



**ПРОГРАММА И ТЕЗИСЫ
КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
II НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКОЙ
КОНФЕРЕНЦИИ**

С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«Здоровье женщины, плода, новорожденного»

посвященной 225-летию ФГБНУ «НИИ АГИР им. Д.О. Отта»

21-23 АПРЕЛЯ 2022



«Современное молодое поколение учёных и специалистов отличает энергия и творческое отношение к делу, смелость и быстрота реакции на глобальные мировые трансформации, патриотизм, уверенное существование в цифровом пространстве, крепкие фундаментальные знания и умение прогнозировать. Все эти качества являются абсолютно необходимыми элементами развития науки в XXI веке»

*Директор
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»
Член-корр. РАН, д.м.н., профессор*

 Коган И.Ю.

Члены жюри конкурса молодых ученых



*Директор ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
член-корр. РАН, д.м.н., профессор
Коган Игорь Юрьевич*



*Заместитель директора по научной работе
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», д.м.н.
Беспалова Олеся Николаевна*



*Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», к.м.н.
Капустин Роман Викторович*



*Председатель совета молодых ученых
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», к.б.н.
Мильютина Юлия Павловна*

Программа конкурса молодых ученых

Модераторы: д.м.н. Беспалова О.Н.,
к.м.н. Капустин Р.В., к.б.н. Милютин Ю.П.

Доклады

- 10:00-10:10 **Фрейд С.А., Егорова А.А., Кислова А.А.** (Санкт-Петербург)
Изучение невирусных средств доставки малых интерферирующих РНК в клетки рака молочной железы человека
- 10:10-10:20 **Тыщук Е.В., Столбовая А. Ю., Гребенкина П.В., Маркова К.Л., Давыдова А.А., Ошколова А.А., Баженов Д.О.** (Санкт-Петербург)
Изменение фенотипа естественных киллеров и их цитотоксичности против трофобласта в условиях нарушения трафика CD105
- 10:20-10:30 **Ткаченко О.В.** (Минск)
Ведение беременности и родов у женщин после трансплантации солидных органов
- 10:30-10:40 **Куклис Ю.Ч., Медяникова И.В.** (Омск)
Влияние уровня вазоактивных пептидов у беременных, перенесших SARS-CoV-2
- 10:40-10:50 **Снежко В.Д.** (Москва)
Особенности спинальной анестезии во время операции кесарева сечения у рожениц с гестационным сахарным диабетом
- 10:50-11:00 **Саргсян Г.С.** (Санкт-Петербург)
Реализация спонтанных преждевременных родов у беременных с акушерским пессарием: факторы риска
- 11:00-11:10 **Осипов Р.С., Матвеев М.О** (Москва)
Показатели PlGF и sFlt-1 при задержке роста плода
- 11:10-11:20 **Орехова М.В., Иванова О.Ю.** (Курск)
Значение венозного протока плода в прогнозировании возникновения задержки роста плода
- 11:20-11:30 **Ижойкина Е.В., Гавриленко М.М., Бабовская А.А.** (Томск)

Ассоциация полиморфных маркеров генов GLIS1 и TFAP2A с осложненным течением беременности

- 11:30-11:40 **Нетреба Е.А., Беганова А.К.** (Санкт-Петербург)
Анализ полиморфизма гена рецептора окситоцина (missense вариант rs4686302, C>T) у пациенток с аденомиозом
- 11:40-11:45 **Ильина А.В., Крылова Н.В., Маретина М.А.** (Санкт-Петербург)
Анализ эффективности нуклеопептидных комплексов в коррекции сплайсинга транскрипта SMN2 на клеточной модели спинальной мышечной атрофии
- 11:45-11:50 **Калсеидова К.Ш., Гарина А.О.** (Москва)
Беременность у пациентки с синдромом Свайера и гестационным сахарным диабетом
- 11:50-11:55 **Бабовская А.А., Зарубин А.А.** (Томск)
Идентификация биомаркеров преэклампсии с помощью сетевых подходов анализа плацентарного транскриптома
- 11:55-12:00 **Михель А.В., Щербицкая А.Д.** (Санкт-Петербург)
Влияние пренатальной гипергомоцистеинемии на нейротрофические факторы мозга плода и плаценты
- 12:00-12:05 **Шукурова М.Р.** (Санкт-Петербург)
Влияние цитотоксической активности НК-клеток на результативность программы ВРТ у пациенток с повторными неудачами ЭКО в анамнезе
- 12:05-12:10 **Гребенкина П.В., Тыщук Е.В., Перевязкина М.А., Ошколова А.А., Маркова К.Л., Баженов Д.О., Давыдова А.А.** (Санкт-Петербург)
Влияние мононуклеаров на экспрессию рецепторов НК-клетками периферической крови в присутствии клеток трофобласти линии Jeg-3 и цитокинов
- 12:10-12:15 **Щербицкая А.Д.** (Санкт-Петербург)
Биохимические показатели амниотической жидкости, сыворотки крови плода и матери в условиях экспериментальной гипергомоцистеинемии

Тезисы

Оценка влияния гормональных и нервно-вегетативных факторов на развитие аномального маточного кровотечения в пубертатном периоде

Бабкин М.О.

Курский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Курск

Актуальность проблемы. Одной из крайне актуальных гинекологических проблем на сегодняшний день остается аномальное маточное кровотечение (АМК). Однако до сих пор не до конца ясно, какие именно причины и факторы риска могут лежать в основе возникновения АМК в пубертатном периоде. Ряд исследований дает возможность предполагать, что на развитие маточного кровотечения могут оказывать влияние гонадотропные и некоторые стероидные гормоны, а также вегетативная дисфункция. Ввиду особенностей пубертатного периода такое умозаключение может быть достаточно рациональным, а потому данное направление исследований представляется крайне актуальным.

Цель исследования: провести анализ влияния концентрации фолликулостимулирующего (FSH), лютеинизирующего (LH) гормонов, пролактина (PRL), эстрадиола и кортизола, а также функционального состояния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на возникновение АМК у девушек в пубертатном периоде в сравнении с группой контроля.

Материалы и методы. Для проведения исследования была сформирована выборка из 82 девушек пубертатного возраста в возрасте от 12 до 17 лет, поступивших в отделение гинекологии со впервые возникшим аномальным маточным кровотечением. При этом пациентки были разделены на две группы в соответствии со сроком развития АМК – в первую группу (n=49) вошли пациентки с АМК в течение первого года наступления менархе, во вторую группу (n=33) – девочки-подростки с АМК после 12-16 месяцев нормальной менструальной функции. Для соотнесения полученных в ходе исследования результатов с общепопуляционными показателями была отобрана контрольная группа из 31 здоровой девушки в возрасте от 12 до 17 лет, примерно схожая по возрастному распределению. У всех пациенток были определены концентрации FSH, LH, PRL, эстрадиола и кортизола при помощи метода иммуноферментного анализа (реагенты ИммуноФА, «НВО Иммунотех», РФ). Для обнаружения возможной вегетативной дисфункции был проведен опрос по модифицированному методу А.М. Вейна. Все исследования были проведены на 3-5 дни менструального цикла.

Результаты исследования. Было установлено, что у пациенток обеих групп, страдающих АМК, концентрация лютеинизирующего гормона оказалась достоверно выше, чем у контрольной группы (средние значения $6,31 \pm 1,54$ и $6,33 \pm 1,86$ нг/мл против $4,35 \pm 1,9$ нг/мл соответственно), эстрадиола (средние значения $0,46 \pm 0,16$ и $0,48 \pm 0,17$ нмоль/л против $0,34 \pm 0,16$ нмоль/л соответственно) и кортизола (средние значения $604,68 \pm 161,18$ и $604,5 \pm 157,33$ нмоль/л против $495,52 \pm 167,41$ нмоль/л соответственно). Важно заметить, что уровень других гонадотропных гормонов (FSH, PRL) был примерно одинаков в исследуемых и контрольной группе, что может говорить об ановуляторном характере маточного кровотечения. При этом не было установлено различий между двумя группами пациенток, что свидетельствует против гипотезы о влиянии гормонов на различные периоды возникновения маточных кровотечений. При оценке состояния вегетативной нервной системы у всех пациенток было установлено выраженное преобладание влияния симпатического отдела (показатели при опросе по методике А.М. Вейна в обеих исследуемых группах были примерно в 2-2,5 раза выше, чем в группе контроля), чего не было выявлено у здоровых девушек. Вместе с тем на данные результаты может оказывать воздействие характерная для пубертатного периода нестабильность вегетативной нервной системы в совокупности с недавно перенесенным эпизодом АМК, ввиду чего необходимы более глубокие исследования в данном направлении.

Заключение. Таким образом, при помощи учета концентраций лютеинизирующего гормона, эстрадиола и кортизола, а также состояние повышенной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы можно условно считать предикторами развития маточных кровотечений пубертатного периода, что может быть полезно для улучшения методов стратификации риска возникновения АМК у девушек-подростков.

Идентификация биомаркеров преэклампсии с помощью сетевых подходов анализа плацентарного транскриптома

Бабовская А.А., Зарубин А.А.

Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра, г. Томск

Актуальность проблемы. В настоящее время преэклампсия (ПЭ) является серьезным осложнением беременности, возникающим в 3-8% случаев. Считается, что развитию ПЭ способствует нарушение процессов инвазии трофобласта и реконструкции спиральных артерий при формировании плацентарной ткани, а регуляция экспрессии генов является одним из

значимых механизмов развития плацентарной патологии. Наряду с анализом дифференциально-экспрессирующихся генов между физиологическими случаями беременности и ПЭ, прогрессивным подходом к интерпретации транскриптомных данных является сетевой анализ, позволяющий рассматривать гены в совокупности взаимодействий их белковых продуктов, а также в пределах имеющейся сети выделять гены с высокой функциональной активностью (hub genes).

Цель исследования. Поиск ключевых генов ПЭ и аннотация их возможной роли в патогенезе ПЭ с использованием подходов сетевого анализа транскриптома.

