

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

АДОНІНА ІРИНА ОЛЕКСІЇВНА

УДК 616.34-008.87-053.2+616-008.9;616-056.5:618.3

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК
З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.



І. О. Адоніна

Науковий керівник: Марічереда Валерія Геннадіївна, доктор медичних наук, професор.

Одеса – 2026

АНОТАЦІЯ

Адоніна І. О. Оптимізація ведення вагітності у жінок з метаболічним синдромом. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». — Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2026.

Дисертаційна робота присвячена одній з найактуальніших проблем сучасного акушерства та перинатології — оптимізації ведення вагітності у жінок з метаболічним синдромом, що поєднує ожиріння, інсулінорезистентність, артеріальну гіпертензію та дисліпідемію і призводить до значного зростання ризику ускладнень як для матері, так і для плода. За останні десятиліття частота ожиріння серед жінок репродуктивного віку невпинно зростає, і сьогодні понад 20 % майбутніх матерів вступають у вагітність із надмірною масою тіла чи вираженим метаболічним синдромом. Це суттєво впливає на структуру акушерської патології, збільшує частоту гестаційного діабету, прееклампсії, передчасних пологів, оперативного розродження, а також підвищує ризик перинатальних втрат, формування вроджених вад розвитку, макросомії та затримки внутрішньоутробного росту.

Актуальність теми визначається відсутністю уніфікованих алгоритмів прегравідарної та інтрагравідарної підготовки жінок із метаболічними порушеннями, недостатньою ефективністю традиційних методів антропометричної оцінки ожиріння під час вагітності та обмеженими можливостями фармакологічної корекції. У цьому контексті робота орієнтована на вивчення взаємозв'язку клінічного перебігу вагітності, патоморфологічних змін плаценти, гормонального профілю та якісного складу мікробіоценозу кишечника, піхви і сечових шляхів, а також на розробку індивідуалізованої моделі прогнозування і алгоритму ведення вагітності у жінок із метаболічним синдромом.

Метою дослідження є оптимізація ведення вагітності у жінок з метаболічним синдромом.

Дослідження мало комплексний дизайн і поєднувало ретроспективний та проспективний етапи. У ретроспективному аналізі було вивчено історії пологів і медичну документацію понад 600 вагітних, що дало змогу визначити поширеність метаболічного синдрому серед жінок різного віку та співвіднести його наявність із частотою основних акушерських і перинатальних ускладнень. Проспективний етап охопив 412 вагітних, серед яких 168 (40,8 %) мали діагностований метаболічний синдром, а 244 (59,2 %) увійшли до контрольної групи без ознак метаболічного синдрому. Усі жінки пройшли стандартизоване клінічне обстеження з включенням антропометричних вимірювань, загальноклінічних і біохімічних досліджень, визначення рівнів статевих гормонів, лептину, інсуліну, а також мікробіологічний аналіз кишечника, піхви та сечових шляхів. Морфологічні дослідження плацент проводилися у 94 випадках, що надало можливість простежити зв'язок структурних змін із метаболічними порушеннями. Частина пацієнток отримували симбіотики у складі прегравідарної підготовки та під час вагітності, що дало змогу оцінити ефективність цього втручання. Для статистичного аналізу застосовано методи варіаційної статистики, кореляційний і багатофакторний регресійний аналіз, побудовано прогностичну модель ризику несприятливих перинатальних наслідків, яка інтегрувала 12 клінічних, гормональних і мікробіологічних показників.

Результати дослідження показали, що метаболічний синдром є поширеним станом серед вагітних і має суттєвий негативний вплив на перебіг гестації. Серед пацієнток із метаболічним синдромом переважали жінки старшого репродуктивного віку: понад 60 % були після 30 років, тимчасом як у контрольній групі цей показник не перевищував 37 %. Індекс маси тіла понад 30 кг/м² реєструвався у 71 % вагітних із метаболічним синдромом, серед контрольних показників — лише у 14 %. Супутня артеріальна гіпертензія виявлена у 36 % жінок із метаболічним синдромом, дисліпідемія — у 41 %,

цукровий діабет 2-го типу — у 9 %. Частота гестаційного діабету серед вагітних із метаболічним синдромом становила 28,6 %, що у 3,5 раза перевищувало показник контролю (7,8 %). Преєклампсія діагностувалася у 21,4 % випадків проти 6,1 % у контрольній групі. Передчасні пологи — у 17,9 % жінок із метаболічним синдромом проти 9,4 % у контролі. Затримка внутрішньоутробного розвитку плода реєструвалася у 15,5 % проти 5,7 %. Кесарів розтин виконано у 46,4 % випадків у групі з метаболічним синдромом проти 24,2 % у контролі. Перинатальні втрати (мертвонародження та рання неонатальна смертність) становили 3,6 % у групі з метаболічним синдромом і 0,8 % у контрольній. Загалом комплексний показник материнської захворюваності був удвічі, а ризик травм новонароджених — у п'ять разів вищим.

Морфологічні дослідження плацент підтвердили суттєві зміни у жінок із метаболічним синдромом. У 68 % випадків відзначалося надмірне відкладання ліпідів у ворсинах, у 52 % — інфільтрація макрофагами, у 47 % — склерозування судин, тимчасом як у контрольній групі аналогічні зміни траплялися відповідно у 18, 11 і 9 %. Загальна площа ворсин з ознаками запальної інфільтрації у групі МС була у 2,7 раза більшою. Крім того, у плацентах цих жінок виявлялося зниження концентрації мітохондріального холестерину на 40 %, що супроводжувалося зменшенням синтезу естрадіолу та прогестерону. У тканинах плаценти у 61 % випадків зафіксовано підвищену експресію прозапальних цитокінів і склеротизацію судин, що підтверджує наявність хронічного запального процесу і зниження компенсаторних можливостей фетоплацентарного комплексу.

Вивчення мікробіому дало змогу виявити значні дисбіотичні зміни у вагітних з метаболічним синдромом. У кишечнику відзначалося зниження кількості біфідобактерій на 37 % та лактобацил на 32 %, при цьому кількість умовно-патогенних ентеробактерій збільшувалася у 2,1 раза. У вагінальному біоценозі кількість лактобацил була знижена на 42 %, у 38 % випадків виявлялися гарднерели, у 24 % — кандиди. У сечовому біоценозі 28 % жінок

виявлялися клібсїєли, тимчасом як у контрольній групі цей показник не перевищував 7 %. Загальне мікробне різноманіття, оцінене за індексом Шеннона, у жінок із метаболічним синдромом було на 34 % нижчим, ніж у контролі. Встановлено чіткий зв'язок між дисбіозами та перебігом вагітності: у жінок з вираженим дефіцитом лактобацил ризик прееклампсії був у 2,4 раза вищим, ризик затримки росту плода — у 2,1 раза, а ризик передчасних пологів — у 1,8 раза.

Результати застосування симбіотиків у складі прегравідарної підготовки та під час вагітності показали, що у підгрупі 84 жінок із метаболічним синдромом, які отримували таке лікування, було досягнуто істотного зниження частоти ускладнень: гестаційний діабет виникав у 14,3 % проти 28,6 % у жінок без корекції, прееклампсія — у 10,7 % проти 21,4 %, передчасні пологи — у 8,3 % проти 17,9 %. Частота кесаревого розтину зменшилася з 46,4 до 29,7 %, а перинатальні втрати — з 3,6 до 1,2 %. Паралельно було відзначено відновлення нормального мікробного балансу: кількість біфідобактерій зросла на 62 %, лактобацил — на 47 %, а частота виявлення умовно-патогенних ентеробактерій зменшилася удвічі.

Розроблена прогностична модель ризику несприятливих перинатальних наслідків, що інтегрувала 12 показників (вік, індекс маси тіла, окружність талії, рівні інсуліну, лептину, прогестерону, кількісні характеристики мікробіоценозу), продемонструвала точність 84 %, чутливість 81 % і специфічність 86 %. Це дало змогу своєчасно виділяти групи високого ризику і коригувати тактику ведення вагітності. Впровадження запропонованого алгоритму в практику пологових будинків та центрів перинатальної допомоги міст Одеси та Миколаїв надало можливість знизити загальну частоту акушерських ускладнень на 27 %, оперативного розродження — на 19 %, несприятливих перинатальних наслідків — на 31 %.

Проведені дослідження значно розширюють уявлення про патогенез ускладнень вагітності у жінок із метаболічним синдромом, що доводить роль мікробіому у формуванні цих ускладнень і обґрунтовує нові підходи до

прогнозування та профілактики. Вперше показано, що дисбіози кишечника і статевих шляхів тісно корелюють із гормональними та метаболічними змінами, а їхня корекція симбіотиками суттєво знижує ризик гестаційних і перинатальних ускладнень. Наукова новизна полягає у виявленні механізмів взаємодії мікробіому та гормонального профілю, у створенні прогностичної моделі, яка може бути впроваджена в практику, та у науковому обґрунтуванні алгоритму прегравідарної підготовки з урахуванням мікробіологічних характеристик. Практична цінність визначається можливістю широкого впровадження цього алгоритму у діяльність акушерських стаціонарів і жіночих консультацій, що сприятиме зниженню захворюваності та смертності матері й дитини.

Ключові слова: вагітність, ожиріння, метаболічний синдром, мікробіом, мікрофлора, перинатальні наслідки, жіноча репродуктивна система, перинатальні ускладнення, діагностика, прогнозування.

ABSTRACT

Adonina I. O. Optimization of Pregnancy Management in Women with Metabolic Syndrome. — A qualification scientific work presented as a manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health Care” in the specialty 222 “Medicine”. — Odesa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2026.

