2010. – Т. 30, № 2. – С. 28-32.

537. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes / H. C. Gerstein, M. E. Miller, S. Genuth [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – № 364 (9). – P. 818-828.

538. Мельниченко Г. А. Распространённость неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и её взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета II типа / Г. А. Мельниченко, А. Ю. Елисеева, М. В. Маевская // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2012. – Т. XXII, № 2. – С. 45-52.

539. Alberti K. G. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // *Diabetic. Medicine.* – 2006. – Vol. 23, № 5. – P. 469-480.

540. Шварц В. Я. Воспаление жировой ткани. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа / В. Я. Шварц // *Проблемы эндокринологии.* – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 43-48.

541. Кайдашев И. П. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как фактор развития болезней цивилизации / И. П. Кайдашев // *Український медичний часопис.* – 2013. – № 5 (97). – 103-108.

542. Апоптоз адипоцитов и прогрессирующие формы ожирения у детей / У. С. Ооржак, Т. Е. Таранушенко, А. Б. Салмина [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2007 – Т. 53, № 1. – С.24-26.

543. Obesity, pregnancy, inflammation and vascular function / F. C. Denison, K. Roberts, S. M. Barr, J. E. Norman // *Reproduction.* – 2010. – № 140. – P. 373-385.

544. Стрес ендоплазматичного ретикулума, його сенсорно-сигнальні системи та роль у регуляції експресії генів за злякисного росту і гіпоксії / О. Г. Мінченко, Д. О. Мінченко, К. І. Кубайчук [та ін.] // *Український біохімічний журнал.* – 2013. – Т. 85, № 5. – С. 5-16.

545. Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Adipocytokine Dysregulation in Diabetes / N. Hosogai, A. Fukuhara, K. Oshima [et al.] // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – P 901-911.

546. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S. P. Weisberg, D. Mc Cann, M. Desai [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – № 112 (12). – P. 1796-1808.

547. Modulation of endothelial cell migration by ER stress and insulin resistance: a role during maternal obesity? / P. J. Saez, R. Villalobos-Labra, F. Westermeier [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2014. – № 5. – P. 189.

548. Состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с гестационным сахарным диабетом / Ю. Э. Доброхотова, А. П. Милованов, Л. Х. Хейдар, М. В. Юшина // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2006. – № 5. – С. 37.

549. Особенности состояния иммунной системы у больных метаболическим синдромом / В. Д. Забелина, В. М. Земсков, А. М. Мкртумян [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2004. – Т. 76, № 5. – С. 66-74.

550. Inflammation and glycemic tolerance status in pregnancy: the role of maternal adiposity / S. Ozyer, Y. Engin-Ustun, O. Uzunlar [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2014. – № 78 (1). – P. 53-58.

551. Ruan H. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α / H. Ruan, H. F. Lodish // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. – 2015. – Vol. 14, № 5. – P. 447–455.

552. Korkmazer E. Correlation between inflammatory markers and insulin resistance in pregnancy / E. Korkmazer, N. Solak // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – № 35 (2). – P. 142-145.

553. Шварц В. Я. Двойственная роль интерлейкина-6 в развитии инсулинорезистентности / В. Я. Шварц // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2010. – №1. – С. 40-47.

554. Coppack S. W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue / S. W. Coppack // *Proc. Nutr. Soc.* – 2001. – № 60. – 349-356.

555. Secretion of Tumor Necrosis Factor- α Shows a Strong Relationship to Insulin-Stimulated Glucose Transport in Human Adipose Tissue [Electronic resource] / P. Lofgren, V. Harmelen, S. Reynisdottir [et al.] // *Diabetes*. – 2000. – Vol. 49. – P. 688–692. – Access mode : <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/49/5/688.full.pdf>.

556. Hotamisligil G. S. The role TNF- α and TNF receptors in obesity and insulin resistance / G. S. Hotamisligil // *J. Int. Med.* – 1999. – Vol. 245. – P. 621-625.

557. Ешану В. С. Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени / В. С. Ешану // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2004. – № 5 – С. 11-16.

558. Uvena J. Relationship of neonatal body composition to maternal glucose control in women with gestational diabetes mellitus / J. Uvena, A. Thomas, L. Huston // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 12.–P. 396-401.

559. Белушкина Н. Н. Молекулярные основы патологии апоптоза / Н. Н. Белушкина, С. Е. Северин // *Архив патологии*. – 2001. – № 1. – С. 51-60.