Материалы и методы. Был проведен полногеномный анализ экспрессии генов плацентарной ткани представителей двух этнических групп (русские (n=24) и якуты (n=23)) на микрочипах Illumina HumanHT-12 v3 Expression BeadChip. Полученные в эксперименте данные были объединены с экспериментами, доступными в базе GEO, содержащими экспрессионные профили плацентарной ткани женщин с физиологической беременностью и преэклампсией (GSE30186, GSE35574, GSE43942, GSE6573). Всего в эксперимент вошли 53 образца плаценты пациенток с ПЭ и 76 контрольных образцов. Взвешенный сетевой анализ коэкспрессии (WGCNA) осуществлялся в среде R, функциональную интерпретацию генов проводили в базе DAVID, сеть белок - белковых взаимодействий была построена с помощью онлайн ресурса STRING. Для идентификации центральных генов (hub genes) топология сети была проанализирована с использованием плагина cytoHubba программного обеспечения Cytoscape. Для каждого узла (белка) сети был посчитан ранг, учитывающий количество взаимодействий с соседними узлами, длину связи, а также тенденцию белков к образованию кластеров. Центральными для сети принимали гены с рангом менее 5.

Результаты исследования. Проанализировав 3986 генов с помощью WGCNA, был получен 31 кластер коэкспрессирующихся генов для больных ПЭ, и 34 кластера для группы контроля. Для дальнейшего анализа были отобраны 86 генов из 6 кластеров, показавших ассоциацию только с заболеванием. При построении сети белок - белковых взаимодействий всех 86 генов, только четыре гена не вошли в общую сеть, что говорит о высокой степени связи между рассматриваемыми локусами. После импортирования построенной сети в модуль cytoHubba нами были получены четыре гена (*IFIH1*, *IFI44L*, *IFI44*, *CXCL10*), имеющие самый высокий ранг в данной сети. Основным центральным геном выступает *IFIH1* (rank=1), обеспечивающий сигнальный путь для создания MDA5-белка, который играет важную роль во врожденном иммунитете, а также неспецифическом ответе организма на РНК-патогены. По

данным литературы для одного из вариантов данного гена отмечается протективный эффект в отношении развития артериальной гипертензии у пациенток с СД I. Кроме того, центральными генами сети явились гены белков семейства интерферона *IFI44L*, *IFI44* ($\text{rank}=2$), которые также участвуют в реакциях врожденного иммунитета, стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток лейкоцитарного ряда в костном мозге и селезенке. Ген хемокинового рецептора *CXCL10* также выступил как наиболее функционально-активный в сети ($\text{rank}=4$). Интересно отметить, что все детектированные центральные гены относились к одному кластеру (C4). Внутрикластерный анализ белок-белковых взаимодействий выделил только три из шести кластеров (C1, C4, C5), которые характеризуются высоким коэффициентом корреляции между генами ($\text{score} \geq 0,7$). Интересно отметить, что при аннотации данных кластеров молекулярные функции следующих генов были ассоциированы с ключевыми процессами, происходящими в плаценте: ген транскрипционного фактора *YY1*, участвующий в процессах миграции и инвазии трофобласта посредством регуляции активности матриксной металлопротеиназы MMP2; ген *CXCL9*, для которого было показано развитие ангиостазного эффекта при ПЭ; а также гены *CSGALNACT2*, *GPC4*, участвующие в метаболизме хондроитинсульфата ($\text{FDR}=0,039$), который, как известно, стимулирует инвазию клеток трофобласта.

Заключение. С помощью сетевых подходов анализа транскриптомных данных были идентифицированы новые потенциальные биомаркеры ПЭ, такие как *IFIH1*, *IFI44L*, *IFI44*, *CXCL10*, связанные с процессами инвазии, иммунного ответа, опухолеобразования и ангиогенеза, функциональная значимость которых должна быть подтверждена экспериментально в последующих исследованиях.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант №20-34-90128).

Возможности улучшения исходов беременностей при гестационном сахарном диабете

Глазовская О.В.

Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово

Актуальность проблемы. Несмотря на многочисленные исследования последнего десятилетия по проблеме гестационного сахарного диабета, до настоящего времени не выработана оптимальная тактика ведения беременных с данной патологией. Как лечение, так и профилактика заболевания, может иметь ряд преимуществ. Гестационный сахарный диабет (ГСД) – серьезная

проблема общественного здравоохранения, затрагивая примерно одну из каждых шести беременностей во всем мире.

Цель исследования. Анализ исходов беременности и родов у женщин с ГСД в зависимости от того, посещала или нет пациентка специализированные занятия для беременных.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование случай-контроль 200 случаев родоразрешения пациенток с диагнозом гестационный сахарный диабет по материалам женской консультации (ЖК) ГБУЗ ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана за период 2019-2020 гг. Основная (I) группа – 100 женщин с установленным диагнозом ГСД, прошедшие обучение на специализированных курсах, регулярно наблюдающиеся акушером-гинекологом и эндокринологом; группа контроля (II) – 100 женщин с диагнозом ГСД, не прошедшие обучение на специализированных курсах по причине отказа, или не наблюдавшиеся в ЖК, диагноз которым был поставлен на момент родоразрешения. Статистическая обработка результатов проведена с использованием лицензионного пакета программ StatSoftStatistica 6.1 (лицензия № BXXR006BO92218 FAN11) методами описательной статистики. Различия между показателями в разных группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Течение беременности осложнилось угрозой прерывания беременности в I группе у 12%, во II – у 14%, $p=0,675$; многоводием соответственно у 5 и 15%, $p=0,019$; преэклампсией – у 7 и 27%, $p<0,001$. Уровень глюкозы крови матери на момент родоразрешения в I группе составил $4,1\pm 0,7$ ммоль/л, во II – $4,9\pm 0,8$ ммоль/л, $p=0,452$; уровень гликированного гемоглобина соответственно $5,7\pm 0,1$ и $6,5\pm 0,3\%$, $p=0,012$. Родами через естественные родовые пути в I группе завершились 82% беременностей, во II – 71%, $p=0,067$; кесаревым сечением соответственно 18% и 29%, $p=0,067$. Средняя масса плода в I группе составила 3670 ± 210 г, во II – 3850 ± 156 г, $p=0,492$, при этом процент плодов свыше 4000 г в I группе составил 12%, во II – 27%, $p=0,008$. Среди осложнений неонатального периода были зарегистрированы гипогликемия, респираторный дистресс-синдром, травматизм в II группе достоверно чаще, чем в основной группе.

Заключение: наличие ГСД ухудшает течение и исходы беременности, оказывает отрицательное влияние на плод и новорожденного. Таким образом, можно сказать, что исходы беременности и родов для матери и плода можно улучшить, в том числе, при активном участии женщины в период вынашивания беременности и осознанном отношении к материнству.

Работа выполнена в рамках написания кандидатской диссертации.

Ассоциация полиморфных маркеров генов *GLIS1* и *TFAP2A* с осложненным течением беременности

Ижойкина Е.В.^{1,2}, Гавриленко М.М.¹, Бабовская А.А.¹

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского НИМЦ,
г. Томск

²Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко, г. Томск

Актуальность проблемы. В структуре осложнений беременности важное место занимает задержка роста плода (ЗРП). ЗРП имеет гетерогенную природу и является результатом воздействия различных факторов материнского, фетального и плацентарного происхождения. В настоящее время не вызывает сомнений значимая роль наследственных факторов в структуре причин ЗРП, в том числе генетических факторов матери. Для расчета индивидуального риска в первом триместре беременности используется программа «ASTRAIA». Путем исследования показателей пульсационного индекса маточных артерий, уровня PAPP-A в сыворотке крови в совокупности с оценкой акушерско-гинекологического анамнеза женщины, программа позволяет заподозрить высокий риск ЗРП в данную беременность. Однако этот подход не позволяет достаточно эффективно выявить риск патологии. Таким образом, возникает необходимость поиска новых методов и возможных маркеров осложненного течения беременности.

Цель исследования. Провести анализ ассоциации полиморфных маркеров (tagSNP) генов *GLIS1* и *TFAP2A*, кодирующих ключевые регуляторы экспрессии плацентарных генов, связанных с осложненным течением беременности и вариабельностью диагностических показателей программы ASTRAIA.

Материалы и методы. Суммарный объем выборки составил 437 человек, которые согласно течению и исходам беременности были разделены на группу беременных с ЗРП (N=84 чел.) и контрольную группу с физиологическим течением беременности (N=353 чел.). Клиническое обследование беременных проводилось на базе ОГАУЗ «Родильный дом №4» и ОГАУЗ «ОПЦ им. И.Д. Евтушенко» г. Томска. В программе «ASTRAIA» каждой беременной был выполнен расчет риска развития осложнений. Выделение ДНК осуществлялось фенол-хлороформной экстракцией. Идентификация ключевых молекул мастер-регуляторов реализовывалась на платформе «GeneXplain». Генотипирование проводили методом MALDI-TOF масс-спектрометрии на платформе «Sequenom MassARRAY4». Для оценки ассоциаций tagSNP с развитием ЗРП использовался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, а также был рассчитан показатель отношения шансов. Связь изучаемых полиморфных маркеров с клинико-

лабораторными показателями оценивалась с помощью Н-критерия Крускала-Уоллеса.

Результаты. Изучены 13 tagSNP двух генов мастер-регуляторов: rs12723911, rs2141079, rs2986655, rs1879733, rs1880861, rs7519965, rs12405835, rs7542387 гена *GLIS1*; rs3734391, rs303055, rs303050, rs1675414, rs17635655 гена *TFAP2A*. Из них 5 полиморфных маркеров показали статистически значимую ассоциацию с показателями из программы ASTRAIA. Маркер rs1880861 гена *GLIS1* ассоциирован как с риском развития ЗПП ($H=4.023$, $p=0.045$), так и со сроком родоразрешения ($H=6.401$, $p=0.041$), а аллельный вариант rs7542387 этого же гена связан только с риском возникновения ЗПП ($H=7.153$, $p=0.028$). Известно, что продукт гена *GLIS1* является транскрипционным фактором, принимающим участие в процессах перепрограммирования и генерации индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Однако, недавно была продемонстрирована ключевая роль данного протеина, индуцированного гипоксией, в регуляции экспрессии генов, связанных с миграцией клеток и способностью к инвазии, что является возможным объяснением наблюдаемой ассоциации гена *GLIS1* в патогенезе ЗПП.

Полиморфный маркер rs303055 гена *TFAP2A* ассоциирован с ЧСС плода ($H=6.033$, $p=0.049$) и КТР ($H=7.874$, $p=0.020$), а аллельный вариант rs17635655 этого же гена имеет статистически значимую связь с длиной шейки матки ($H=8.650$, $p=0.013$) и риском преждевременных родов ($H=8.441$, $p=0.015$). Для rs1675414 гена *TFAP2A* показана ассоциация сразу со всеми 4 параметрами, указанными выше: ЧСС плода ($H=7.439$, $p=0.024$), КТР ($H=7.314$, $p=0.026$), длиной шейки матки ($H=7.224$, $p=0.027$) и риском преждевременных родов ($H=8.306$, $p=0.016$). Показано, что транскрипционный фактор *TFAP2A* действует как репрессор циркулирующей формы трансмембранного клеточного рецептора sFlt1, являющегося одним из предиктивных маркеров ПЭ, и играет необходимую роль в децидуализации, возможно, посредством взаимодействия с другим фактором, который aberrантно экспрессируется в децидуальных стромальных клетках у пациенток с гестационными осложнениями.