The dissertation is devoted to one of the most urgent problems of modern obstetrics and perinatology — optimization of pregnancy management in women with metabolic syndrome, a condition characterized by obesity, insulin resistance, arterial hypertension, and dyslipidemia, which leads to a significant increase in risks for both the mother and the fetus. In recent decades, the prevalence of obesity among women of reproductive age has been steadily increasing, and today more than 20% of expectant mothers enter pregnancy with excessive body weight or established metabolic syndrome. This markedly affects the structure of obstetric pathology, increases the incidence of gestational diabetes, preeclampsia, preterm labor, operative delivery, and raises the risks of perinatal losses, congenital malformations, macrosomia, and intrauterine growth restriction. The relevance of the topic is underscored by the lack of unified algorithms for preconception and intrapartum management of women with metabolic disorders, the limited effectiveness of traditional anthropometric methods for assessing obesity during pregnancy, and the restricted possibilities of pharmacological correction. Against this background, the study focused on investigating the relationships between the clinical course of pregnancy, placental pathomorphology, hormonal profile, and the qualitative composition of the intestinal, vaginal, and urinary microbiome, as well as on developing an individualized predictive model and algorithm for managing pregnancies in women with metabolic syndrome.

The aim of the study was to optimize pregnancy management in women with metabolic syndrome.

The research employed a comprehensive design combining retrospective and prospective components. In the retrospective analysis, case histories and medical records of more than 600 pregnant women were reviewed, which allowed determining the prevalence of metabolic syndrome across different age groups and correlating its presence with the frequency of major obstetric and perinatal complications. The prospective stage included 412 pregnant women, of whom 168 (40.8%) had a diagnosed metabolic syndrome and 244 (59.2%) formed the control group without signs of metabolic syndrome. All women underwent standardized clinical examinations, including anthropometric measurements, general clinical and biochemical testing, determination of sex hormones, leptin, insulin levels, as well as microbiological analysis of intestinal, vaginal, and urinary biocenoses. Morphological studies of the placenta were performed in 94 cases, enabling analysis of the relationship between structural changes and metabolic disorders. A subgroup of patients received symbiotics as part of preconception preparation and during pregnancy, which made it possible to assess the effectiveness of this intervention. Statistical analysis employed methods of variation statistics, correlation analysis and multivariate regression analysis, and a predictive model of adverse perinatal outcomes was developed, integrating 12 clinical, hormonal, and microbiological parameters.

The results demonstrated that metabolic syndrome is a common condition among pregnant women and has a pronounced negative impact on gestation. Women with metabolic syndrome were predominantly of older reproductive age: over 60% were older than 30 years compared to 37% in the control group. A body mass index greater than 30 kg/m² was recorded in 71% of metabolic syndrome pregnancies versus only 14% in controls. Concomitant arterial hypertension was found in 36%, dyslipidemia in 41%, and type 2 diabetes mellitus in 9% of women with metabolic syndrome. The incidence of gestational diabetes was 28.6% in the metabolic syndrome group, 3.5 times higher than in controls (7.8%). Preeclampsia was diagnosed in 21.4% compared with 6.1% in the control group. Preterm labor occurred in 17.9% of metabolic syndrome pregnancies versus 9.4% in controls. Intrauterine

growth restriction was noted in 15.5% compared with 5.7%. Cesarean section was performed in 46.4% of women with metabolic syndrome versus 24.2% in the control group. Perinatal losses (stillbirth and early neonatal death) amounted to 3.6% in the metabolic syndrome group and 0.8% in controls. Overall, the composite maternal morbidity index was twice as high, and the risk of neonatal trauma was fivefold higher.

Placental morphological studies confirmed significant changes in women with metabolic syndrome. Excessive lipid deposition in villi was observed in 68% of cases, macrophage infiltration in 52%, and vascular sclerosis in 47%, compared with 18%, 11%, and 9%, respectively in the control group. The total area of villi with inflammatory infiltration was 2.7 times greater in placentas from women with metabolic syndrome. In addition, placentas of these women showed a 40% decrease in mitochondrial cholesterol concentration, accompanied by reduced synthesis of estradiol and progesterone. In 61% of cases, increased expression of proinflammatory cytokines and vascular sclerosis were documented, confirming chronic inflammatory processes and reduced compensatory capacity of the fetoplacental unit.

Microbiome analysis revealed significant dysbiotic changes in pregnant women with metabolic syndrome. In the intestine, bifidobacteria counts decreased by 37% and lactobacilli by 32%, while the number of opportunistic Enterobacteriaceae increased 2.1-fold. In the vaginal microbiome, lactobacilli decreased by 42%, *Gardnerella* was detected in 38%, and *Candida* in 24% of cases. In urinary biocenoses, *Klebsiella* was found in 28% of metabolic syndrome women compared with 7% of controls. Overall microbial diversity, assessed by the Shannon index was 34% lower in the metabolic syndrome group. A clear association between dysbiosis and pregnancy outcomes was established. Women with pronounced lactobacilli deficiency had a 2.4-fold higher risk of preeclampsia, a 2.1-fold higher risk of fetal growth restriction, and a 1.8-fold higher risk of preterm delivery.

The results of symbiotic therapy during preconception and pregnancy showed that in the subgroup of 84 metabolic syndrome women receiving this intervention, complication rates decreased significantly: gestational diabetes occurred in 14.3%

versus 28.6% without correction, preeclampsia in 10.7% versus 21.4%, and preterm labor in 8.3% versus 17.9%. Cesarean section rates dropped from 46.4% to 29.7%, and perinatal losses from 3.6% to 1.2%. At the same time, restoration of microbial balance was documented: bifidobacteria counts increased by 62%, lactobacilli by 47%, and detection of opportunistic Enterobacteriaceae decreased twofold.

The predictive model of adverse perinatal outcomes, integrating 12 indicators (age, body mass index, waist circumference, insulin, leptin, progesterone levels, and quantitative microbiome characteristics), demonstrated an accuracy of 84%, sensitivity of 81%, and specificity of 86%. This enabled timely identification of high-risk groups and adjustment of pregnancy management strategies. Implementation of the proposed algorithm in maternity hospitals and perinatal care centers in the cities of Odesa and Mykolaiv reduced the overall incidence of obstetric complications by 27%, operative deliveries by 19%, and adverse perinatal outcomes by 31%.

The conducted research significantly expands understanding of the pathogenesis of pregnancy complications in women with metabolic syndrome, proves the role of the microbiome in their development, and substantiates new approaches to prediction and prevention. For the first time, it has been demonstrated that intestinal and genital tract dysbioses are closely correlated with hormonal and metabolic changes, and their correction with symbiotics substantially reduces the risks of gestational and perinatal complications. The scientific novelty lies in the identification of mechanisms of microbiome–hormone interaction, in the creation of a predictive model suitable for practical application, and in the substantiation of a preconception preparation algorithm incorporating microbiological characteristics. The practical significance is defined by the possibility of broad implementation of this algorithm in maternity units and antenatal clinics, which will contribute to lowering maternal and infant morbidity and mortality.

Key words: pregnancy, obesity, metabolic syndrome, microbiome, microflora, perinatal consequences, female reproductive system, perinatal complications, diagnosis, prognosis.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Marichereda V. G., Adonina I. O. Perinatal consequences in pregnant women suffering from metabolic syndrome. *Архів клінічної медицини*. 2023. № 2 (29). С. 54–57. (Внесок здобувачки: клінічні спостереження, аналіз та узагальнення даних, формулювання висновків).

2. Марічереда В., Адоніна І., Рожковська Н. Клініко-патогенетичні паралелі гормонального профілю та якісного складу мікробіоценозу кишечника у вагітних. *Репродуктивна ендокринологія*. 2024. № 1 (71). С. 67–71. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.71.67-71> (Здобувачкою виконано клінічні спостереження, статистичну обробку отриманих даних, сформульовано висновки).

3. Марічереда В. Г., Адоніна І. О. Методи дослідження мікробіоти кишечника у вагітних. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2024. № 2. С. 118–122. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14339> (Здобувачці належать концепція роботи, огляд літератури, клінічні спостереження, узагальнення отриманих даних і співставлення їх зі світовим досвідом).

4. Адоніна І. О. Вагітність при метаболічному синдромі: ризики та наслідки. *Здоров'я жінки*. 2025. № 4 (179). С. 49–54. DOI: 10.15574/HW.2025.4(179).4954

5. Адоніна І. О., Марічереда В. Г. Роль симбіотиків у прегравідарній підготовці жінок з метаболічним синдромом. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2025. № 2 (56). С. 5–10. DOI: 10.35278/2664-0767.2(56).2025.355971 (Здобувачкою виконані клінічні спостереження, узагальнено результати, написано текст статті).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

6. Adonina I. Intestinal and vaginal microbiota in pregnancy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2025. Vol. 84. P. 65613.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалу дисертації:

7. Адоніна І. О. Особливості перебігу вагітності у жінок, що страждають на ожиріння. *Ожиріння: міждисциплінарний менеджмент* : наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Одеса, 24–25 листопада 2023 р. : тези доп. Одеса : ОНМедУ, 2024. С. 40–41.

8. Адоніна І. О. Динаміка вмісту лептину у крові вагітних з різним аліментарним статусом. *Збірник матеріалів Буковин. міжнар. медико-фармацевт. конгресу студентів і молодих учених. ВІМСО–2024*. Чернівці, 2024. С. 10.

9. Марічерда В., Адоніна І., Тодорова Т. Мікробіом і невиношування вагітності. *Читання ім. професора О. О. Зелінського. Від інновацій в акушерстві і гінекології до персоналізованої медицини* : III міждисциплін. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Одеса, 10–11 травня 2024 р. Одеса, 2024. (Здобувачкою підготовлено усну доповідь, проведено презентацію).

10. Adonina I. Clinical and Microbiological Predictors of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Metabolic Syndrome. *Science and education: synergy of innovation* : International scientific conference. Berlin, 1–3 sept. 2025. Berlin, 2025. P. 20–22.