560. Якобисяк М. Імунологія / М. Якобисяк ; пер. з польск. за ред. В. В. Чоп'як. – Вінниця : Нова книга, 2004. – 672 с.

561. Назаров П. Г. Белки острой фазы воспаления / П. Г. Назаров. – СПб. : Наука, 2001. – 424 с.

562. Копица Н. П. Роль С-реактивного белка в стратификации кардиоваскулярного риска у больных с острым коронарным синдромом: оправдаются ли надежды клиницистов? / Н. П. Копица, Е. И. Литвин // *Український терапевтичний журнал*. – 2013. – № 4. – С. 13-17.

563. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes / A. Natali, E. Toschi, S. Baldeweg [et al.] // *Diabetes*. – 2006. – № 55 (4). – P. 1133-1140.

564. Wang H. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome / H. Wang, S. Ma // *Am. J. Emerg. Med.* – 2008. – Vol. 26 (6). – P. 711-715.

565. Вплив інсулінорезистентності на функціональний стан ендотелію у людей середнього та літнього віку / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, О. В. Бондаренко [та ін.] // Кровообіг та гемостаз. – 2013. – № 3-4. – С. 78-86.

566. 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. – № 90 (6). – P. 129.

567. Jarvie E. Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring / E. Jarvie, S. Hauguel-de-Mouzon, S. M. Nelson // Clin. Sci. – 2010. – № 119 (3). – P. 123-129.

568. Эндогенная интоксикация в патогенезе нефропатий / Э. А. Юрьева, В. С. Сухоруков, Е. С. Воздвиженская [и др.] // Клинична лабораторна діагностика. – 2015. – № 3. – С. 22-25.

569. Абрамович М. Л. Особенности гематологических показателей при острых респираторных инфекциях у детей разного возраста / М. Л. Абрамович, А. А. Плоскирева // Лечащий врач. – 2015. – № 11. – С. 59-64.

570. Стан імунної системи у дітей шкільного віку, хворих на рецидивний бронхіт / Л. В. Пипа, Н. В. Пілюйко, Л. О. Добровольська [та ін.] // Современная педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 149-150.

571. Коплик Е. В. Воздействие интерлейкина-1 β на лейкоцитарные показатели периферической крови при острой стрессорной нагрузке у крыс с разными поведенческими характеристиками / Е. В. Коплик, С. С. Перцов, Л. С. Калиниченко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 10. – С. 419-425.

572. Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes / A. Natali, S. Baldeweg, E. Toschi [et al.] // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 1349-1357.

573. Muniyappa R. Insulin action and insulin resistance in vascular endothelium / R. Muniyappa, M. J. Quon // Current Opinionin Clinical Nutrition and Metabolic Care. – 2007. – № 10 (4). – P. 523-530.

574. Аутоиммунная теория патогенеза атеросклероза и новые пути его лечения / А. Н. Климов, В. А. Нагорнев, А. Д. Денисенко, В. О. Константинов // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2003. – № 12. – С. 29-34.

575. Применение донатора оксида азота L-аргинина при заболеваниях желудка в пожилом возрасте / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, Ю. В. Гавалко [и др.] // Кровообіг та гемостаз. – 2012. – № 4. – С. 72-78.

576. Гиперурикемия у пациентов с высоким содержанием триглицеридов. Сочетание генетических, средовых факторов и тактика лечения / Т. А. Рожкова, В. А. Амелюшкина, Е. Б. Яровая [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 6. – С. 3-8.

577. Драпкина О. М. Роль ожирения в развитии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени / О. М. Драпкина, И. Р. Попова // Український медичний часопис. – 2013. – № 2. – С.125-128.

578. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня кардіоваскулярного ризику / О. В. Колеснікова, О. Я. Бабак, Т. А. Соломенцева [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 6 (74). – С. 7-11.

579. Буеверов А. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснования патогенетической терапии / А. О. Буеверов, П. О. Богомолов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – № 1. – С. 3-9.

580. Голубовська О. А. Стеатоз, інсулінорезистентність і хронічний гепатит С: патогенетичні механізми та клінічне значення / О. А. Голубовська, Х. О. Пронюк // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 1. – С. 102-109.

581. Махов В. М. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени – общность и различия / В. М. Махов // Лечащий врач. – 2012. – № 7. – С. 22-28.

582. Лаврова А. Е. Особенности нарушений липидного обмена у детей с гепатобилиарной патологией / А. Е. Лаврова, Л. Н. Варначева, Е. И Шабунина // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 2. – С.107-111.