Заключение. Выявлена ассоциация с риском развития ЗПП полиморфных маркеров rs1880861 и rs7542387 гена *GLIS1*. Выявлена связь rs1675414 гена *TFAP2A* с 4 диагностическими показателями программы ASTRAIA: ЧСС плода, КТР, длиной шейки матки и риском преждевременных родов. Таким образом, выявленные новые генетические маркеры риска развития осложненного течения беременности могут выступать в качестве дополнительных предиктивных маркеров риска возникновения задержки роста плода и

преждевременных родов наряду с используемыми в клинической практике диагностическими критериями программы ASTRAIA.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 18-44-700007.

Анализ эффективности нуклеопептидных комплексов в коррекции сплайсинга транскрипта SMN2 на клеточной модели спинальной мышечной атрофии

Ильина А.В.^{1,2}, Маретина М.А.¹

¹*Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург*

²*Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург*

Актуальность проблемы. Спинальная мышечная атрофия (СМА) – заболевание, поражающее двигательные нейроны спинного мозга, вследствие чего развивается атрофия мышц. Частота встречаемости 1 на 8000-10000 новорожденных. Генетической основой развития является мутация в гомозиготном состоянии гена *SMN1*. У данного гена есть паралог – ген *SMN2*. Критическим отличием гена *SMN2* от *SMN1* является точковая мутация в 7 экзоне, приводящая к нарушению сплайсинга, вследствие чего лишь в 10% случаев производится функционально активный белок. Одним из перспективных направлений терапии СМА является воздействие на регуляторные последовательности сплайсинга гена *SMN2* антисмысловыми олигонуклеотидами (АСО).

Цель исследования: анализ эффективности терапевтических антисмысловых LNA-олигонуклеотидов (АСО-LNA) при коррекции сплайсинга гена *SMN2* на клеточной модели СМА.

Материалы и методы. В качестве модели использовали культуру фибробластов, полученную от пациента со СМА II типа. Исследовали свойства комплексов АСО-LNA (ASOIV; ASOVII; F8; 3UP8) и пептидного носителя RGD1-R6, содержащего лиганд к $\alpha\beta3$ -интегрину. В работе использовались следующие методы: трансфекция фибробластов, выделения тотальной РНК из клеток, полуколичественная ПЦР с обратной транскрипцией и дальнейшим разделением продуктов путем ПААГ-электрофореза. Эффективность разработанных АСО-LNA сравнивали с разработанными ранее АСО с метильной модификацией. Полученные после графической обработки в программе ImageJ результаты статистически обрабатывались с использованием критерия Краскела-Уоллиса и поправкой Данна в программе GraphPad.

Результаты исследования. В ходе тестирования АСО-LNA в концентрации 200 нМ и 400 нМ установлено, что все АСО-LNA являются

нетоксичными для клеток. Также мы показали, что АСО с модификацией LNA способны проявлять терапевтический эффект в повышении доли полноразмерных транскриптов гена *SMN2*. Нами была выявлена терапевтическая активность АСО F8 с модификацией LNA, в то время как у данного АСО с метильной модификацией такого эффекта не наблюдалось

Заключение. На основе проведенного анализа мы установили наличие у АСО-LNA терапевтического эффекта, выражающегося в повышении доли полноразмерных транскриптов *SMN2*, вследствие чего можно рассматривать данные АСО как возможных кандидатов для разработки стратегии лечения СМА.

Работа выполнена в рамках проекта №075–15–2021-1058 «Мультицентровая исследовательская биоресурсная коллекция – Репродуктивное здоровье человека».

Беременность у пациентки с синдромом Свайера и гестационным сахарным диабетом

Калсеидова К.Ш., Гарина А.О.

Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, г. Москва

Актуальность. Синдром Свайера, также известный как чистая или полная дисгенезия гонад, является редким врожденным состоянием, при котором больные при мужском кариотипе 46XY фенотипически являются женщинами, имеют сохранные мюллеровы структуры (матку, фаллопиевы трубы и влагалище). По различным оценкам, частота заболеваемости в популяции составляет 1:30000 – 1:80000 человек.

Цель исследования: описание достижения беременности в программе ЭКО с донорским материалом, течения беременности, осложнившееся гестационным сахарным диабетом, абдоминальных родов и полноценной лактацией с переходом на менопаузальную гормональную терапию после завершения лактации у пациентки 44 лет с синдромом Свайера в ГБУЗ МО МОНИАГ.

Материалы и методы. Для представления клинического случая, нами были проанализированы амбулаторные и стационарные карты пациентки с момента выявления синдрома Свайера в детстве до достижения пациенткой 46 лет, перехода на менопаузальную гормональную терапию после собственной беременности и родов.

Результаты исследования. Пациентка впервые обратилась к гинекологу в связи с первичной аменореей в возрасте 16 лет. В ходе

объективного осмотра, ультразвукового и гормонального исследования, установлен диагноз дисгенезии гонад «чистая форма», синдром Свайера. В возрасте 17 лет пациентке была выполнена лапароскопия, обнаружены гипоплазия матки и рудиментарные маточные трубы, в ходе операции гонады с обеих сторон удалены. Назначена заместительная гормональная терапия. В возрасте 27 лет у пациентки произошел оскольчатый перелом лучевой кости в типичном месте – проведено хирургическое лечение, терапия бисфосфонатами. В ходе измерения минеральной плотности костной ткани отмечена остеопения.

Учитывая желание пациентки реализовать репродуктивную функцию, по причине социального фактора бесплодия, пациентке была выполнена программа ЭКО-крио с переносом в полость матки под ультразвуковым контролем размороженного донорского эмбриона. До подготовки к переносу эмбриона пациентке проведена подготовка эндометрия заместительной гормональной терапией в течение 3 месяцев. С первой попытки наступила одноплодная беременность. После наступления беременности отмечался рост матки согласно срокам беременности. При проведении глюкозотолерантного теста в сроке 26 недель первое изменение уровня глюкозы оказалось выше нормы – 5,6 ммоль/л, выставлен диагноз гестационный сахарный диабет.

В сроке 38-39 недель беременности было произведено абдоминальное родоразрешение. Без затруднений был извлечен живой доношенный мальчик массой 3420г, ростом 49 см, без видимых пороков развития с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов. Ход операции типичен. На 5 сутки после родоразрешения пациентка была выписана домой, в течение 8 месяцев проводила самостоятельное грудное вскармливание ребенка. При контрольном глюкозотолерантном тесте и измерении минеральной плотности костной ткани отклонений от нормы выявлено не было.

Заключение. Данные о наступлении беременности у женщин с кариотипом 46ХУ до настоящего времени остаются единичными и рассматриваются как уникальные клинические случаи. Необходим тщательный, мультидисциплинарный подход к ведению и лечению пациенток с синдромом Свайера. Благодаря слаженной работе специалистов, внедрению программ ЭКО, пациентки, которые генетически не могут реализовать свою репродуктивную функцию, имеют шанс на счастливое материнство.

Изучение эффективности электростатически стабилизированных пептидных носителей для доставки ДНК в мышечные клетки Крылова Н.В.^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

Актуальность проблемы. С помощью генной терапии можно компенсировать различные патологические состояния путем введения в клетку ДНК, РНК и их производных. На сегодняшний день поиск способов осуществления доставки генетических конструкций в мышечные ткани остается актуальным, так как мышцы считаются одной из наиболее труднотрансфецируемых тканей *in vivo*. На сегодняшний день для трансфекции мышц широко используются вирусные векторы. Однако они имеют ряд недостатков, к которым относится иммуногенность, риск случайной интеграции в геном, сложности в приготовлении и высокая стоимость препаратов на их основе.

Особый интерес вызывают пептидные носители, так как они лишены вышеперечисленных недостатков, а в их структуре можно легко объединить модули, позволяющие преодолевать барьеры транспорта нуклеиновых кислот. Пептидные носители являются биodeградируемыми и способны образовывать гомогенные комплексы с нуклеиновыми кислотами. Ранее было продемонстрировано, что добавление экранирующего покрытия к катионным носителям предотвращает их взаимодействие с белками плазмы крови, в результате чего становится возможным их использование *in vivo*.

Цель исследования: изучение трансфекционных свойств пептидных носителей на основе катионных и анионных пептидов, модифицированных лигандом для направленной доставки ДНК-конструкций в мышечные клетки.

Материал и методы. В качестве моделей использовали миобласты C2C12, а также мышей mdx, являющиеся моделью миодистрофии Дюшенна. Были разработаны аргинин- и глутамин-богатые пептидные носители, поликонденсированные за счет остатков цистеина. Для осуществления направленной доставки в мышечную ткань в состав анионного покрытия был включен лиганд ASSLNIA (Samoylova, Smith, 1999). Для изучения эффективности трансфекции миобластов использовали плазмиды с репортерными генами *lacZ* и *GFP*. Анализ токсических и ДНК-связывающих свойств носителей проводили с использованием красителей Alamar Blue и EtBr соответственно. В экспериментах *in vivo* комплексы доставляли путем инъекции в бедренную мышцу (*m.quadriceps femoris*), после чего с помощью ПЦР-ПААГ выявляли

наличие гена *lacZ* в инъекционной ткани. Экспрессию гена *GFP* выявляли с использованием флуоресцентной микроскопии на криостатных срезах мышц.

Результаты исследования. Было показано, что использованные носители эффективно компактизуют нуклеиновых кислоты, а добавление экранирующего покрытия позволяет снизить релаксацию комплексов и выход ДНК из них в присутствии декстран сульфата. При включении лиганда ASSLNIA в 100% комплексов ДНК/носитель через 24 часа после добавления декстран сульфата наблюдается ухудшение пакующих свойств носителя. Однако включение последовательности ASSLNIA в молярном соотношении 10 mol% и 50 mol% позволяет получить сопоставимые по эффективности комплексы. На клетках C2C12 показано, что разработанные носители не являются токсичными. Носители показали себя эффективными в доставке плазмидной ДНК в миоциты C2C12, а также в бедренную мышцу мышей mdx.