11. Adonina I. Placental Pathomorphology and Hormonal Dysregulation in Metabolic Syndrome: Mechanistic Insights into Fetoplacental Insufficiency. *Science in the modern world: innovations and challenges* : International scientific conference. Toronto, 3–6 sept. 2025. Toronto, 2025. P. 18–21.

12. Adonina I. Symbiotic Therapy and Predictive Modeling in the Optimization of Pregnancy Management for Women with Metabolic Syndrome. *Science, technology and global challenges* : Proceedings of International scientific conference. Tokyo, 11–13 sept. 2025. Tokyo, 2025. P. 15–18.

13. Адоніна І. О. Прогностичне значення змін мікробіому кишечника при вагітності. *Могілянські читання — 2025: досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти* : XXVIII Всеукр. щоріч. наук.-практ. конф. : тези доп. Миколаїв, 10–14 листопада 2025 р. Миколаїв, 2025. С. 5–6.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ	15
ВСТУП.....	17
Розділ 1 СУЧАСНИЙ СТАН РОЗВИТКУ ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	26
Розділ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	45
2.1. Програма дослідження.	45
2.2. Загальноклінічні методи	47
2.2.1. Клініко-лабораторні методи дослідження	47
2.2.2. Клініко-інструментальні методи.....	49
2.3. Морфологічні дослідження.....	51
2.4. Антропометричні дослідження	51
2.5. Молекулярно-генетичні дослідження.....	52
2.6. Методи корекції якісного складу мікробіоценозів	52
2.7. Ведення вагітності та пологів.....	53
2.8. Біоетичні вимоги	53
2.9. Медико-статистична обробка.....	54
Розділ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТУ ВАГІТНИХ, ЩО ВЗЯЛИ УЧАСТЬ У ДОСЛІДЖЕННІ.....	55
3.1. Ретроспективне дослідження.....	55
3.2. Результати проспективного дослідження.....	59
3.3. Аналіз впливу чинників ризику на перебіг вагітності у жінок з метаболічним синдромом	68
3.4. Патоморфологічні зміни плаценти при метаболічному синдромі	74
Розділ 4 РОЛЬ МІКРОБІОМУ У ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ.....	79

4.1. Якісний склад мікробіомів кишечника, сечовивідних шляхів і піхви у вагітних залежно від їхнього аліментарного статусу та споживання симбіотиків.....	79
4.2. Характеристики мікроорганізмів, виявлених у вагітних.....	88
4.2.1. Мікробіом кишечника у вагітних з різним аліментарним і метаболічним статусом	88
4.2.2. Мікробіом піхви у вагітних з різним аліментарним і метаболічним статусом	96
4.2.3. Мікробіом сечових шляхів у вагітних з різним аліментарним і метаболічним статусом	100
Розділ 5 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	102
ВИСНОВКИ	120
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	122
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	123
ДОДАТОК А. Список опублікованих праць за темою дисертації.....	154
ДОДАТОК Б. Апробація дисертаційної роботи	156
ДОДАТОК В. Алгоритм визначення акушерського індексу коморбідності ОВСМІ	158
ДОДАТОК Д. Критерії оцінки біофізичного профілю плода	160
ДОДАТОК Е. Методика оцінки морфотипу за Хіт — Картером	162
ДОДАТОК Ж. Акти впровадження	165

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АФК	— активні форми кисню
АТ	— артеріальний тиск
АФП	— альфа-фетопротейн
АЧТЧ	— активований частковий тромбопластиновий час
БПР	— біпаріетальний розмір
ВООЗ	— Всесвітня організація охорони здоров'я
ГГЯ	— гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова (вісь)
ГПЕ	— гіперпластичні процеси ендометрію
ГЗСГ	— глобулін, що зв'язує статеві гормони
ДНК	— дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКЗ	— екстракорпоральне запліднення
ЗАК	— загальний аналіз крові
ЗАС	— загальний аналіз сечі
ЗВУР	— затримка внутрішньоутробного розвитку
ІМТ	— індекс маси тіла
ЛПВЩ	— ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ	— ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ	— ліпопротеїди низької щільності
ЛПР	— лобно-потиличний розмір
МС	— метаболічний синдром
ОЖ	— окружність живота
ОС	— окружність стегон
ОТ	— окружність талії
ПОЛ	— перекисне окиснення ліпідів
ПТІ	— протромбіновий індекс
РКД	— рандомізоване контрольоване дослідження
СПКЯ	— синдром полікістозних яєчників

ТЕЛА	— тромбоемболія легеневої артерії
УЗД	— ультразвукове дослідження
ХГ	— хоріонічний гонадотропін
ACOG	— American College of Obstetrics / Gynecology (Американський коледж акушерства та гінекології)
ART	— assisted reproductive technology (допоміжні репродуктивні технології)
AWMF	— Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen (Робоча група науково-медичних товариств)
DALY	— disability-adjusted life year (роки життя, скориговані на інвалідність)
FMT	— fecal-microbiome transplantation (трансплантація фекального мікробіому)
IL	— interleukin (інтерлейкін)
LBR	— low birth rate (низький рівень народжуваності)
NICE	— National Institute of Health and Care Excellence (Національний інститут здоров'я та якості медичної допомоги)
OBCMI	— Obstetric Comorbidity Index (акушерський індекс коморбідності)
PAPP-A	— Pregnancy-Associated Plasma Protein A (плазмовий протеїн-А, асоційований із вагітністю)
SCFA	— Short-chain fatty acids (коротколанцюгові жирні кислоти)
SNAT	— Sodium-coupled Neutral Amino Acid Transporters (білки-транспортери амінокислот)
VLED	— very low energy diet (дієта з дуже низькою енергетичною цінністю)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Ожиріння є найпоширенішою проблемою в акушерстві, яка зачіпає як матір, так і її потомство (Catalano P. M., Shankar K., 2017; Запорожан В. М. та ін., 2015; 2024; Медведь В. І. та ін., 2020; Рожковська Н. М. та ін., 2006) [1–5]. Притаманні ожирінню метаболічні порушення викликають короткострокові та довгострокові проблеми у матері, такі як підвищення ризику гестаційного діабету та прееклампсії. Крім того, для немовлят народжених матерями з ожирінням та метаболічним синдромом (МС), є характерним надмірний гестаційний приріст маси, що значно збільшує ризик розвитку МС у подальшому житті (Посохова С. П., 2020; Хміль С. В., Франчук У. Я., 2017) [6, 7]. Для новонароджених зростає ризик перинатальних ускладнень і смертності, а в довгостроковій перспективі — розвиток ожиріння та інших ендокринних захворювань (Riley L. et al., 2018) [8].

З огляду на неможливість застосування під час вагітності препаратів, що використовуються для контролю маси тіла, а також бариатричної хірургії, більшість фахівців наголошують на необхідності прегравідарної підготовки у жінок з МС (Johansson K. et al., 2024; Mariona F. G., 2016) [9, 10]. Однак пропозиції щодо такої підготовки є вельми відмінними, у зв'язку із чим чинні клінічні стандарти обмежуються загальними фразами щодо необхідності нормалізації маси тіла шляхом дотримання дієти та розширення рухового режиму.

Сьогодні відсутні надійні інструменти оцінки ожиріння у вагітних, зокрема традиційний підхід до оцінки його вираження шляхом антропометричних вимірювання антропометричних показників — індексу маси тіла (ІМТ, каліперометрії) показав низьку точність, особливо у вагітних з багатоводдям і багатоплідною вагітністю (Гнатко О. П., Тишко К. М., 2017; Dodd J. M., 2016; Poston L. et al., 2016) [11–13].

Ожиріння суттєво порушує взаємодію за віссю «гіпоталамус-гіпофіз-яєчники» (Catalano P. M., Shankar K., 2017; Howell K. R., Powell T. L., 2017) [1,

14]. Жінки з надмірною масою мають коротшу лютеїнову фазу, нижчі рівні фолікулостимулювального гормону, лютеїнізуючого гормону та прогестерону, що знижує їхню фертильність. Ожиріння також пов'язане зі змінами клітин гранульози яєчників та фолікулярної рідини, яка оточує ооцит. Різниця між вмістом у фолікулярній рідині інсуліну, тригліцеридів, вільних жирних кислот, прозапальних цитокінів, окиснених ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та складі жирних кислот, яка спостерігається у жінок з ожирінням у порівнянні з жінками з нормальною масою, свідчить про складний патогенез порушення розвитку ооцитів, імплантації та перебігу подальшої вагітності (Sanches-Garrido M. et al., 2020; Серегіна С. О. та ін., 2020; Zhou H. et al., 2022) [15–17]. Відповідно, спроби запліднення *in vitro* (ЕКО) у жінок з надмірною масою часто не дають задовільного результату [18–20].

У жінок з МС, діагностованим на прегравідарному етапі, підвищений ризик спонтанного абортів та вроджених аномалій (Benjamin R. H. et al., 2019) [21]. Зокрема, ризик *spina bifida* у новонародженої дитини зростає вдвічі (ВШ = 2,24; 95 % ДІ 1,86–2,69), інших дефектів нервової трубки — в 1,9 раза (ВШ = 1,87; 95 % ДІ 1,62–2,15), вкорочення кінцівок, аномалій — у 1,3 раза (ВШ = 1,34; 95 % ДІ 1,03–1,73), значно зростає частота вроджених серцево-судинних аномалій (ВШ = 1,30; 95 % ДІ 1,12–1,51), розщілин губи та піднебіння (ВШ = 1,20; 95 % ДІ 1,03–1,40). Проспективне обсерваційне когортне дослідження повідомило про наявність безпосереднього впливу ступеня метаболічних порушень на ризик виникнення вроджених вад серця: для МС ВШ = 1,15; 95 % ДІ 1,01–1,32; для ожиріння ВШ = 1,26; 95 % ДІ 1,09–1,44; для морбідного ожиріння ВШ = 1,34; 95 % ДІ 1,04–1,43) [22]. Гіпотетичними причинами такої залежності вважається відносний дефіцит фолатів в умовах інсулінорезистентності та зниженої толерантності до глюкози [23].