583. Метаболизм миокарда и препараты метаболического действия / В. М. Олесова, О. Ю. Маркатюк, Ю. Ю. Юрова, А. Г. Обрезан // Кардиология. – 2013. – № 53 (1). – С. 66-71.

584. Приходько В. Ю. Метаболічна терапія в практиці сімейного лікаря. Значення метаболічних препаратів в геріатричній клініці / В. Ю. Приходько, Д. О. Кашковський, В. М. Приходько // Сімейна медицина. – 2015. – № 1 (57). – С. 7-16.

585. Fatty Acid-Induced Insulin Resistance in Adipocytes / M. Van Epps-Fung, J. Williford, A. Wells [et al.] // Endocrinology. – 1997. – Vol. 138, № 10. – P. 4338-4345.

586. Патогенетическое обоснование применения препарата "Гепадиф" у больных неалкогольным стеатогепатитом / Н. В. Харченко, Г. А. Анохина, В. В. Харченко [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 6. С. 66-72.

587. Interaction between maternal and postnatal high fat diet leads to a greater risk of myocardial dysfunction in offspring via enhanced lipotoxicity, IRS-1 serine phosphorylation and mitochondrial defects / S.Turdi, W. Ge, N. Hu [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2013. – № 55. – P. 117-129.

588. Maternal obesity, lipotoxicity and cardiovascular diseases in offspring / M. Dong, Q. Zheng, S. P. Ford [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2013. – № 55. – P. 111-116.

589. Тарасенко К. В. Цитокиновый профиль у беременных женщин при ожирении разной степени / К. В. Тарасенко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 4 (34). – С. 59-63.

590. Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes / C. Regazzetti, P. Peraldi, T. Gremeaux [et al.] // Diabetes. – 2009. – № 58 (1). – P. 95-103.

591. Ожирение и метаболические нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких: возможности фенотипирования / Ю. В. Самулеева, В. С. Задионченко, В. В. Ли [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 5. – С. 32-38.

592. Skeletal muscle MnSOD, mitochondrial complex II, and SIRT3 enzyme activities are decreased in maternal obesity during human pregnancy and gestational diabetes mellitus / K. E. Boyle, S. A. Newsom, R. C. Janssen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98 (10). – P. E1601–E16019.

593. До питання профілактики ускладненого перебігу вагітності при недостатності та дефіциті вітаміну D / В. І. Пирогова, С. О. Шурпак, Н. І. Жемела, Л. І. Голота // *Здоровье женщины.* – 2016. – № 6. – С. 19-27.

594. Poston L. Dietary recommendations for obese pregnant women: current questions and controversies / L. Poston, N. Patel // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2014. – № 93 (11). – P. 1081-1084.

595. Методичні рекомендації з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування (згідно з наказом МОЗ України № 16 від 14.01.2013 р.) // *Новости медицины и фармации.* – 2014. – № 1/2 (485-486). – С. 18–21.

596. Рациональное харчування вагітних з надмірною вагою тіла як складова здорового способу життя / К. В. Тарасенко, А. М. Громова, Л. А. Нестеренко, Т. В. Мамонтова // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.* – 2015. – Т. 15, вип. 2 (50). – С. 43-45.

597. Palmitate-induced skeletal muscle insulin resistance does not require NF- κ B activation / P. P. Hommelberg, J. Plat, L. M. Sparks [et al.] // *Cellular and molecular life sciences.* – 2011. – № 68 (7). – P. 1215-1225.

598. Хидоятов Б. А. Ультраструктурные особенности клеток панкреатических островков при длительном введении глюкозы / Б. А. Хидоятов, Т. А. Томина // *Проблемы эндокринологии.* – 1987. – Т. 33, № 2. – С. 72-75.

599. Artal R. The role of exercise in reducing the risks of gestational diabetes mellitus in obese women / R. Artal // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – № 29 (1). – P. 123-132.

600. Longitudinal relationship of physical activity with insulin sensitivity in overweight and obese pregnant women / M. N. Van Poppel, N. Oostdam, M. E. Eekhoff [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – № 98 (7). – P. 2929-2935.

601. Knowler W. C. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin / W. C. Knowler, E. Barrett-Connor, S. E. Fowler // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – № 346 (6). – P. 393-403.

602. Satoh T. Intracellular signaling in the regulation of renal Na-K-ATPase II. Role of eicosanoids / T. Satoh, H. T. Cohen, A. I. Katz // *J. Clin. Invest.* – 1993. – № 91 (2). – P. 409-415.