Заключение. Добавление анионного экранирующего покрытия приводит к увеличению стабильности комплексов. Результаты, полученные в ходе выполнения данной работы, могут быть взяты за основу при создании генотерапевтических препаратов для лечения наследственных нейромышечных заболеваний.

Влияние уровня вазоактивных пептидов у беременных, перенесших SARS-CoV-2

Куклис Ю.Ч.^{1,2}, Медяникова И.В.¹

¹Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск

²Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва

Актуальность. Коронавирусная инфекция 2019 года или COVID-19 – это новое инфекционное заболевание, впервые идентифицированное как пневмония неизвестной этиологии в городе Ухань в декабре 2019 г. В связи со стремительным распространением вируса по всему миру, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 30 января 2020 г. объявила COVID-19 шестой чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. Коронавирус официально переименовали в тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2) Международным комитетом по таксономии вирусов. Клинические проявления варьируют от бессимптомного течения до тяжелой острой дыхательной недостаточности и полиорганной дисфункции, включающей в себя сердечно-

сосудистые осложнения, почечную недостаточность, желудочно-кишечные симптомы, гематологические симптомы, неврологические проявления.

Цель исследования: определение зависимости уровня вазоактивных пептидов, в частности эндотелина I, у беременных со степенью выраженности осложнений течения SARS-CoV-2.

Материалы и методы исследования. Лабораторные исследования: определение РНК SARS-CoV2 в отделяемом рото- и носоглотки, молоке, пуповинной крови, ткани плаценты методом ПЦР; количественное определение человеческого эндотелина I в образцах супернатантной плазмы методом иммуноферментного анализа (набор Quantikine ELISA Endothelin-1 Immunoassay). Инструментальные исследования: УЗИ с доплерометрией плода проводится по общепринятой методике; компьютерная томография, компьютерная томография с контрастированием, УЗИ легких, плевральных полостей, ЭхоКГ, дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей; морфологическая оценка последа.

Результаты исследования. На данном этапе нами было обследовано 96 пациенток, перенесших SARS-CoV-2 различной степени тяжести. Контрольную группу составили 100 пациенток, не заболевших SARS-CoV-2 и не имеющих признаков ОРВИ.

Тяжесть течения: легкая – 18 пациенток (18,7 %), средняя – 56 пациенток (58,3%), тяжелое течение – 22 пациентки (22,9 %). Нормальный уровень эндотелина I преобладает у пациенток с легкой и средней степенью течения (64 пациентки). У 91 % пациенток с тяжелым течением заболевания уровень эндотелина I был выше нормальных значений (32 пациентки со средней и тяжелой степенью течения SARS-CoV-2).

У пациенток контрольной группы уровень эндотелина I был на уровне 0,14-1,02 пмоль/л. В то же время, при рассмотрении контрольной группы пациенток, уровень эндотелина I оставался практически неизменным, в зависимости от наличия факторов риска.

Пороговое значение показателя эндотелина I в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 11,100. Повышение прогнозировалось при условии наличия дополнительных факторов риска, осложняющих течение SARS-CoV-2, таких как: повышенный индекс массы тела, наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии. Чувствительность и специфичность модели составили 81,4% и 86,6%, соответственно.

При проведении инструментальных и морфологических методов исследования подтверждалось наличие тромбозов различной локализации. Одна пациентка скончалась от тромбоэмболии легочной артерии.

В то же время, при рассмотрении контрольной группы пациенток, уровень эндотелина I оставался практически неизменным, в зависимости от наличия факторов риска.

Заключение. Повышенный уровень циркулирующего эндотелина I может служить как ценный биомаркер и прогностический инструмент для выявления пациенток, перенесших SARS-CoV-2 с наибольшим риском развития сосудистых осложнений.

Работа выполнена в рамках диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Тема работы «Усовершенствование тактики ведения беременных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19».

Анатомически и клинически узкий таз в современном акушерстве **Миненок В.А.**

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

Актуальность проблемы. Ведение родов при анатомически и клинически узком тазе остается одним из сложнейших вопросов в акушерстве. На сегодняшний день нет метода, который позволил бы точно заранее прогнозировать несоответствие головки плода и таза матери. Без своевременного выбора оптимальной тактики родоразрешения и принятия решения о необходимости проведения кесарева сечения затрудненные роды могут привести к травмам матери и плода из-за тазово-головной диспропорции.

Цель исследования – проанализировать причины развития анатомически и клинически узкого таза в современном акушерстве.

Материалы и методы. Было проанализировано 146 историй родов первородящих женщин в возрасте от 20 до 36 лет. Средний возраст участниц исследования составил $29,8 \pm 1,1$ лет. Пациенткам проведена наружная пельвиометрия тазомером Мартина, для оценки типа телосложения рассчитан индекс Пинье (ИП) (ИП менее 10 – гиперстеник; ИП=10-29 – нормостеник; ИП более 30 – астеник), проанализирован выбор метода родоразрешения в зависимости от акушерской ситуации в процессе родов. Оценка степени гирсутизма проводилась по шкале Ферримана-Голлвея (Ferriman DM, Gallwey JD., 1961), стандартный показатель гирсутизма для высокофертильных женщин средней полосы России $4,5 \pm 0,1$.

Первую группу составили 24 женщины (16%) с анатомически узким тазом, 2 группу – 39 рожениц (27%) с нормальными размерами таза, у которых сформировался клинически узкий таз в процессе родов, 3 группу (контрольную) составили 83 пациентки (57%) с нормальными размерами таза,

родившие самостоятельно, через естественные родовые пути без осложнений со стороны матери и плода.

Результаты исследования. Наиболее часто встречающейся формой анатомически узкого таза был поперечносуженный таз. Данная форма таза встречалась у 16 участниц исследования 1 группы (73%). Поперечносуженный таз характерен для женщин с признаками вирилизации. Гирсутное число составило $8,8 \pm 0,2$. У 5 женщин (23%) был выявлен общеравномерносуженный таз I степени, у 1 женщины (4%) – простой плоский таз I степени.

У 5 пациенток (23%) с анатомически узким тазом I степени Индекс Пинье составил $32,2 \pm 1,3$, что говорит в пользу астенического типа телосложения; все остальные роженицы 1 группы (17 чел., 77%) были с нормостеническим типом телосложения, Индекс Пинье – $21,2 \pm 2,3$. Таким образом, анатомически узкий таз может являться вариантом конституциональной нормы.

Путем плановой операции кесарева сечения были родоразрешены 14 женщин с анатомически узким (64%). Показанием к кесареву сечению у 12 рожениц 1 группы (86%) послужило наличие анатомического сужения таза I степени и крупного плода (масса плода составила $4250,2 \pm 46,5$ г); у 2 женщин 1 группы (14%) – тазовое предлежание с массой плода свыше 3600 г. У остальных рожениц с анатомическим сужением таза I степени (6 чел., 35%) роды произошли через естественные родовые пути (масса плода – $3176,5 \pm 86,2$ г) при клиническом соответствии между головкой плода и тазом матери. Ни одной родильнице с анатомически узким тазом до беременности не была проведена рентгенопельвиометрия, что позволило бы прогнозировать клиническое несоответствие головки плода и таза матери в родах. Поэтому женщинам с анатомически узким тазом для прогнозирования выбора тактики родоразрешения при последующих родах может быть рекомендована послеродовая пельвиометрия по одной из существующих методик (КТ, МРТ, рентгенопельвиометрия).

Причинами формирования клинически узкого таза при нормальных размерах таза (2 группа) послужили крупные размеры плода (15 чел. 38%), масса плода – $4420 \pm 796,4$ г; слабость родовой деятельности (21 чел., 54%); передний асинклитизм (2 чел., 5%) и задний асинклитизм (1 чел., 3%). Женщины 2 группы были родоразрешены путем экстренной операции кесарева сечения. В процессе родов своевременно была определена тазово-головная диспропорция. Были рождены живые, доношенные дети в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов.

Заключение. В большинстве случаев анатомическое сужение таза I степени в сочетании с крупными размерами плода является показанием к проведению плановой операции кесарева сечения. В настоящее время

распространенной формой анатомически узкого таза является поперечносуженный таз, встречающийся у женщин с признаками гиперандрогении. Анатомически узкий таз может являться вариантом конституциональной нормы.

Наиболее распространенные причины клинически узкого таза – слабость родовой деятельности, крупные размеры плода, асинклитические вставления головки. Раннее выявление несоответствия между тазом матери и головкой плода позволяет своевременно изменить план ведения родов и родоразрешить женщину путем операции кесарева сечения. Женщинам с анатомически узким тазом для прогнозирования выбора тактики родоразрешения при последующих родах рекомендована послеродовая рентгенопельвиометрия одним из существующих методов.

Влияние пренатальной гипергомоцистеинемии на нейротрофические факторы мозга плода и плаценты

Михель А.В.¹, Щербицкая А.Д.^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург

²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

Актуальность проблемы. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) – патологическое состояние организма, при котором наблюдается накопление L-гомоцистеина в крови (>15 мкмоль/л). ГГЦ матери является фактором риска, связанным с плацентарными осложнениями, включая преэклампсию, отслойку плаценты, нарушение инвазии трофобласта. Показано, что высокий уровень гомоцистеина (ГЦ) во время беременности может привести к таким патологиям развития ЦНС плода, как дефект нервной трубки, незаращение костномозгового канала. Кроме того, потомство, перенесшее пренатальную ГГЦ, характеризуется появлением различных когнитивных дисфункций (нарушение кратковременной и долговременной памяти). Нейротрофические факторы, такие как нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и фактор роста нервов (NGF), участвуют в регуляции дифференцировки, пролиферации, выживания и росте как нервных клеток ЦНС, так и трофобласта плаценты. Любые изменения в синтезе нейротрофинов могут привести к нарушению регуляции развития нервной системы плода, плаценты, являющейся важным аспектом в системе «мать-плод», а также способствовать усилению апоптотических процессов.

Цель исследования. Изучить влияние материнской ГГЦ на экспрессию и содержание BDNF и NGF, а также уровень каспазы-3 и каспазы-8 в материнской (МЧП) и плодной (ПЧП) частях плаценты и мозге плодов крыс 14-го (E14) и 20-го (E20) дня развития.

Материалы и методы. Половозрелым самкам крыс линии Wistar с 4-го дня беременности и до родоразрешения перорально вводили раствор метионина (группа ГГЦ). Контрольной группе животных вводили воду. Плацента и мозг плодов были извлечены на E14 и E20. Исследование содержания BDNF, NGF, каспазы-3 и каспазы-8 в мозге и плаценте плода были проведены с помощью Вестерн-блота. Уровень экспрессии нейротрофинов в мозге и плаценте оценивали с использованием ПЦР в реальном времени.