Метаболічне середовище матері впливає на ранній ріст плаценти та експресію генів, а також на функцію плаценти, що клінічно проявляється на пізніх термінах вагітності (Vähämäki S. et al., 2019; Cassidy F. C., Charalambous M., 2018) [24, 25]. Потенційним механізмом є те, що рецепторів інсуліну більше

в материнських трофобластах у ранній термін вагітності, ніж у наступний термін гестації. Гіперінсулінемія, пов'язана з ожирінням, призводить до різної реакції плацентарних трофобластів (Alexopoulos A. S. et al., 2019) [26]. В одному дослідженні повідомлено про 30-кратне зменшення чутливих до інсуліну генів, що регулюють клітинний цикл і гомеостаз холестерину у ворсинках плаценти, тканинах жінок з ожирінням протягом I триместру (O'Tierney-Ginn P. et al., 2015) [27]. Ожиріння матері, резистентність до інсуліну та гіперінсулінемія в сукупності погіршують глобальне профілювання генів, що призводить до дисфункції мітохондрій та зниження енергетичного обміну (George G. et al., 2019) [28].

Плаценти у жінок з ожирінням характеризуються збільшенням загального вмісту ліпідів і нагромадженням макрофагів та прозапальних медіаторів порівняно із жінками із нормальною масою (Pardo F. et al., 2019) [29]. На молекулярному рівні плацентарний транскрипт жінок з ожирінням та гестаційним діабетом демонструє активацію генів, відповідальних за ліпідний обмін. Прегравідарне ожиріння асоціюється із системним метаболічним запальним станом низького ступеня та субклінічною ендотоксемією, що може сприяти погіршенню інсулінорезистентності, пов'язаної з вагітністю. Ожиріння матері пов'язане з більшою експресією цитокінів плаценти і склеротизацією судин [30–33]. Однак точні механізми, що лежать в основі запальних реакцій, та їхня роль у рості плода залишаються незрозумілими.

Припускають, що плацента функціонує як «датчик поживних речовин», завдяки чому вона інтегрує харчові сигнали матері та плода, а через регулювання шляхів зондування поживних речовин намагається відповідати попиту плода та матері [34–38]. На підтримку цієї моделі, ожиріння матері асоційоване з підвищеною плацентарною експресією транспортерів амінокислот 1-ї і 2-ї системи А (SNAT1 та SNAT2) у поєднанні з більшою активністю сигнальних шляхів mTOR (механічна мішень рапаміцину) та фактора росту інсуліну 1 (IGF-1), які, ймовірно, сприяють надмірному росту плода (Скрипнік В. Я., Генік Н. І., Кінаш Н. М., 2014; Ye. K. et al., 2017) [34,

35]. Крім того, при ожирінні у вагітної зменшується активність транспортера таурину плаценти у ворсинкових експлантатах без змін власне експресії білка [36]. Ожиріння матері та гестаційний діабет також впливають на транспорт ліпідів через плаценту (Duka Yu. M., Yushchenko M. I., 2022; Liong S., Lappas M., 2017) [37, 38]. Експресія плацентарного вмісту білка FABP4, що зв'язує жирні кислоти, та ендотеліальної ліпази підвищується у жінок з ожирінням, які страждають на цукровий діабет [39, 40]. Подібно до цього, плаценти жінок з ожирінням демонструють підвищене нагромадження ліпідів, але нижчі концентрації FABP5 і поглинання поліненасичених жирних кислот омега-6 (олеїнова кислота). Повідомлялося як про збільшення, так і про зменшення транспортера поліненасичених жирних кислот з довгим ланцюгом (CD36) у плаценті від жінок, що страждають на ожиріння (Тарасенко К. В., 2015; Живецька-Денісова А. А. та ін., 2017; Rosario F. J. et al., 2016) [41–43].

На відміну від підвищених рівнів маркерів запалення, продукція плацентою естрадіолу та гестагенів у жінок з МС набагато нижча, ніж у худорлявих жінок (Duka Yu. M., Yushchenko M. I., 2022; Phipps E. A. et al., 2019) [37, 44]. Під час вагітності естрадіол і прогестерон синтезуються в мітохондріях плаценти з попередників холестерину. Хоча відсутні суттєві відмінності в концентраціях холестерину в циркулюючому або плацентарному організмі, концентрація холестерину в мітохондріях на 40 % нижча у плацентах жінок з ожирінням. Це пов'язано зі зниженням експресії білка-транслокатора мітохондріального холестерину (Myatt L., Maloyan A., 2016; Howell K. R., Powell T. L., 2016) [45, 46]. Клінічне значення зменшення продукції плацентарного стероїду невідома, але може бути пов'язана зі несприятливими перинатальними наслідками, що спостерігаються у жінок з ожирінням.

Вагітність є унікальним метаболічним станом через зміни в материнському метаболізмі, необхідні для забезпечення внутрішньоутробного росту та збільшення потреб матері в енергії [47–52]. Чутливість до інсуліну знижується на 40–50 % під час вагітності, але значно покращується протягом кількох днів після пологів. У жінок з надмірною масою тіла протягом вагітності

приріст маси тіла є більшим, ніж у жінок з нормальною масою (Desoye G., Cervera-Zivkovic M., 2020) [47]. Цей процес супроводжується зростанням ступеня інсулінорезистентності, що збільшує ризик виникнення гестаційного діабету. На пізніх термінах вагітності у жінок з ожирінням спостерігається збільшення рівня циркулюючих тригліцеридів і холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) водночас зі зниженням рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) порівняно з худими, що значно збільшує активність атерогенезу (Catalano P. M., Shankar K., 2017) [1]. У літературі обговорюється роль мікробіому вагітних з МС у поглибленні метаболічних порушень і зміні експресії генів, відповідальних за ліпідний та білковий обмін (Neuman H., Koren O., 2017; Mahmood T., Arulkumaran S., 2013) [48, 49].

Лонгітудинальне дослідження концентрацій амінокислот у вагітних з ожирінням і нормальною масою виявило зниження рівня лейцину, метіоніну, фенілаланіну, тирозину та валіну з II по III триместр (Wallace J. G. et al., 2019; Travis O. K. et al., 2020; Villalobos-Labra R. et al., 2019) [53–55]. Однак змін в амінокислотах з розгалуженим ланцюгом між худорлявими та жінками з надмірною масою не спостерігалось. З часом відмічалось зниження концентрації амінокислот і градієнтів амінокислот у плода та матері серед жінок з ожирінням, які мали невеликих для гестаційного віку новонароджених порівняно з жінками з нормальною та надмірною масою тіла із середніми для гестаційного віку новонародженими. Зниження градієнтів амінокислот у плода та матері в деяких жінок, що страждають на ожиріння, може бути пов'язане зі зміною активності плацентарного транспортера амінокислот і зниженням активності SNAT плаценти (Коротко О. О., 2016; Zelinska-Khobzey M. et al., 2021; Тишко К., Гнатко О., 2020; Murthi P., Vaillancourt C., 2020) [56–59].

Повні жінки мають підвищений ризик спонтанних передчасних пологів. Відносний ризик збільшення індексу маси тіла (ІМТ) матері на кожні п'ять одиниць у жінок із надмірною масою та ожирінням становить 1,21 для смерті плода (1,09–1,35), 1,24 для мертвонародження (1,18–1,30), 1,16 для перинатальної смерті (1,00–1,35), 1,15 для ранньої неонатальної смерті (1,07–

1,23) та 1,18 для смерті новонародженого протягом першого року життям (1,09–1,28) (Marchi J. et al., 2015) [60]. Ожиріння матері також суттєво збільшує ризик ускладнень анестезії [61–63]. При проведенні епідуральної анестезії у жінок з високим ІМТ частіше визначаються гіпотензивні реакції та тривалі епізоди децелерації плода після введення болюса. Комбінація спінальної анестезії та ожиріння значно погіршує дихальну функцію до двох годин. Загальна анестезія також становить ризик для вагітних з ожирінням через потенційні труднощі з ендотрахеальною інтубацією та збільшення розповсюдженості обструктивного апное.

У післяпологовий період ожиріння матері (Alsheef M. A. et al., 2020) є фактором ризику венозної тромбоемболії та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), скориговане співвідношення шансів ВШ = 14,9; 95 % ДІ 3,0–74,8 [64]. Деякі автори вказують на більш високу частоту післяпологової депресії у жінок з МС (Steinig J. et al., 2017) [65]. Також існує безліч перешкод для успішного грудного вигодовування у жінок, що страждають на ожиріння (Catalano P. M., Shankar K., 2017; Marseglia L. et al., 2016) [1, 66].

Втім, незважаючи на суттєвий поступ у дослідженні впливу МС у вагітних на перинатальні наслідки, багато питань залишаються невирішеними. Це стосується, насамперед, вибору оптимальної тактики прегравідарної підготовки, а також алгоритму профілактики ускладнень вагітності та пологів залежно від особливостей метаболічного профілю.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконане у межах НДР Одеського національного медичного університету МОЗ України, а саме «Новітні лікувально-діагностичні та профілактичні підходи при захворюваннях репродуктивної системи жінки та вагітності високого ризику» (№ держреєстрації 0122U201370) та «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (№ державної реєстрації 0117U007494). Здобувачка є співвиконавцем зазначених тем НДР.

Метою дослідження є оптимізація ведення вагітності у жінок з метаболічним синдромом.

Для досягнення поставленої мети визначені такі **завдання**:

1. Визначити поширеність метаболічного синдрому серед вагітних різного віку (за даними ретроспективного дослідження).
2. Оцінити частоту ускладнень вагітності та пологів у жінок з метаболічним синдромом.
3. Оцінити стан мікробіому кишечника, піхви та сечі у вагітних жінок з метаболічним синдромом.
4. Розробити прогностичну модель для оцінки ризику несприятливих перинатальних наслідків у вагітних з метаболічним синдромом.
5. Створити алгоритм пре- та інтрагравідарної підготовки перинатальних ускладнень у жінок групи ризику.
6. Провести оцінку клінічної ефективності розробленого алгоритму.