603. Особенности метаболического профиля сыворотки крови беременных с отягощенным акушерским анамнезом / С. А. Хаустова, Н. В. Сенявина, А. Г. Тоневицкий [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2013. – Т. 156, № 7. – С. 110-113.

604. Протизапальний ефект N-стероїлетаноламіну при експериментальному інсулінорезистентному стані щурів / Н. М. Гула, Г. В. Косякова, А. Г. Бердишев [та ін.] // *Український біохімічний журнал.* – 2014. – Т. 86, № 5 (2). – С. 13-14.

605. Li J. J. Anti-obesity effects of conjugated linoleic acid, docosahexaenoic acid, and eicosapentaenoic acid. / J. J. Li, C. J. Huang, D. Xie // *Mol. Nutr. Food. Res.* – 2008. – № 52 (6). – P. 631-645.

606. Титов В. Н. Биологическое обоснование применения полиненасыщенных жирных кислот семейства омега-3 в профилактике атеросклероза / В. Н. Титов // *Вопросы питания.* – 1999. – № 3. – С. 34-40.

607. Dietary alpha-linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects / G. Zhao, T. D. Etherton, K. R. Martin [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition.* – 2007. – № 85 (2). – P. 385-391.

608. Bazan N. G. Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection / N. G. Bazan // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2007. – № 10. – P. 136-141.

609. Effects of dietary ratio of N-6 to N-3 polyunsaturated fatty acids on immunoglobulins, cytokines, fatty acid composition, and performance of lactating sows and suckling piglets / W. Yao, J. Li, J. J. Wang [et al.] // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 27, № 3 (1). – P. 3-43.

610. The triple threat to nascent apolipoprotein B. Evidence for multiple, distinct degradative pathways / E. A. Fisher, M. Pan, X. Chen [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – № 276. – P. 27855-27863.

611. Барна О. М. Корекція дисліпідемій в контексті превентивної кардіології: чи всі проблеми вирішуються призначенням статинів? / О. М. Барна // *Ліки України.* – 2012. – № 5. – С. 15-17.

612. Царегородцев Д. А. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы / Д. А. Царегородцев, Е. М. Гавва, В. А. Сулимов // *Кардиология.* – 2010. – Т. 50, № 8. – С. 56-62.

613. Polyunsaturated fatty acids in pregnancy and metabolic syndrome: a review / E. Poniedzialek-Czajkowska, R. Mierzynski, Z. Kimber-Trojnar [et al.] // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2014. – № 15 (1). – P. 84-99.

614. Коритко З. І. Варіабельність ритму серця легкоатлетів-спринтерів під впливом природних адаптогенів / З. І. Коритко, С. В. Онищук // *Одеський медичний журнал.* – 2012. – № 1. – С. 69-72.

615. Методичні рекомендації з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику / Płodowski Paweł, Karczmarewicz Elżbieta, Bayer Milan [et al.] ; перекл. з англ. Н. І. Балацька, Р. В. Повознюк // *Новости медицины и фармации.* – 2014. – № 6 (495). – С. 14–16.

616. Булавенко О. В. Роль вітаміну D у розвитку та перебігу синдрому полікістозних яєчників / О. В. Булавенко, О. В. Фурман // Здоровье женщины. – 2013. – № 2 (78). – С. 125-127.

617. Holick M. F. Vitamin D Deficiency / M. F. Holick // N. Engl. J. Med. – 2007. – № 357 (3). – P. 266-281.

618. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season / R. Alemzadeh, J. Kichler, G. Babar, M. Calhoun // Metabolism. 2008. – № 57 (2). – P. 183-191.

619. Thandragen K. Maternal Vitamin D Status: Implications for the Development of Infantile Nutritional Rickets / K. Thandragen, J. M. Pettifor // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2010. – № 39 (2). – P. 303-20.

620. Мальцева Л. И. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин / Л. И. Мальцева, А. С. Полукеева, Ю. В. Гарифуллова // Практическая медицина. – 2015. – № 1 (86). – С. 26-31.

621. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков / С. В. Мальцев, Э. М. Шакирова, Л. З. Сафина [и др.] // Педиатрия. – 2014. – № 93 (5). – С. 32-38.

622. Giovannucci E. Can vitamin D reduce total mortality? / E. Giovannucci // Arch. Intern. Med. – 2007. – № 167. – P. 1709-1710.

623. Giovannucci E. Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts / E. Giovannucci // Ann. Epidemiol. – 2009. – № 19 (2). – 84-88.