Результаты исследования. Нами показано, что пренатальная ГГЦ влияет на содержание в мозге плодов нейротрофического фактора BDNF: наблюдается повышение уровня формы предшественника (proBDNF) с молекулярной массой 29 кДа на E14 и E20, при достоверном снижении зрелой формы (mBDNF; 14 кДа) на E14. Данный процесс сопровождается повышением экспрессии гена *bdnf* на E20 в группе с ГГЦ матери. Изменений в содержании proNGF (31 кДа) и экспрессии *ngf* в мозге плодов контрольной и подопытной группы обнаружено не было. В ПЧП и МЧП на E20 наблюдалась повышение содержания proBDNF при неизменном уровне mBDNF. Вместе с этим, в плаценте плодов крыс, перенесших пренатальную ГГЦ, на данном сроке отмечено увеличение содержания proNGF и изменение экспрессии гена *ngf* в ПЧП. Статистически значимых отличий в экспрессии *bdnf* в плаценте выявлено не было. Однако наблюдалось повышение содержания прокаспазы-8 в ПЧП и ее снижение в мозге плодов E20, а также увеличение уровня фрагмента p17 каспазы-3 в МЧП.

Заключение. Пренатальная ГГЦ оказывает негативное влияние на развивающийся плод за счет изменения экспрессии и смещения баланса между содержанием различных форм нейротрофических факторов как в мозге, так и плаценте в сторону образования формы предшественника. Подобные изменения способствуют активации апоптотических процессов, что подтверждается изменением в содержании эффекторной каспазы-3 и инициаторной каспазы-8 в ПЧП, МЧП и мозге плодов.

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ (20-015-00388) и Госзадания (1021062812133-0-3.2.2 и 075-00408-21-00).

Анализ полиморфизма гена рецептора окситоцина (missense вариант rs4686302, C>T) у пациенток с аденомиозом

Нетреба Е.А., Беганова А.К.

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

Актуальность. Аденомиоз является распространенным гинекологическим заболеванием, которое характеризуется наличием в миометрии ткани, по гистологическому строению подобной эндометрию, окруженной гипертрофическим и гиперпластическим миометрием (Hodler et al., 2018). Система окситоцин (ОХТ)-рецептор окситоцина (ОХТR) влияет на широкий спектр физиологических, поведенческих и эмоциональных процессов у людей. Активированный ОХТR увеличивает частоту и силу сокращений матки за счет повышения чувствительности миоцитов к кальцию (Blanks et al., 2007). Имеются данные о том, что амплитуда сокращения и уровни экспрессии окситоциновых рецепторов были значительно выше при аденомиозе, чем в группе контроля, а показатели визуальной аналоговой шкалы дисменореи положительно коррелировали с амплитудой сокращения и уровнем экспрессии ОХТR (Guo et al., 2013; Jiang, Cheng, 2016).

Однако в настоящее время причины аномальной сократительной активности матки при аденомиозе неизвестны. Имеются ограниченные данные о полиморфных вариантах гена рецептора окситоцина и их связь с преждевременными родами, а также о роли гена ОХТR в сократимости миометрия. Füeg F. и соавт. исследовали влияние различных вариантов однонуклеотидной последовательности гена ОХТR на индуцированную окситоцином сократимость миометрия *in vitro*. Согласно полученным данным, пациентки с вариантными аллелями rs237888 и rs4686302 могут быть более чувствительны к стимуляции окситоцином (Füeg et al., 2019).

Цель исследования: изучить полиморфизм гена рецептора окситоцина (ОХТR), missense вариант (rs4686302) C > T.

Материалы и методы. Были получены образцы ДНК от пациенток с аденомиозом (n=50), средний возраст которых составил 31,1±4,3 года, и пациенток группы контроля (n=42), средний возраст 29,9±3,8 года. Проведено исследование полиморфизма гена ОХТR (rs4686302). Статистическая обработка данных производилась в программе Japovi версии 1.2.27 с помощью критерия хи-квадрат. Результаты анализа полиморфного варианта гена ОХТR (rs4686302) были дополнительно проанализированы с использованием общедоступной информации из базы данных 1000 Genomes Project (1000GP), которая

предоставляет сведения о генетических вариантах, присутствующих в геномах здоровых людей из разных этнических групп.

Результаты исследования: У пациенток с аденомиозом генотип G/A был выявлен в 48%, а генотип A/A – в 10%, что статистически значимо отличается от полученных значений у пациенток контрольной группы по критерию χ^2 ($p=0,004$): генотип G/A был обнаружен у 26,2 % женщин, а генотип A/A не был выявлен ни у одной пациентки.

Частота встречаемости минорного аллеля A у пациенток с аденомиозом составила 34 %, что достоверно выше ($p=0,001$), чем в группе контроля – 13,1%.

Согласно данным 1000 Genomes Project (1000GP), в популяции минорный аллель A встречается в 11-15%, что соответствует данным, полученным у пациенток группы контроля и значимо ниже, чем у пациенток с аденомиозом.

Заключение. Результаты анализа полиморфного варианта гена *OXTR* (*rs4686302*) показали, что частота встречаемости минорного аллеля A у пациенток с аденомиозом была достоверно выше, чем в группе контроля, а также в популяции по данным программы 1000 Genomes Project, что может быть ассоциировано с аномальной сократимостью миометрии при аденомиозе. Вероятно, женщины с данным полиморфным вариантом могут быть перспективной группой для лечения блокаторами окситоциновых рецепторов, однако необходимо дальнейшее изучение полиморфизма гена рецептора окситоцина (*OXTR*).

Значение венозного протока плода в прогнозировании возникновения задержки роста плода

Орехова М.В., Иванова О.Ю.

Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск

Актуальность. Нарушение функционирования плаценты на ранних сроках гестации приводит к развитию тяжелых плацентазависимых осложнений, которые определяет высокую перинатальную и материнскую заболеваемость. Частота возникновения задержки роста плода варьирует от 4% до 20% и не имеет тенденции к снижению. ЗРП может привести к целому спектру перинатальных осложнений, включая внутриутробную гибель плода, асфиксию, аспирацию околоплодных вод, содержащих меконий, нарушение двигательных и когнитивных функций в первой год жизни новорожденного. Шкалы прогнозирования ЗРП подразумевают подсчет факторов риска, изучение особенностей анамнеза (наличия заболеваний нарушающих эндотелий сосудов), исследование плодово-плацентарного кровотока с

определением среднего значения P_i МА, гормональной функции хориона с дальнейшим формированием групп риска среди беременных женщин. Несмотря на существующие способы прогнозирования ЗРП, роль ВПП недостаточно освещена.

Цель: исследование гемодинамики в венозном протоке плода при беременности осложненной задержкой роста плода.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 64 историй беременности и родов пациенток, проходивших лечение на базе ОБУЗ "Областной перинатальный центр" г. Курск за 2020 год с изучением особенностей семейного, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, особенностей течения беременности и родов, оценкой гормональной функции хориона, морфологического исследование последа, Критерием не включения было обнаружение врожденных пороков развития плода.

Результаты исследования. Основную группу составили 32 пациентки, беременность которых осложнилась задержкой роста плода, 32 пациентки составили контрольную группу, беременность которых протекала без осложнений и закончилась рождением живого и доношенного плода. Пациентки основной группы были преимущественно репродуктивного возраста (24 (81,4%)), в раннем репродуктивном периоде было 3 пациентки (9,3%), позднем – 3 пациентки (9,3%). Из обследованных основной группы первобеременными, первородящими были 10 женщин (31,2%); повторнобеременными повторнородящими – 14 (43,8%); повторнобеременными первородящими – 8 (25%). Исследование акушерско-гинекологического анамнеза показало, что наиболее часто встречались воспалительные заболевания нижних отделов репродуктивного тракта: вагиниты 37,5% (12 пациенток); выкидыши и аборт в анамнезе отмечены у 37,5% (12 пациенток), у 18,7% пациенток была диагностирована миома матки, указания на наличия хронического эндометрита были у 12,5% пациенток. В структуре соматической патологии у пациенток основной группы преобладали заболевания МВС (46,8%), ССС (40,6%), НЖО 1 степени (28,1%). В динамике беременности отмечались явления отслойки хориона или плаценты были у каждой 10-ой пациентки (12,5%); анемия была у каждой третьей (34%) пациентки, у 17 (53,1%) пациенток манифестировала преэклампсия. Преждевременные роды были у 18,7% пациенток. Подавляющее большинство пациенток (70%) были родоразрешены путем КС по показаниям со стороны плода. Дети, рожденные от матерей, беременность которых осложнилась ЗРП, имели признаки гипоксии средней степени тяжести (оценка по шкале Апгар составила $6 \pm 0,3$ балла на первой и $7 \pm 0,5$ баллов на пятой минуте). Средний вес новорожденных составил 2448 ± 200 гр., средний рост составил 47 ± 5 см, МРК

составил $51,3 \pm 2,1$. При морфологическом исследовании плацент выявлено, что преобладали признаки воспаления, из них виллузит в 15,6%; серозный внеплацентарный амнионит в 21,8%, везикуллит в 12,5%. Средний показатель ХГЧ в основной группе составил 0,8493 МоМ (0,736-0,896 МоМ), PAPP – 0,8604 МоМ (0,734-1,927 МоМ). Исследование кровотока в ВПП показало: на сроках 11-13,6 недель пульсационный индекс составил 1,915 (1,860-1,960), к сроку 18-21 неделя отмечалось достоверное снижение показателей 1,851 (1,760-1,950), что соответствует периоду второй волны инвазии трофобласта, с дальнейшим достоверным увеличением до показателей выше исходных к 30-34 неделе беременности 1,939 (1,910-1,990).

Заключение. При беременности, осложненной ЗРП, на сроке 11-13,6 недель мы выявили прогрессирующее повышение значений PI венозного протока, что свидетельствует о затруднении притока крови в межворсинчатое пространство и, соответственно, нарушении оттока из МВП к эмбриону и плоду как следствие нарушений процессов инвазии трофобласта. К сроку 18-21 неделя мы выявили парадоксально низкие показатели PI вен с дальнейшим подъемом до максимально высоких значений к сроку 30-34 недели. По всей видимости данный феномен связан с формирующейся при ЗРП к 18-21 неделе гиповолемией плода, связанной с нарушениями инвазии трофобласта как в эндо-, так и в миометральные отделы спиральных артерий. Недостаточное кровоснабжение и гиповолемия плода проявляется более высокой частотой задержки роста плода, более низкой оценкой по шкале Апгар и значениями массо-ростового коэффициента при развитии ЗРП. Таким образом, изучение кровотока в венозном протоке плода в динамике первой половины беременности может использоваться для прогнозирования развития ЗРП.