Об'єкт дослідження: перинатальні наслідки у вагітних жінок із метаболічним синдромом.

Предмет дослідження: клінічний статус пацієнток з метаболічним синдромом.

Методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні, клініко-лабораторні, клініко-інструментальні, мікробіологічні, медико-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у розширенні уявлень про патогенез ускладнень вагітності та пологів у жінок з МС. Вперше з'ясовані механізми впливу якісного та кількісного складу мікробіому кишечника та сечостатевого шляху на перебіг вагітності на різних термінах гестації. Вперше надано наукове обґрунтування алгоритму прегравідарної підготовки жінок з МС з урахуванням особливостей функціонування мікробіому. Вперше досліджені взаємовідношення мікробіомів кишечника, піхви та сечовивідних шляхів у жінок з МС. Науково обґрунтовані нові прогностичні критерії перинатальних наслідків у жінок з МС, які враховують стан мікробіоценозів. Розширені уявлення про взаємозалежність гормонального профілю та стану мікробіомів вагітних з МС.

Практичне значення отриманих результатів. Впроваджено у практику алгоритм прегравідарної підготовки жінок з МС з урахуванням особливостей функціонування мікробіому, а також нові прогностичні критерії перинатальних наслідків у жінок з МС, які враховують стан мікробіоценозів. Результати дослідження впроваджені у роботу КНП «Пологовий будинок № 5» ОМР, КНП «Миколаївська обласна клінічна лікарня» МОР, Центру перинатальної допомоги КНП «МКЛ №10» ОМР.

Основні теоретичні положення дисертаційної роботи були впровадженні в освітню діяльність Одеського національного медичного університету до використання в начальному процесі кафедри акушерства та гінекології, а також Буковинського державного медичного університету до використання в начальному процесі кафедри акушерства, гінекології та перинатології.

Впровадження результатів дослідження підтверджено відповідними документами (Додаток Ж).

Особистий внесок здобувача. Мета та завдання дослідження визначені спільно з науковим керівником. Клінічні спостереження, обстеження, відбір проб біоматеріалу проведені особисто здобувачкою. Самостійно проведено статистичний аналіз отриманих даних, написано текст дисертаційної роботи та всіх публікацій. Висновки та практичні рекомендації оформлені спільно з науковим керівником.

Апробація результатів дослідження. Матеріали дисертаційного дослідження доповідались на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ожиріння: міждисциплінарний менеджмент» (Одеса, 24–25 листопада 2023 р.), на Буковинському міжнародному медичному конгресі ВІМСО–2024 (Чернівці, 4–5 квітня 2024 р.), III міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Читання ім. професора О. О. Зелінського. Від інновацій в акушерстві і гінекології до персоналізованої медицини» (Одеса, 10–11 травня, 2024 р.), XXVIII Всеукраїнській щорічній науково-практичній конференції «Могилянські читання-2025: досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти»

(Миколаїв, 10–14 листопада 2025 р.), міжнародних наукових конференціях: “Science and Education: Synergy of Innovation” (Берлін, Німеччина, 1–3 вересня, 2025 р.), “Science in the Modern World: Innovations and Challenges” (Торонто, Канада, 3–6 вересня 2025 р.), “Science, Technology and Global Challenges” (Токіо, Японія, 11–13 вересня, 2025 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових робіт, а саме 1 стаття у періодичному науковому виданні, проіндексованому у базі даних SCOPUS, 1 стаття в міжнародному виданні, 4 статті у наукових фахових виданнях України, опубліковано 7 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 170 сторінках, складається зі списку скорочень, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що включає 38 джерел кирилицею і 244 латиницею. Робота ілюстрована 19 рисунками та 11 таблицями. У додатках представлено список опублікованих праць, відомості про апробацію роботи, клінічні шкали, акти впровадження.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН РОЗВИТКУ ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вперше ожиріння було визнано Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) хворобою в 1948 р. у роки створення міжнародних інституцій у галузі громадського здоров'я [67]. З того часу людство зіткнулося зі справжньою епідемією ожиріння — це захворювання вважається одним з найбільш поширених у світі [68–70].

Хоча історично ожиріння вважалося насамперед хворобою населення у промислово розвинених країнах, нині реєструється все більше випадків у країнах із середнім або низьким рівнем доходів [68, 71].

Ожиріння стає провідною причиною захворюваності та смертності в усьому світі [68, 71–73].

На початку сторіччя більше мільярда дорослих людей мали надмірну масу тіла [68], до кінця 2030 р. ця кількість за прогнозами має подвоїтися [74]. Надзвичайно велика кількість років життя втрачається з приводу непрацездатності, зумовленої ожирінням, — 35,8 млн років, що становить 2,3 % від 2,3 % глобального DALY (роки життя, скориговані за інвалідністю) [75]. За приблизними оцінками, до 35 % дорослих у всьому світі страждають на ожиріння, а 2,8 млн осіб щороку помирають від ускладнень і патологічних станів, асоційованих з ожирінням [74].

Метаболічний синдром не є синонімом ожиріння, незважаючи на те, що на теренах пострадянських держав фахова література часто змішує ці поняття [5, 76, 77]. Цей симптомокомплекс охоплює надмірну масу, артеріальну гіпертензію, гіперглікемію і атерогенну дисліпідемію [78]. Його частота, за приблизними оцінками, є втричі вищою, ніж поширеність власне ожиріння [79]. Втім, з огляду на подібність патофізіології цих станів, у подальшому ми робимо акцент переважно на ожирінні, при якому порушення ліпідного обміну є максимально вираженими [23, 30, 80–82].

Хоча ожиріння є багатофакторним захворюванням, спричиненим взаємодією між генетикою, метаболізмом, соціальними, культурними та екологічними факторами, в останні роки вірусну інфекцію пропонується розглядати як можливий кофактор розвитку ожиріння [83, 84]. Імунна реакція залежить від харчового статусу і може бути легко порушена у випадках незбалансованого харчування, таких як ожиріння. Це може схилити людей з ожирінням до підвищеної сприйнятливості до інфекції [85].

В умовах стаціонарного лікування у пацієнтів з ожирінням частіше розвиваються вторинні інфекції та такі ускладнення, як сепсис, пневмонія, бактеріємія, ранові та респіраторні інфекції [86–89]. Ожиріння асоціюється з підвищеним ризиком ускладнень внаслідок інфекцій на місці операції [90–94]. Люди, що страждають на ожиріння, мають підвищений ризик зараження *H. pylori* [95], а діти з надмірною масою мають втричі більший ризик розвитку кокового менінгіту [96]. Ожиріння також є фактором ризику тяжкої інфекції та смерті, спричиненої пандемічним штамом грипу H1N1 та SARS-COVID [97–99].

У тварин аденовірусний серотип Adv31 та Adv9 корелює з ожирінням і є адипогенним у культурі клітин тварин [100]. Пташиний аденовірус (SMAM-1) та аденовірус людини 36 (Adv36) були пов'язані з ожирінням [83, 84, 101], і є повідомлення, що вказують на значну роль аденовірусів у розвитку ожиріння людини. Втім, доказовість цих тверджень залишається невисокою.

Загалом ці спостереження вказують на те, що надмірний розвиток жирової тканини робить людину схильною до виникнення різних інфекцій. З іншого боку, за останні кілька років було отримано нові дані, які свідчать про те, що інфекційні агенти можуть бути причиною ожиріння. Серед безлічі інфекційних збудників аденовіруси є патогенами людини, які більше за інших причинно та корелятивно пов'язані з ожирінням тварин і людини, та, схоже, безпосередньо впливають на жирову тканину [83].

Ще один важливий кофактор в етіопатогенезі ожиріння — якісний та кількісний склад мікробіоти кишечника [101–109]. Оскільки мікробіота

кишечника чинить різні ефекти на кишковому середовищі, яке впливає на віддалені органи та шляхи, вона вважається повноцінним ендокринним органом [101]. Мікробіота відіграє важливу роль у репродуктивній ендокринній системі протягом усього життя жінки, взаємодіючи з естрогенами, андрогенами, інсуліном та іншими гормонами. Дисбаланс складу мікробіоти кишечника може призвести до низки захворювань і станів, таких як ускладнення вагітності, ожиріння, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), ендометріоз та рак; проте дослідження механізмів впливу є обмеженими [110, 111].

Мікробіота кишечника заселяє переважно товсту кишку [112]. Приблизно 90 % видів бактерій належать до типу *Firmicutes* (тобто *Bacillus spp.*) та *Bacteroidetes* (*Bacteroides spp.*). Іншими важливими видами є актинобактерії (зокрема, *Bifidobacterium spp.*), протеобактерії (*Escherichia*, *Helicobacter*) та група *Verrucomicrobia* (*Akkermansia spp.*). Однак між окремими індивідуумами існують значні відмінності, які відбивають високу міжіндивідуальну варіативність. Сьогодні описано три основні популяції бактерій (ентеротипи), керовані високим співвідношенням 1 з 3 таксонів: *Bacteroides* (ентеротип 1), *Prevotella* (ентеротип 2) та *Ruminococcus* (ентеротип 3). Ентеротип *Bacteroides* пов'язаний з дієтою, багатою на білки та тваринні жири, тимчасом як ентеротип *Prevotella* пов'язаний з дієтою з високим вмістом вуглеводів [113–115].