624. Новый подход к терапии плацентарной дисфункции с использованием L-аргинина / С. С. Лубяная, И. В. Стрижакова, С. Н. Манищенков [и др.] // Здоровье женщины. – 2010. – № 8 (54). – С. 27-30.

625. Бабак О. Я. Глютаргин – фармакологическое действие и клиническое применение / О. Я. Бабак, О. М. Фролов, Н. В. Харченко. – Харьков ; Луганск : Элтон-2, 2005. – 456 с.

626. Грищенко О. В. Возможности коррекции гемодинамических нарушений при гестозе путём восстановления функциональной активности

эндотелия / О. В. Грищенко, А. В. Сторчак, Е. М. Зиневич // Здоровье женщины. – 2011. – № 5 (61). – С. 28-36.

627. Жабченко И. А. Современные взгляды на роль донаторов оксида азота в комплексе лечебных мероприятий при преэклампсии / И. А. Жабченко, А. Г. Цыпкун, А. М. Жицкий // Здоровье женщины. – 2011. – № 10 (66). – С. 36-44.

628. Мурашко Л. Е. Оксид азота в генезе преэклампсии / Л. Е. Мурашко // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 6. – С. 24-27.

629. Бойчук А.В. Застосування L-аргініну в комплексній терапії фетоплацентарної дисфункції / А. В. Бойчук, А. Ю. Франчук, І. М. Нікітіна та ін. // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2011. – № 1. - С. 81-85.

630. Блашків Т. В. Репродуктивная функция: роль NO в обеспечении овуляции и имплантации / Т. В. Блашків, О. Н. Сердюк, Т. Ю. Вознесенская, А. Г. Портниченко // Проблемы репродукции. – 2012. – № 3. – С. 11-16.

631. Борисенко О. В. Роль биохимических механизмов апоптоза и системы антиоксидантных ферментов в процессе формирования плаценты при разных вариантах развития беременности : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. : спец. 03.00.04 «Биохимия» / О. В. Борисенко – Ростов-на-Дону, 2004 – 22 с.

632. Торяник Е. Л. Стан ендотелію судин при експериментальному гестозі у SHR-самиць щурі / Е. Л. Торянік / Здоровье женщины. – 2011. – № 9 (63). – С. 173-175.

633. Анчева І. А. Імуногістохімічні особливості експресії ендотеліальної нітроксидсинтази у плаценті при її дисфункції у жінок на тлі залізодефіцитної анемії / І. А. Анчева, Т. Д. Задорожна // Патологія. – 2014. – № 2 (31). – С. 42-44.

634. Xia Y. Potential roles of angiotensin receptor-activating autoantibody in the pathophysiology of preeclampsia / Y. Xia, S. M. Ramin, R. E. Kellems // Hypertension – 2007. – № 50 (2). – P. 269-275.

635. Калиман В. П. Роль L-аргинина в системе структурно-метаболических взаимоотношений при гестозе / В. П. Калиман, О. А. Паламарчук, Ю. Н. Клименко // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – № 2. – С. 141-143.

636. Панасюк О. С. Вплив омега-3 поліненасичених жирних кислот на показники функціонування мітохондрій міокарда при ізопротереноліндукованому пошкодженні серця / О. С. Панасюк, А. М. Шиш, О. О. Мойбенко // Фізіологічний журнал. – 2014. – Т. 60, № 1. – С. 18-24.

637. Dayspring T. D. Understanding hypertriglyceridemia in women: clinical impact and management with prescription omega-3-acid ethyl esters / T. D. Dayspring // Int. J. Womens Health. – 2011. – № 3. – P. 87-97.

638. Jump D. B. Polyunsaturated fatty acids inhibit S14 gene transcription in rat liver and cultured hepatocytes / D. B. Jump, S. D. Clarke, O. A. Mac Dougalk // A. Thelen. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1993. – P. 8454-8458.

639. Лечебное действие L-аргинина и антиоксидантных витаминов при лечении преэклампсии у женщин группы повышенного риска: рандомизированное контролируемое исследование / F. Vadillo-Ortega, Perichart-O. Perera, S. Espino [et al.] // Здоровье женщины. – 2012. – № 2 (68). – P. 41-47.

640. Плацентарні синдроми в клініці екстрагенітальної патології з точки зору ендотеліальної дисфункції : сучасні уявлення та шляхи корекції / Ю. В. Давидова, А. Ю. Лиманська, М. П. Двуліт, А. О. Огородник // Здоровье женщины. – 2015. – № 5 (101). – С. 83-86.