Показатели PlGF и sFlt-1 при задержке роста плода

Осипов Р.С., Матвеев М.О.

Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, г. Москва

Актуальность. одной из важнейших причин перинатальной смертности и досрочного родоразрешения является задержка роста плода. Беременность, осложненная задержкой роста плода, часто осложняется преэклампсией. На сегодняшний день патогенез преэклампсии до конца не изучен, но, возможно, преэклампсия и задержка роста плода могут иметь единый генез, так как имеют общие клинические и патологические признаки. В развитии нормальной беременности важную роль играют циркулирующие про- и антионгеогенные факторы (sFlt, PlGF), вырабатываемые плацентой. В патогенезе преэклампсии

ключевую роль играет дисбаланс между sFlt-1 и PlGF, однако роль этих факторов при задержке роста плода изучена недостаточно.

Цель исследования: изучить диагностические и прогностические критерии маркеров sFlt-1, PlGF, соотношение sFlt-1/PlGF в разные сроки беременности при задержке роста плода. Определить взаимосвязь sFlt-1 и PlGF при задержке роста плода и преждевременными родами.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, в рамках которого были обследованы в динамике на протяжении беременности 28 пациенток в сроке гестации от 25 до 40 недель (основная группа), которые родили детей с массой \leq 3-го перцентиля для данного гестационного возраста по шкале Fenton. Группу сравнения составили 402 беременные без плацентарно-ассоциированных осложнений. Во время беременности в обеих группах были исследованы концентрации проангиогенного (PlGF) и антиангиогенного (sFlt-1) факторов, которые определялись в сыворотке крови беременных с помощью электрохемилюминесцентных диагностических тестов Elecsys PlGF и Elecsys sFlt-1 компании Roche. В основной группе проведено 67 исследований, в группе сравнения – 591 исследование. Из исследования исключались беременные с гемолитической болезнью плода, многоплодной беременностью, беременные с досрочным родоразрешением, не связанным с преэклампсией или фетоплацентарной недостаточностью. Использован непараметрический критерий – критерий Манна-Уитни, далее данные представлены в виде медианы и квартильного интервала.

Результаты исследования. По результатам обследования группы сравнения была разработана перцентильная шкала значений для sFlt-1 и PlGF в различные сроки гестации.

В основной группе преэклампсия имела место у 9 пациенток (32%), из них у 7-и тяжелая, а у 2-х умеренная, в остальных случаях симптомов преэклампсии не отмечалось. Преждевременные роды произошли у 12 пациенток (48%). Для беременных основной группы были определены перцентильные значения sFlt-1 и PlGF по разработанной шкале с учетом гестационного срока.

Обнаружено, что перцентильные значения PlGF в основной группе (с ЗРП) достоверно ниже, чем в группе сравнения (20 пс, 5-40 пс). Перцентильные значения sFlt-1 в основной группе превышали аналогичные показатели в группе сравнения (75 пс, 45-90 пс), статистически не достоверно ($p > 0,05$). Наиболее низкие перцентильные значения PlGF в основной группе имели место при преэклампсии (10 пс, 5-27,5 пс). Различия были статистически достоверны ($p = 0,02$). При сравнении перцентильных значений sFlt-1 в основной группе при наличии и отсутствии преэклампсии (80 пс, 55-95 пс; 75 пс; 33,7-90 пс соответственно), достоверных отличий не выявлено. В основной группе у

беременных при преждевременных родах PlGF был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у тех, у кого роды были в срок. В то же время, sFlt-1 в основной группе у беременных при преждевременных родах не отличался от пациенток со срочными родами ($p > 0,05$).

Отмечается взаимосвязь между уровнем PlGF и sFlt-1 при ЗРП. Однако достоверно снижается при задержке роста плода только PlGF, причем начиная с ранних сроков гестации (до 25 недель беременности). Достоверных отличий уровня sFlt-1 не получено. Что ставит под сомнения использование соотношения sFlt-1/PlGF для прогнозирования задержки роста плода. Наличие преэклампсии при ЗРП сопровождается достоверно более значительным снижением PlGF, в то же время sFlt-1 у этих женщин не отличался. Достоверная взаимосвязь обнаружена между снижением PlGF и преждевременными родами, чего не наблюдается при sFlt-1 и преждевременных родах.

Заключение. Для прогнозирования задержки роста плода целесообразно использовать PlGF, а не sFlt-1 и не соотношение sFlt-1/PlGF. Изолированное снижение PlGF ниже 25-ого перцентиля до 25 недель гестации позволяет прогнозировать в дальнейшем развитие задержки роста плода.

Работа выполнена в рамках НИР ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» и выполнения кандидатской диссертации.

Реализация спонтанных преждевременных родов у беременных с акушерским пессарием: факторы риска

Саргсян Г.С.

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург

Актуальность. Этиология преждевременных родов (ПР) многофакторная, включающая в себе как материнские, так и плодовые осложнения, на фоне действия функционально ослабленных вариантов множества генов, поэтому ПР рассматривают как большой акушерский синдром. Один из анатомических компонентов данного синдрома является короткая шейка матки и как профилактика ПР у данных пациенток применяется акушерский пессарий.

Цель исследования. Выявить факторы риска, приводящие к спонтанным преждевременным родам (СПР) у беременных, которым был установлен акушерский пессарий.

Материалы и методы. Проведено проспективное открытое рандомизированное когортное исследование, в которое вошли 189 женщины с

одноплодной беременностью с короткой шейкой матки (<25‰ по шкале Salomon LJ) и угрозой прерывания беременности во II и III триместрах беременности, которым был установлен акушерский пессарий dr Arabin. Было проанализировано 183 параметра и определены основные факторы риска, приводящие к СПР на основании исходов беременностей.

Результаты исследования. В зависимости от исходов беременности все пациентки были разделены на 2 группы: в I группу входили 167 женщин с срочными родами (СР), II группу составили 19 беременные с СПР. Основными факторами риска реализации СПР при одноплодной беременности по мере убывания явились: по шкале Бишоп ≥ 7 баллов ($p=0,00032$, ОШ=12,38 95% ДИ [3,50-43,87]), по модифицированной шкале Штейнберга ≥ 8 баллов ($p=0,00056$, ОШ=10,55 95% ДИ [3,09-36,03]), длина шейки матки ≤ 15 мм по трансвагинальной цервикометрии ($p<0,001$, ОШ=7,94 95% ДИ [2,83-22,26]), преждевременные роды в анамнезе ($p=0,00128$, ОШ=6,91 95% ДИ [2,32-20,56]), хроническая плацентарная недостаточность ($p=0,00307$, ОШ=5,06 95% ДИ [1,82-14,01]), аномалия развития полового аппарата ($p=0,07452$, ОШ=5,03 95% ДИ [1,15-22,06]), лечебные манипуляции на шейке матки в анамнезе ($p=0,07003$, ОШ=2,90 95% ДИ [1,05-8,00]).

В результате многофакторного анализа было показано, что частота СПР в 5 раз выше у беременных при наличии сразу трех факторов: длина шейки матки ≤ 15 мм, ≥ 8 баллов по модифицированной шкале Штейнберга и ≥ 7 баллов по шкале Бишоп (83,33% СПР по сравнению 16,67% СР, $p<0,05$ ОШ=59,29 95% ДИ [6,47-543,29]).

Заключение. Среди пациенток с короткой шейкой матки и акушерским пессарием определены группы высокого риска по реализации СПР.

Особенности спинальной анестезии во время операции кесарева сечения у рожениц с гестационным сахарным диабетом

Снежко В.Д.

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского МЗ РФ, г. Москва

Актуальность проблемы. Гестационный сахарный диабет (ГСД) увеличивает частоту кесарева сечения (КС) до 57,4%. Хронический высокий уровень глюкозы в крови может влиять на опиоидные рецепторы и на метаболизм нейромедиаторов. Беременные женщины с ГСД нуждаются в большем количестве анальгетиков и демонстрируют более высокое потребление опиоидов в ближайшем послеоперационном периоде после КС, чем пациентки без ГСД. Таким образом, у рожениц с ГСД не до конца

изученными остаются особенности течения спинальной анестезии (СА) во время операции КС.

Цель исследования: изучить особенности проведения спинальной анестезии во время операции кесарева сечения у рожениц с гестационным сахарным диабетом.

Материалы и методы. На базе акушерского стационара перинатального центра ГБУЗ ГКБ им. Е.О. Мухина Департамента здравоохранения города Москвы, было проведено проспективное исследование 150 первородящих пациенток в возрасте от 19 до 25 лет. Исследуемая группа включала пациенток с компенсированным ГСД, не соответствующим критериям «манифестного» СД. Контрольная группа включала пациенток без нарушений углеводного обмена. Критерии включения пациенток в исследование: СА, доношенная и одноплодная беременность, плановые операции КС, возраст от 19 до 25 лет включительно, нормальный уровень глюкозы в венозной крови утром перед операцией, паритет беременности и родов первый. Критерии исключения: физический статус пациентов по классификации ASA \geq IV, неадекватная СА, требующая введения препаратов для общей анестезии, тяжелая экстрагенитальная патология, преэклампсия и эклампсия, инсулинотерапия и применение пероральных гипогликемических средств. После выполнения СА, проводилась оценка моторного блока по Bromage и сенсорного блока.

Оперативное родоразрешение проводилось в плановом порядке под СА по стандартной методике, утверждённой клиническими рекомендациями. Доза изобарического бупивакаина была выбрана согласно инструкции по применению препарата (регистрационный номер: ЛП-002462 от 13.05.14).

После выполнения СА проводилась оценка моторного блока по Bromage через 1, 2, 3, 4, 5 минут. При оценке сенсорного блока (булавочный тест) фиксировалось время во время которой определялся последний на уровне дерматома T4-T5.