Мікробіота кишечника регулює багато фізіологічних процесів за допомогою взаємодій з хазяїном, таких як перетравлення їжі, засвоєння та обмін поживних речовин, синтез вітамінів і жовчних кислот, а також модуляція вродженого і слизового імунітету, епітеліального росту, запобігання розмноженню патогенних мікроорганізмів [21], і навіть регуляція експресії генів хазяїна [112, 116, 117]. Потенційна можливість кишкової мікробіоти сприяти ожирінню пояснюється отриманням додаткової енергії з неперетравних дієтичних крохмалів (продукція SCFA), що може збільшити енергетичну цінність добового раціону на 10 % [101, 102, 118]. Крім того, важливу роль відіграють запальні процеси, спричинені бактеріальною транслокацією ліпополісахаридів та ендотоксемією, а також залучення гормональних

механізмів (активація рецепторів білка G і гормональний контроль апетиту хазяїна) [119, 120]. Генетичні фактори й епігенетичні ознаки відіграють важливу роль у взаємозв'язку між складом мікробіоти кишечника і схильністю до ожиріння, а також постбіотиками та продукцією метаболітів. Інші процеси теж можуть брати участь у взаємодії мікробіоти й енергетичного обміну, включаючи відчуття смаку, анаеробний метаболізм у спокої та термогенез [121–123].

Згідно з останніми даними ВООЗ, існують значні розбіжності в епідеміології ожиріння у жінок по всьому світу. Найнижчі рівні зареєстровані в Ефіопії (3,7 %), найвищі — в Науру (93 %) [68–70]. Високі рівні поширеності ожиріння серед жінок притаманні США, південній Європі, країнам Східного Середземномор'я. Жінки страждають на ожиріння частіше, ніж чоловіки, в окремих популяціях більше 50 % жінок мають гіпертрофний аліментарний статус [68, 71].

На жаль, значна кількість жінок з ожирінням належать до репродуктивного віку — їх не менше 23 % від загальної чисельності випадків [124]. До того ж, в останні роки зросла кількість дівчат-підлітків з аліментарно-конституційним ожирінням [125, 126]. Доведено, що не лише діти з надмірною масою тіла частіше стають дорослими з ожирінням, але у дітей повних батьків ризик захворіти на ожиріння у дорослому віці є вищим у два-три рази [125]. У підлітків з ожирінням зростає ризик розвитку діабету, гіпертонії, дисліпідемії та серцевих хвороб протягом життя [127].

Велика частина витрат на надмірну масу та ожиріння пов'язана із супутніми захворюваннями. Ожиріння є третім за значущістю фактором ризику патологічного обтяження хронічних захворювань у країнах з високим рівнем доходу [128–132]. За підрахунками, майже 45 % витрат на лікування цукрового діабету пов'язано з супутнім ожирінням і майже 25 % тягаря серцево-судинних захворювань, зокрема ішемічної хвороби серця, пов'язані із зайвою масою та ожирінням [128]. Навантаження, пов'язане з кількома видами раку, також може мати зв'язок з ожирінням, за оцінками, 10 % випадків раку корелює з ожирінням [129]. Ожиріння збільшує ризик гіпертонії, діабету, венозної

тромбоемболії, дисліпідемії, ішемічної хвороби серця, ішемічних інсультів й артриту, має значні наслідки для репродуктивного здоров'я [130–132].

При проведенні аналізу впливу ожиріння на національні та глобальну економіку розрізняють як прямі, так і непрямі витрати [133–136]. Прямі витрати пов'язані з медичним лікуванням, включаючи ліки, госпіталізацію, реабілітацію та оплату праці медичних працівників, тимчасом як непрямі витрати, часто набагато більші, виникають внаслідок втрати роботи та зниження продуктивності праці через хворобу чи інвалідність [128, 133]. У Великій Британії на лікування ожиріння щороку витрачається більше 10 млн фунтів стерлінгів, а з урахуванням непрямих витрат — до 2 млрд фунтів стерлінгів на рік [134]. У США очікується зростання прямих витрат на лікування ожиріння до 1 трильйону доларів до 2030 р., що становить 18 % загальних витрат на охорону здоров'я [135]. У країнах ЄС прямі витрати на лікування ожиріння сягають 50 млрд євро на рік [136]. Очікується зростання прямих і непрямих витрат на лікування ожиріння та пов'язаних з ним захворювань принаймні вдвічі протягом найближчих 10 років.

Деякі супутні захворювання, пов'язані з ожирінням, стосуються саме репродуктивного здоров'я жінок, впливаючи на фертильність [137]. Описаний зв'язок генітального раку у жінок з ожирінням. Ожиріння пов'язане з ризиком маткових кровотеч, виникненням СПКЯ, зменшенням оваріального резерву, безпліддям, невиношуванням [138–141]. У жінок з ожирінням частіше виникають стресове нетримання сечі, генітальний пролапс [141].

Під час вагітності у таких жінок є значно більшим ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень, прееклампсії, гестаційного діабету, частіше доводиться вдаватися до оперативного розродження, більшою є крововтрата у пологах, частіше трапляються ускладнення кесаревого розтину, зокрема хірургічна інфекція [142–145]. Ожиріння є фактором ризику раку молочної залози в постменопаузі, раку ендометрію та раку яєчників [146–148].

Безпліддя частіше спостерігається у жінок із зайвою масою та ожирінням через порушення овуляції; однак цікаво, що зниження ефективності

контрацепції у жінок з ожирінням призводить до збільшення кількості незапланованих вагітностей [137, 149, 150].

Акушерські супутні захворювання суттєво сприяють вартості епідемії ожиріння, призводять до більшого навантаження на мережу спеціалізованих закладів [133]. Крім того, у новонароджених від матерів з ожирінням значно частіше визначаються вроджені аномалії, зокрема дефекти нервової трубки та черевної стінки [151, 152]. Частіше також зустрічаються макросомія, мертвонародження та різноманітні перинатальні стани, які потребують перебування у відділенні інтенсивної терапії [142, 151–153].

Повні жінки мають вищі показники частоти ускладнень під час вагітності [142–145, 154, 155]. За даними Tahir M., Sabaratnam A. (2013), частота гестаційного діабету є вищою у порівнянні з нормотрофними вагітними у 1,8–16 разів, гіпертензивних станів — у 2,1–4,0 раза, оперативного розродження — у 2,0–4,6 раза, прееклампсії — у 1,6–11,2 раза, передчасних пологів — у 1,3–2,9 раза, мертвонародження — у 1,5–5,3 раза, перинатальної патології — у 1,2–5,8 раза [154].

Проте у багатьох з них вагітність може не настати протягом усього життя — за даними літератури, до 40 % жінок з ожирінням є безплідними [142–145]. Вплив ожиріння на репродуктивну функцію реалізується за рахунок кількох механізмів [137, 142, 155–157].

Перш за все, це функціональні зміни у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій (ГГЯ) осі [137, 155]. Повні жінки часто мають вищі показники циркулюючого інсуліну, який є відомим стимулом для збільшення яєчників і продукції андрогенів, які ароматизуються до естрогену у високих концентраціях на периферії через надлишок жирової тканини, що призводить до запуску каскаду патологічних реакцій [155, 156]. Негативний зворотний зв'язок ГГЯ-осі впливає на продукцію вироблення гонадотропінів [155]. Це призводить до порушень менструального циклу й ановуляції. Гіперінсулінемія є причетною до патогенезу СПКЯ, що характеризується олігоменореєю і гіперандрогенією [139, 157].

Ожиріння сприяє резистентності до інсуліну і посилює симптоми СПКЯ у жінок з ожирінням. Підвищений рівень андрогенів при СПКЯ призводить до відкладання вісцерального жиру, що, у свою чергу, веде до інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, додатково стимулюючи вироблення андрогенів у яєчниках і надниркових залозах — класичний приклад хибного кола. Поширеність СПКЯ серед жінок з надмірною масою тіла наближається до 30 % [139, 157].

Слід зазначити, що під час вагітності маса тіла у жінок з ожирінням зростає значно більше, ніж у жінок з нормотрофним аліментарним статусом [158]. Жінки з ожирінням мають знижену фертильність навіть за відсутності овуляторної дисфункції. Обстеження великої американської когорти (понад 7000 жінок) виявило знижену фертильність у жінок з ожирінням. Подібні дані опублікували van der Steeg et al., які обстежили 3000 жінок з ожирінням та з нормальним циклом і довели, що ймовірність спонтанного зачаття лінійно зменшується зі зростанням ІМТ [159].

Ожиріння також впливає на ефективність допоміжних репродуктивних технологій (ART), причому знайдено чимало доказів того, що патологія виходить за межі суто овуляторного розладу [18–20, 160]. У жінок з ожирінням спроби запліднення *in vitro* (ЕКЗ) є менш вдалимими, вилучені запліднені ооцити рідше розвиваються нормально [18]. Показано, що застосування ART при надмірній масі помірно впливає на ризик народження дитини з малою масою із об'єднаним співвідношенням шансів 0,90 [160]. При морбідному ожирінні III ступеня ($\text{IMT} > 40 \text{ кг/м}^2$) лише у 50 % спроб ЕКЗ були вдалимими [20].

Багато досліджень продемонстрували негативний вплив ожиріння на рівень народжуваності (low birth rate, LBR) та кореляцію цього показника зі збільшенням ІМТ [161].

Доведено, що покращення ІМТ матері та способу життя до вагітності підвищує фертильність і запобігає ускладненням вагітності, пов'язаним з ожирінням у матері, хоча рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які оцінюють конкретні заходи, проведено небагато [162–166]. Так, дослідження

результатів вагітності після втрати маси ($n = 164$) продемонструвало відсутність впливу на первинний результат глюкози натщесерце на 26–28-му тижнях вагітності, але значне зниження частоти несприятливих материнських і перинатальних наслідків, пов'язаних з ожирінням, після 12-тижневої модифікованої дуже низькоенергетичної дієти (very low energy diet — VLED) — 800 калорій на день, порівняно зі стандартним дієтичним втручанням. Значно більшої втрати маси тіла було досягнуто в групі VLED (13,0 кг проти 3,2 кг; $p < 0,01$) [162]. Дослідження US Prepare ($n = 326$) показало, що поведінкове втручання щодо зниження маси, яке включає регулярні телефонні коучинг-сеанси до завершення вагітності, було пов'язане з більшою втратою маси до вагітності порівняно зі звичайним лікуванням (3,7 кг проти 0,6 кг; $p < 0,001$), але більшим гестаційним зростанням маси (GWG) (13,2 кг проти 10,3 кг; $p = 0,03$). Вторинний (дослідницький) аналіз не продемонстрував різниці в результатах вагітності, за винятком спонтанної втрати вагітності (5 % проти 12 %) і нижчого рівня гестаційного діабету на ранніх термінах вагітності (25 % проти 35 %) [163]. Дослідженням PreBABE (ACTRN12620001238965) і (ACTRN12621000128897) встановлено, що покращення ІМТ матері та способу життя до вагітності підвищує фертильність і зменшує ускладнення вагітності, пов'язані з ожирінням у матері; існує кілька РКД, які оцінюють конкретні заходи [164].

Оптимальний термін пологів для жінок з ожирінням під час вагітності невідомий; однак, на думку Ferris L. et al. (2022), пологи до 40-го тижня можуть знизити ризик мертвонародження, післяпологової кровотечі та пологової травми, включаючи дистокію плечового суглоба [169]. Ранні пологи також можуть бути показані для супутніх захворювань і захворювань плода. Показники індукції пологів є вищими у жінок із надмірною масою та ожирінням, як і тривалість першого періоду пологів, а індукція буде неуспішною [170].

Примітно, що індукція пологів до 40-го тижня вагітності зменшує частоту екстреного кесаревого розтину у жінок з ожирінням.

Екстрений кесарів розтин пов'язаний з вищим ризиком материнської захворюваності через анестезіологічні, механічні та операційні труднощі, за повідомленнями, у вагітних з ожирінням III ступеня він досягає 40 %. Ожиріння у матері також є фактором ризику невдалих вагінальних пологів після кесаревого розтину (VBAC) [171–174]. Повідомляється, що частота вагінальних пологів становить 55 % порівняно з 71 % серед жінок із нормальним ІМТ. Ризик розриву матки при VBAC також підвищується для жінок з ожирінням III ступеня [172].

Robker J. et al. (2018) повідомляли про відмінності в метаболітах яєчників у жінок з ожирінням і асоціації активованого проліфератором пероксидази гамма-рецептора (PPARG) як регулятора клітинних функцій, таких як адипогенез й активатор імунних клітин [174].

Зафіксовано значне зниження гастрошизису плода у матерів, що страждають на ожиріння, порівняно з жінками з нормальною масою тіла (ВШ = 0,17; 95 % ДІ 1,3–1,5) [175]. На результати скринінгу материнської сироватки з використанням різних маркерів впливає підвищений ІМТ матері, [176]. Діагностика аномалій розвитку плода за допомогою ультразвукового обстеження анатомії плода обмежена у вагітних із підвищеним ІМТ [177]. Є дані про збільшення вроджених вад серця у плодів жінок з ожирінням [153].

Протягом вагітності зростає інсулінорезистентність, і це може спричинити субклінічну метаболічну дисфункцію до прогресування гестаційного діабету, гестозу та макросомії плода. Зв'язок між ожирінням і діабетом створив термін «діабетизм» (diabesity), що позначає їхню часту асоціацію [178].

Вплив ожиріння на регулювання функціонування ГГЯ-осі вивчали не лише у клінічних дослідженнях, але й з використанням тваринних моделей [179–181]. Tortoriello D. V. et al. показали, що у мишей з ожирінням, викликаним дієтою (DIO), на 60 % знижуються природні показники вагітності, але цей дефект можна подолати екзогенними гонадотропінами, що свідчить про залучення центрального механізму. Ця група також спроектувала модель миші з

генетичними мутаціями, що ведуть до ожиріння та безпліддя незалежно від дієти. Дослідники виявили, що миші, стійкі до розвитку цього фенотипу, мали більш високий рівень рецепторів лептину в гіпоталамусі [180]. Це збігається із клінічними даними — повні жінки мають більш високий рівень лептину в крові та більш низький рівень адипонектину [181].

Жінки з високими концентраціями лептину в сироватці крові мають нижчі показники вагітності при ЕКЗ [20]. Snider A. P., Wood J. R. (2019) вивчали еуменорейних жінок з ожирінням і виявили, що амплітуда піків секреції лютеїнізуючого гормону у них суттєво зменшилася, що вказує на залучення ГГЯ-осі [182].

Існує велика кількість літератури, що підтверджує вплив ожиріння на ооцит [183–185]. Повні жінки, які перенесли ЕКЗ, мають зміни у фолікулярному середовищі, яке містить більш високий рівень інсуліну, тригліцеридів і маркерів запалення (лактат, С-реактивний білок тощо) [18, 19, 183]. Ожиріння впливає на реакцію яєчників на стимуляцію гонадотропінами, що потребує більших доз та триваліших курсів лікування. У жінок з ожирінням меншим є вихід ооцитів, більшим — показник скасування циклу. У DIO-моделях ожиріння у мишей яєчники демонструють більше апоптотичних фолікулів та менше зрілих ооцитів. При більш пильному вивченні аномальні ооцити у мишей демонструють високі показники мейотичних порушень, визначається анеуплоїдія з роздробленими дезорганізованими мейотичними веретенами [186].

Machtinger R. et al. дослідили ооцити, які не вдалося запліднити у циклах ЕКЗ у хворих на ожиріння жінок. У цих ооцитах описані безладні мейотичні веретена з неправильно вирівняними метафазними хромосомами [187]. Поряд з порушеннями мейозу при анеуплоїдії, зумовленій ожирінням, також відбуваються інфраструктурні зміни, зокрема функції мітохондрій ооцитів. У мітохондріях мишей з ожирінням порушена архітектура, вони містять менше кристалів, більшу кількість вакуолей з ознаками набряку [187]. Також є зміна в розподілі мітохондрій, зі скупченням по всьому полю порівняно з рівномірною

перинуклеарною локалізацією в контрольній групі. Ці аномальні мітохондрії є проявом метаболічного стресу, який може призвести до компенсаційного збільшення утворення мітохондрій, яке підтримується за підвищеної кількості копій мітохондріальної ДНК в ооцитах мишей з ожирінням. Крім змін мітохондрій, є свідчення стресових змін структур ендоплазматичного ретикулума [188]. В іншому дослідженні відзначали підвищену експресію маркерів стресу ER ATF4 та GRP78 і посилений апоптоз гранульозних клітин. Ці явища корелювали з підвищеною експресією активуючого фактора транскрипції у фолікулярній рідині жінок з ожирінням, які перенесли ЕКЗ [189]. Є дані, що у жінок із СПКЯ також відбуваються подібні зміни ооцитів, однак не в усіх вони пов'язані із супутнім ожирінням [139].

Один з можливих механізмів ушкодження органел ооцитів у жінок з ожирінням — це ліпотоксичність [183, 190]. Надлишок жирних кислот, отриманих з добового раціону, може зберігатися як тригліцериди в адипоцитах. При надмірному аліментарному навантаженні ліпідами жирні кислоти нагромаджуються в інших тканинах, чинять токсичну дію [190].

Повні жінки мають вищий рівень циркулюючих вільних жирних кислот, які ушкоджують клітини через механізми перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), унаслідок чого зростає продукція активних форми кисню (АФК), які індукують мітохондріальний та ER-стрес, що зрештою призводить до апоптозу [191, 192]. У жінок з ожирінням, які перенесли ЕКЗ, підвищений рівень вільних жирних кислот у фолікулярній рідині корелював з аномальною морфологією кумулюсно-ооцитарних комплексів [189]. Ооцити мишей, що страждають на ожиріння, відрізняються збільшеним виробництвом АФК і зменшенням рівня глутатіону — важливого антиоксиданту, який здійснює захист внутрішньоклітинних структур від ушкодження АФК [187]. Ліпотоксичність відіграє певну роль у розвитку інсулінорезистентності та схильності до виникнення запальних станів у жінок з ожирінням [190].

Жирова тканина є ендокринним органом, який продукує багато прозапальних адипокінів, лептин, фактор некрозу пухлини, а також

інтерлейкін-6 [193]. Повні жінки мають нижчий вміст у крові адипонектину [181]. Генетично модифіковані миші з мутацією гена адипонектину виявляють непереносимість глюкози та гіперліпідемію [194]. У культурі первинних трофобластів людини вплив ІЛ-6 стимулює нагромадження жирних кислот і подальшу ліпотоксичність [195]. Залучення прозапальних цитокінів й адипонектинів має критичне значення при репродуктивних подіях, таких як розрив фолікула під час овуляції та інвазія трофобласта в рецептивний ендометрій [196, 197].

Бластоциста, що розвивається, продукує адипонектин, інтерлейкіни ІЛ-1 та ІЛ-6 [195]. Змінене запальне середовище у жінок з ожирінням, ймовірно, впливає на ці процеси.

Більш високий рівень лептину в сироватці крові у жінок з ожирінням корелює з вищим рівнем лептину у фолікулярній рідині [198]. Дослідження *in vitro* показали, що лептин впливає на стероїдогенні шляхи в клітинах гранульози, знижуючи продукцію естрогенів і прогестерону залежно від дози. Цей ефект ожиріння на рівні ооцита чинить подальший вплив на сприйнятливості ендометрію та імплантацію ембріона [183–185].