Результаты исследования. При сравнении групп пациенток статистически значимые различия получены при сравнении средних значений и стандартных отклонений следующих критериев: вес и индекс массы тела. Такие критерии, как рост и срок гестации сопоставимы. При сравнении скорости развития моторного блока при СА, между роженицами с ГСД и без него, в различные временные точки получены достоверные различия. Через одну минуту после интратекального введения анестетика моторный блок в группе с ГСД не развился ни у одной пациентки, в то время как в контрольной группе данный результат отмечался у 12,8% исследуемых. Больше половины пациентов исследуемой группы (56%) показали оценку моторного блока Bromage 1, у каждой третьей (31,2%) – Bromage 2. Через 2 минуты после

интратекального введения анестетика у 50% пациенток группы с ГСД моторный блок не развился, у второй половины – Bromage 1. В контрольной группе: Bromage 1–22,9%, Bromage 2–59,6%, Bromage 3–17,4%. Спустя 3 минуты после интратекального введения анестетика у 5 пациенток с ГСД моторный блок не развился (12,5%), у остальных пациенток этой группы оценка моторного блока распределилась следующим образом: Bromage 1–55%, Bromage 2–32,5%. В контрольной группе: Bromage 2–22,9%, Bromage 3–76,1%. Через 4 минуты после интратекального введения анестетика у всех пациенток с ГСД развился моторный блок, оценки распределились следующим образом: Bromage 1–22,5%, Bromage 2–60%, Bromage 3–17,5%. В контрольной группе моторный блок, соответствующий Bromage 3 достигнут у всех пациенток. Оценка моторного блока через 5 минут показала, что Bromage 2 в группе пациенток с ГСД зафиксирован у 9 пациенток (22,5%).

Полученные результаты показывают, что сенсорный блок на уровне T4-T5 в контрольной группе у 53,2% пациенток был достигнут через три минуты после интратекального введения анестетика. Через 4 минуты – 84,4%, через 5 минут у всех пациенток контрольной группы был зарегистрирован адекватный сенсорный блок. В группе пациенток с ГСД порог 50% был достигнут через 7 минут, в то же время у всех пациенток данной группы сенсорный блок был отмечен через 10 минут.

Заключение. Полученные нами результаты позволяют утверждать, что при спинальной анестезии во время кесарева сечения у пациенток с гестационным сахарным диабетом, по сравнению с роженицами без нарушений углеводного обмена, снижается скорость развития сенсорного и моторного блока.

Ведение беременности и родов у женщин после трансплантации солидных органов

Ткаченко О.В.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск

Актуальность проблемы. Беременность у женщин после трансплантации органов связана с повышенным риском акушерских и перинатальных осложнений, тем не менее, при планировании беременности, проведении медицинской профилактики, своевременной диагностике и лечении осложнений имеет благоприятный исход. В ряде случаев от своевременности профилактических и лечебных мероприятий и правильности схемы ведения напрямую зависит срок родоразрешения, состояние новорожденного и родильницы, функция трансплантата. Появление

эффективных методов лечения пациентов с терминальной стадией хронических заболеваний путем трансплантации органов и внедрение в Республике Беларусь всех современных видов трансплантации обуславливают тенденцию к увеличению количества беременностей после трансплантации органов в нашей стране, что объясняется высокими показателями выживаемости трансплантата и реципиента, быстрым восстановлением качества жизни, фертильности и репродуктивной функции пациентов после трансплантации органов. Увеличение количества таких беременностей требует новых подходов к ведению беременности и родов, рассчитанных на наличие трансплантированного органа или комплекса органов, эффекты иммуносупрессивной терапии, особенности лекарственных взаимодействий, сформировавшиеся до трансплантации синдромокомплексы основного заболевания.

Цель исследования – разработать комплексную программу ведения беременности и родов у женщин после трансплантации солидных органов.

Материалы и методы. В исследование была включена 91 беременная женщина: 57 беременных после трансплантации органов (23 – ретроспективный этап и 34 – проспективный этап: 25 – с почечным трансплантатом и 9 – с трансплантатом печени, из них 3 беременности после симультанных трансплантаций – почки и поджелудочной железы – 1, печени и почки с рено-портальной транспозицией – 2) и 34 практически здоровых беременных женщины, подобранных по принципу «случай-контроль». Помимо общеклинических показателей, исследовалась концентрация сывороточных канальцевых маркеров почечного повреждения, применялась доплерометрия сосудов трансплантата.

Результаты. Вынашивание беременности у женщин с почечным трансплантатом ассоциировано с более поздним репродуктивным возрастом, преобладанием в структуре показаний к трансплантации гломерулярных болезней – у 59,5% и врожденных аномалий мочевой системы – у 30,7%, смертельным видом трансплантата – у 77,8%, сопутствующими соматическими заболеваниями – у 67,3%; синдромокомплексами хронической почечной недостаточности, сформировавшимися до трансплантации – у 87,7%: анемией нефрогенного генеза – у 54,8% пациентов, симптоматической артериальной гипертензией – у 37,4%, уремической кардиомиопатией – у 13,4%, вторичным гиперпаратиреозом, остеодистрофией – у 12,1%; состоянием после других оперативных вмешательств: по поводу соматических заболеваний – у 28,9%, заболеваний репродуктивной системы – у 26,7%, аномалий мочевых путей – у 26,7%, аномалий развития аноректальной области – у 2,2%, $F=0,061$, $p \leq 0,05$; отягощенным, преимущественно за счет медицинских вмешательств,

акушерским – у 34,5%, и, преимущественно за счет патологии шейки матки, гинекологическим – у 48,3% анамнезом, оппортунистическими инфекциями – у 87,7%: туберкулезом – у 2,2%, кандидозом – у 24,4%, клиническими проявлениями ВПЧ инфекции – у 17,8%, частым рецидивированием герпетической инфекции – у 28,9%; инфекций мочевых путей – у 63,3%, ЛОР-органов – у 43,2%, $F=0,017$, $p \leq 0,05$, вирусными гепатитами – у 27,6%; у женщин с трансплантатом печени ассоциировано с тромбоцитопенией – у 55,6%, $F=0,119$, $p \leq 0,05$, обусловленной наличием спленомегалии и явлений гиперспленизма, сформировавшихся на фоне существовавших до трансплантации печени печеночной недостаточности и портальной гипертензии. Медицинская профилактика осложнений позволила значительно снизить удельный вес осложнений беременности: анемии сочетанного генеза с 87,0% до 54,3%, инфекционных осложнений беременности и послеродового периода с 48,7% до 18,2%, преэклампсии с 43,5% до 18,2%, $\chi^2=6,74$, $p \leq 0,05$, а также предупредить развитие задержки роста плода, гиперкоагуляционного синдрома, холестатического гепатоза, дисфункции трансплантата, что способствовало пролонгированию беременности, увеличению срока родоразрешения и сопровождалось значимым снижением удельного веса досрочного родоразрешения с 43,5% в ретроспективной группе до 16,0%, $F=0,091$, $p \leq 0,05$. Дифференцированный подход к выбору метода родоразрешения позволил проводить родоразрешение через естественные родовые пути у женщин после трансплантации органов во всех случаях при отсутствии акушерских противопоказаний. Удельный вес родоразрешения через естественные родовые пути в группе пациентов с трансплантатом печени составил 85,7%, при этом через естественные родовые пути успешно были родоразрешены пациенты с трансплантатом печени после сосудистых реконструкций и эндоваскулярных операций. Средний срок родоразрешения у женщин после трансплантации органов составил 262 (252 – 267) дня, 7 женщин выносили по 2 беременности.

Заключение. Разработанный комплексный метод позволяет снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений и увеличить продолжительность гестации у женщин после трансплантации солидных органов до срока доношенной беременности.

Изучение невирусных средств доставки малых интерферирующих РНК в клетки рака молочной железы человека

Фрейд С.А.^{1,2}, Егорова А.А.¹, Кислова А.А.², Баранов В.С.^{1,2}, Киселев А.В.¹

¹Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

Актуальность. Разработка невирусных средств доставки нуклеиновых кислот является одним из многообещающих и перспективных направлений в развитии генной терапии. Ранее в лаборатории молекулярной генетики и генной терапии НИИ АГиР им. Д.О. Отта были разработаны модульные аргинин-цистеин-богатые поликонденсированные носители R6p и R6p-RGD для доставки миРНК в клетки млекопитающих. Однако данные носители в большинстве случаев не обеспечивали защиту миРНК от отрицательно заряженных компонентов сыворотки крови при трансфекции *in vitro*. Для того чтобы повысить стабильность и трансфекционную активность модульных носителей в присутствии сыворотки крови комплексы были покрыты анионными пептидами богатыми глутаминовой кислотой (E6, E6p, E6p-RGD) с образованием тройных комплексов. Изучение свойств разработанных тройных комплексов может стать основой для исследования и внедрения генно-терапевтических подходов в лечении широкого спектра заболеваний.

Цель исследования: изучение физико-химических, токсических и трансфекционных свойств, разработанных нуклеопептидных комплексов на культуре клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231-GFP⁺.

Материалы и методы. Эксперименты по трансфекции, а также по изучению токсических свойств комплексов проводили на клеточной культуре рака молочной железы человека MDA-MB-231-GFP⁺ со стабильной экспрессией гена *GFP*. В качестве генетических конструкций были использованы миРНК (анти-GFP), комплементарные мРНК гена *GFP*, а также миРНК (mock) не комплементарные ни одной мРНК в клетке, которые использовали в качестве отрицательного контроля. В качестве носителей генетических конструкций были использованы положительно заряженный пептид R6p - аргинин-богатый цистеин-фланкированный поликонденсированный носитель, а также отрицательно заряженные пептиды E6p - Glu-богатый поликонденсированный пептид и RGD-E6p - Glu-богатый поликонденсированный пептид с лигандом к интегрину $\alpha\beta 3$. Носители синтезированы ООО «НПФ Верта» (Санкт-Петербург) методом твердофазного пептидного Вос-синтеза. В качестве контрольного носителя был использован коммерческий носитель Turbofect (Thermo).

Степень конденсации исследуемых комплексов с миРНК при разных зарядовых с помощью вытеснение интеркалирующего красителя SybrGreen. Для определения токсических свойств комплексов в отношении культуры раковых клеток MDA-MB-231-GFP+ использовали резазуриновый тест. Далее были проведены эксперименты по трансфекции клеток MDA-MB-231-GFP+ исследуемыми комплексами, несущими анти-GFP миРНК, в присутствии сыворотки крови. Размер и дзета-потенциал комплексов определяли с помощью метода динамического рассеивания света и микроэлектрофореза, соответственно.

Результаты исследования. Было показано, что наиболее стабильные комплексы формируются при зарядовых соотношениях 1/8/2, 1/16/8, 1/24/3, 1/24/6, 1/24/12, 1/24/24 и 1/24/36. Токсичность исследуемых комплексов оказалась ниже токсичности комплексов с контрольным носителем Turbofect. Наиболее трансфекционно активными оказались комплексы миРНК/R6p/E6p при соотношениях 1/8/2, 1/16/4, 1/16/8, 1/16/16, 1/16/20, 1/16/24, 1/24/6 и 1/24/24. Так, трансфекция данными комплексами при зарядовом соотношении 1/16/20 приводила к подавлению 45% экспрессии гена *GFP*, а средний размер и дзета-потенциал комплексов составили 612,5 нм и -13,3 мВ, соответственно.

Заключение. Нами были исследованы аргинин-содержащие цистеин-фланкированные поликонденсированные носители, стабилизированные анионными пептидами на основе глутаминовой кислоты. Было показано, что сформированные комплексы с миРНК являются стабильными, нетоксичными по отношению к культуре раковых клеток MDA-MB-231-GFP+, а также способны осуществлять эффективную трансфекцию данной культуры клеток при оптимальных зарядовых соотношениях в среде с сывороткой крови. Полученные данные позволяют считать разработанные комплексы перспективными для успешного применения в генной терапии *in vivo*, что открывает широкие возможности для лечения различных заболеваний, в том числе и гинекологических. В настоящее время проводятся эксперименты по использованию разработанных комплексов для локальной доставки анти-ангиогенных миРНК в эндометриоидные импланты крыс с хирургически индуцированным эндометриозом.

Работа выполнена в рамках гранта РФФ №19-15-00108.

Влияние цитотоксической активности НК-клеток на результативность программ ВРТ у пациенток с повторными неудачами ЭКО в анамнезе **Шукурова М.Р.**

*Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург
Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург*

Актуальность проблемы. В исследованиях чаще появляется термин «повторные неудачи имплантации» (ПНИ) или «неудачи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)». Повторные неудачи в программе ЭКО могут быть обусловлены дефектами гамет, эмбрионов, а также патологией матки и эндометрия. К причинам ПНИ относят генетические и иммунологические. Среди иммунологических факторов: наличие циркулирующих антифосфолипидных антител (АФА), антиспермальные и др. При планировании беременности частота ранних репродуктивных потерь и неудач в программах ЭКО отрицательно коррелирует с уровнем НК клеток в периферической крови. С целью оценки риска репродуктивных неудач, вопрос о необходимости определения уровня и функциональной активности НК клеток до беременности остается выяснить.

Цель исследования – оценить цитотоксическую активность НК-клеток на влияния программ ВРТ у женщин с бесплодием и многократными неудачами ЭКО.

Материалы и методы. Женщины с бесплодием и повторными неудачами имплантации в циклах ЭКО (n=38).

Основная группа: пациентки с наличием нарушений цитотоксической активности НК клеток.

Группа контроля: пациентки без нарушений цитотоксической активности НК клеток

1. Клеточная линия – клетки трофобласта линии JEG-3
2. Периферическая кровь: групп 1 и 2 (n=38) – женщины с установленным диагнозом бесплодие и неудачами ЭКО

Результаты исследования. Нарушение цитотоксичности НК клеток в основной группе была диагностирована 57,89% случаев, что достоверно отличалось от контрольной группы 42,11% случаев.

По частоте наступления биохимической, клинической беременности у женщин с бесплодием. В группе первой были получены результаты по частоте наступления беременности, с нарушением цитотоксической активности НК клеток – 22,7%, а во второй группе 43,8%.

Шансы получить эмбрион хорошего качества при высокой цитотоксической активности НК клеток в 21,27 раза ниже, чем при низкой цитотоксической активности НК клеток.

Заключение. Роль НК-клеток и методы коррекции их функциональной активности в репродукции остаются спорными. НК-клетки являются иммунологическим маркером неблагополучия в процессе наступления и развития беременности. В настоящее время основной задачей, является разработка стандартизированного метода оценки активности НК-клеток и их количества в периферической крови.

Биохимические показатели амниотической жидкости, сыворотки крови плода и матери в условиях экспериментальной гипергомоцистеинемии **Щербицкая А.Д.**

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург

Актуальность. Известно, что амниотическая жидкость представляет собой сложную среду, содержащую не только различные биомолекулы материнской плазмы и метаболиты плода, но питательные вещества и факторы роста, способствующие развитию плода и поступающие за счет быстрой двунаправленной диффузии между плодом и амниотической жидкостью через еще не ороговевшую кожу, а также вследствие глотания. Вместе с этим считается, что продолжительное воздействие эндогенных токсических веществ, накапливающихся во внутриутробной среде, приводит к прогрессирующему повреждению организма плода, и предполагается, что компоненты амниотической жидкости способствуют усилению этого эффекта по мере течения беременности. К числу патологических факторов, способных нарушать процессы развития плода, в том числе его мозга, относится повышение уровня гомоцистеина в крови матери (гипергомоцистеинемия, ГГЦ).

Целью исследования явилось изучение биохимических параметров амниотической жидкости в условиях пренатальной ГГЦ и их связи с показателями в крови матери и плода.

Материалы и методы. Работа проводилась на беременных самках крыс линии Вистар (5-6 мес.), которые были разделены на 2 группы. Первая группа состояла из животных, находившихся на стандартном рационе, и их плодов, взятых на 14-й и 20-й день пренатального развития (E14 и E20, соответственно). Вторую группу (ГГЦ) составили самки крыс, получавшие метиониновую нагрузку на фоне стандартного рациона, и их плоды на те же дни

развития. У самок забирали кровь, у плодов – амниотическую жидкость и кровь. Биохимический анализ амниотической жидкости и сыворотки крови проводили на автоматическом иммунохимическом анализаторе UniCel DxI 600 (Beckman Coulter Life Science, США).

Результаты исследования. Было показано, что содержание гомоцистеина при метиониновой нагрузке возрастает не только у самок крыс, но и в сыворотке крови и амниотической жидкости их плодов. При этом, на E14 в околоплодных водах в группе ГГЦ отмечена тенденция к увеличению уровня таких ферментов, как АСТ, амилаза и КФК, а также статистически значимое повышение концентрации мочевины вместе со снижением концентрации калия, натрия и хлора. Кроме того, в сыворотке крови самок крыс, потреблявших метионин во время беременности, на E14 уменьшался уровень натрия и хлора. Проведенный анализ взаимосвязей с помощью Тау-критерия Кендалла выявил положительную связь между концентрацией мочевины ($\tau=0,74$ при $p \leq 0,05$), натрия ($\tau=0,57$ при $p \leq 0,05$) и хлора ($\tau=0,57$ при $p \leq 0,05$) в сыворотке крови матери и амниотической жидкости плода. К концу беременности (на E20) в околоплодных водах крысят с пренатальной ГГЦ отмечается статистически значимое снижение уровня АСТ, ЛДГ и натрия. Уровень глюкозы не изменялся ни в амниотической жидкости, ни в сыворотке крови самок крыс и их плодов. Расчет ранговых коэффициентов корреляции Кендалла позволил установить наличие положительной ассоциации между концентрацией натрия в крови матери и ее плода ($\tau=0,89$ при $p \leq 0,05$) на E20. Кроме того, уровень натрия в околоплодных водах положительно коррелировал с концентрацией данного электролита ($\tau=0,59$ при $p \leq 0,05$), а также хлора в сыворотке крови плода ($\tau=0,48$ при $p \leq 0,05$). Также, как и на E14, на E20 сохранялась положительная ассоциация между уровнем натрия ($\tau=0,70$ при $p \leq 0,05$) и хлора ($\tau=0,48$ при $p \leq 0,05$) в амниотической жидкости и сыворотке крови матери.

Заключение. Биохимический профиль амниотической жидкости частично отражает физиологическое состояние развивающегося плода при ГГЦ матери. В частности, изменение уровня электролитов в околоплодных водах может свидетельствовать как о водно-солевом дисбалансе у плода, так и нарушениях развития нервной и сердечно-сосудистой системы, связанных с передачей электрического сигнала.

Работа выполнена за счет средств Госзадания №1021062812133-0-3.2.2. Анализ уровня глюкозы в биологических жидкостях был выполнен в рамках гранта РФФ 22-15-00393.

Победители конкурса молодых ученых



I место **Ижойкина Екатерина Владимировна**

врач акушер-гинеколог
Научно-исследовательский институт
медицинской генетики Томского НИМЦ,
г. Томск, Россия
Областной перинатальный центр им. И.Д.
Евтушенко, г. Томск, Россия

«Ассоциация полиморфных маркеров генов
GLIS1 и TFAP2A с осложненным течением
беременности»



II место **Ткаченко Ольга Владимировна**

научный сотрудник
Республиканский научно-практический центр
«Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

«Ведение беременности и родов у женщин после
трансплантации солидных органов»



III место **Саргасян Габриел Спартакович**

врач акушер-гинеколог
Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и репродуктологии
им. Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург, Россия

«Реализация спонтанных преждевременных
родов у беременных с акушерским пессарием:
факторы риска»

Оглавление

ЧЛЕНЫ ЖЮРИ КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ	3
ПРОГРАММА КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ.....	4
ТЕЗИСЫ.....	6
БАБКИН М.О.....	6
БАБОВСКАЯ А.А., ЗАРУБИН А.А.	7
ГЛАЗОВСКАЯ О.В.	9
ИЖОЙКИНА Е.В., ГАВРИЛЕНКО М.М., БАБОВСКАЯ А.А.....	11
ИЛЬИНА А.В., МАРЕТИНА М.А.	13
КАЛСЕИДОВА К.Ш., ГАРИНА А.О.....	14
КРЫЛОВА Н.В.....	16
КУКЛИС Ю. Ч., МЕДЯННИКОВА И.В.	17
МИНЕНОК В.А.....	19
МИХЕЛЬ А.В., ЩЕРБИЦКАЯ А.Д.	21
НЕТРЕБА Е.А., БЕГАНОВА А.К.....	23
ОРЕХОВА М.В., ИВАНОВА О.Ю.	24
ОСИПОВ Р.С., МАТВЕЕВ М.О.....	26
САРГСЯН Г.С.....	28
СНЕЖКО В.Д.	29
ТКАЧЕНКО О.В.....	31
ФРЕЙНД С.А., ЕГОРОВА А.А., КИСЛОВА А.А., БАРАНОВ В.С., КИСЕЛЕВ А.В.....	34
ШУКУРОВА М.Р.	36
ЩЕРБИЦКАЯ А.Д.	37
ПОБЕДИТЕЛИ КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ.....	39