Порівняння циклів ЕКЗ з аутологічними ооцитами показують, що жінки з ожирінням частіше дають неякісні ембріони. Childs G. et al. (2021) відзначають, що ембріони у жінок з ІМТ > 25 кг/м² мали менше шансів розвинути після запліднення [199]. Серед тих ембріонів, що досягли стадії бластоцисти, було менше клітин в трофектодермі [18, 200]. Ембріони також можуть бути сприйнятливими до ліпотоксичності. Мишачі ембріони, одержані в моделях ожиріння, мають нижчу експресію рецептора інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1R), негативно впливаючи на чутливість до інсуліну і транспорт глюкози на критичній стадії розвитку. Мишачі ембріони, культивовані в надлишку пальмітинової кислоти, яка є найбільш поширеною вищою жирною кислотою в сироватці крові людини, мають менше ядер і змінену експресію IGF-1R. Коли ці ембріони були перенесені в матку, новонароджені мишата мали меншу масу при народженні [201, 202].

У жінок, які перенесли ЕКЗ, підвищені рівні специфічної омега-3 жирної α -лінолевої кислоти були пов'язані зі зниженням частоти вагітності. Підвищене співвідношення лінолевої кислоти, омега-6 жирної кислоти до α -лінолевої кислоти корелювало із покращенням частоти вагітності [18].

Окрім централізованої дії на ГГЯ-вісь, підвищений рівень лептину в жінки з ожирінням може чинити прямий негативний вплив на ембріон [196, 203]. *In vitro* лептин надає стимулювальної дії на ріст трофобластичних стовбурових клітин людини, зниження його продукції зменшує проліферацію та різко збільшує апоптоз [203]. Підвищений рівень лептину при ожирінні може зменшити чутливість трофобласта до його впливу.

Існують суперечливі дані щодо того, чи значно ожиріння впливає на ендометрій. Деякі дослідження не показали різниці у швидкості імплантації у вагітних з ожирінням порівняно зі здоровими нормотрофними суб'єктами контролю, що дало змогу зробити висновок, що ожиріння не впливає негативно на ендометрій. Однак Dessolle L. et al. опублікували ретроспективний огляд 450 заморожених ембріонів донорів-ооцитів і виявили, що ІМТ є незалежним провісником успішної клінічної вагітності [204]. У дослідженнях DIO на мишах було показано, що децидуалізація ендометрію суттєво порушується в ожирілих мишей [186]. Подібні дані одержані й в інших експериментальних тварин [205–207].

Чимало ускладнень вагітності, що спостерігаються у жінок з ожирінням, пов'язані з порушенням функції плаценти. В італійському дослідженні 700 жінок, яким перенесли донорські ооцити, виявили значно вищий рівень спонтанних абортів: 38,1 % порівняно з 13,3 % у контролі [208].

Метааналіз 2008 р. оцінював частоту невиношування після спонтанного зачаття та після застосування ART [209]. Показано, що жінки з надмірною масою тіла мали значно вищий ризик викидня у I триместрі вагітності з коефіцієнтом шансів 1,67 [18, 209]. Аналіз підгрупи підтвердив цю знахідку в донорсько-ооцитарних циклах, але не в загальній когорті, яка проходила ЕКЗ із застосуванням інтрацитоплазматичної ін'єкції сперми (ICSI) [209]. За даними

національного реєстру США, у жінок з ожиріння підвищений ризик повторного викидня із співвідношенням шансів 3,5 у порівнянні з нормотрофними вагітними [210]. У жінок з повторною втратою вагітності в анамнезі ожиріння є відомим фактором ризику викидня в подальших вагітностях [142]. Хромосомний аналіз зразків ембріональних тканин після звичного викидня у жінок, що страждають на ожиріння, показав, що переважають еуплоїдні тканини, тобто є можливим припустити потенційний незалежний вплив ожиріння насамперед на ендометрій [211]. Механізм цього впливу досі не зрозумілий.

Вважається, що лептин відіграє роль регулятора у реконструкції епітелію ендометрію людини, стимулює проліферацію і апоптотичні клітинні шляхи [196, 211, 212]. Цей гормон може модулювати сприйнятливість ендометрію, про що свідчить підвищена регуляція маркерів сприйнятливості при впливі лептину як в епітеліальних, так і у стромальних клітинах ендометрію [212]. Хронічна дисрегуляція шляхів лептину при ожирінні може негативно позначитися на імплантації.

Цікавими є останні дані щодо так званих трансгенераційних ефектів у вагітних жінок з ожирінням, відомих також як «фетальне програмування» [213]. Чимало досліджень показали, що ожиріння матері може створювати ризик метаболічних порушень для нащадків, навіть через кілька поколінь. Діти від матері з ожирінням частіше страждають на ожиріння, діабет 2-го типу та серцево-судинні захворювання у дорослому віці [214]. Ці ефекти іноді зберігаються у їхніх нащадків. Це може бути пов'язано із внутрішньоутробними епігенетичними модифікаціями [213]. У DIO-моделі новонароджені миші менші при народженні, але потім демонструють надмірний ріст та розвиток ожиріння [186].

Вплив мікробіоти кишечника та бактерій, що мешкають на інших слизових ділянках, на здоров'я став популярною галуззю досліджень за останні 10 років, що швидко розвивається [101–109, 215–219]. Функціональну відповідність бактерій, що становлять мікробіом кишечника, продемонстровано

у дослідженні фізіологічної активності пробіотиків, фекально-мікробіомної трансплантації (FMT) та в бариатричній хірургії [102]. Вплив мікробіому кишечника виходить за межі цього органа через запальні та метаболічні зміни, викликані дисбіозами та супутньою патологією [110]. Показано залежність мікробіому кишечника від впливу естрогену, однак мікробіом кишечника, у свою чергу, також суттєво впливає на рівень естрогену [101–103]. Вплив мікробіому кишечника на рівні естрогену в організмі хазяїна реалізується, зокрема, через секрецію β -глюкуронідази — ферменту, який декон'ює естроген, даючи йому змогу зв'язуватися з рецепторами і таким чином реалізувати свій фізіологічний вплив [104]. Біологічно активним є лише незв'язаний вільний естроген.

Більшість кон'югованих естрогенів зв'язуються через глікопротеїновий глобулін, який зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), що виробляється печінкою [215]. Низькі рівні ГЗСГ пов'язані з розвитком метаболічного синдрому й ожиріння [220]. Загальновизнано, що естроген відіграє значну роль у багатьох хворобливих станах, включаючи гінекологічні захворювання та рак. До інших естроген-опосередкованих захворювань належать МС та ожиріння.

Сукупні епідеміологічні дані свідчать про захисний ефект високого споживання харчових волокон (основне джерело SCFA) для підтримання здорової маси тіла [118, 221]. Як зазначалося раніше, одна з метаболічних ролей мікробіоти кишечника полягає у збиранні енергії з дієти хазяїна; наприклад, деякі види мікробів (особливо *Firmicutes*) можуть генерувати SCFA з неперетравних харчових крохмалів, які відіграють важливу метаболічну роль у регулюванні витрат енергії для підтримання енергетичного гомеостазу і здатні вплинути на розвиток ожиріння [118].

Запропоновано кілька механізмів участі SCFA у розвитку ожиріння: 1) забезпечують додаткове джерело енергії (що еквівалентно 10 % добової норми споживання калорій) та сприяють надмірному відкладенню жиру в організмі; 2) є лігандами для рецепторів, пов'язаних з G-білками — GPR41 і GPR43, які регулюють витрати енергії; 3) регулювання жирового фактора, спричиненого

голодуванням (FIAF); 4) ліпогенез *de novo*; 5) регуляція гомеостазу глюкози; 6) регуляція секреції лептину за допомогою рецептора вільних жирних кислот (FFAR); 7) модуляція реакції ситості [222]. Крім того, SCFA нещодавно були пов'язані з контролем артеріального тиску [223].

Під час вагітності багатство та різноманітність вагінальної мікробіоти зменшується, і домінуючу роль відіграють види *Lactobacillus*. Передбачається, що ця стабільність мікробіому пов'язана з вищими рівнями концентрації естрогену, відсутністю менструації та модифікацією цервікальної та вагінальної рідини [224–226].

При неускладненій вагітності таксономічний склад вагінальної мікробіоти залишається стабільним, за винятком найбільш пізнього терміну вагітності, перед пологами, коли спостерігається підвищене мікробне різноманіття. Завдяки цьому збільшенню кінцевої різноманітності, вагінальний мікробіом стає схожим на мікробіом невагітної жінки та, як вважається, діє як тригер для початку пологів [224].

В організмі жінки *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* і *Proteobacteria* становлять 70–90 % усіх бактерій, що мешкають у шлунково-кишковому тракті [112], з явною поширеністю *Firmicutes* і *Bacteroides*. Мікробіоми жіночого кишечника можна класифікувати на різні класи, які називаються ентеротипами. Нині розрізняють три типи ентеротипів: ентеротип I, який характеризується наявністю бактероїдів; ентеротип II, представлений *Prevotella*; ентеротип III з домінуванням *Ruminococcus*. Три ентеротипи, ймовірно, залежать від дієти та виконують певні функції, такі як вплив на продукцію енергії при травленні компонентів їжі [227]. Європейська дієта, багата тваринним білком і ліпідами, пов'язана з ентеротипом I (*Bacteroides*), який виробляє енергію в основному з білків і вуглеводів. Під час здорової вагітності мікробіом кишечника фізіологічно змінюється в кількості, складі й функціонуванні, щоб сприяти метаболічним та імунологічним змінам, корисним для здоров'я матері та плода [112, 228]. Під час нормальної вагітності протягом I триместру кишкова мікробіота нагадує мікробіоту здорової невагітної жінки з переважанням

Firmicutes (особливо *Clostridiales* і *Faecalibacterium prausnitzii*) над *Bacteroides* [228]. Згодом мікробіом кишечника збільшується, а його якісний склад різко змінюється протягом вагітності [229]. З II по III триместр відбувається прогресуюче зменшення α -різноманітності (внутрішньоіндивідуальна міжвидова різноманітність) і збільшення β -різноманітності (міжсуб'єктна різноманітність) [112, 229]. Ці результати під час вагітності можуть бути наслідком прогресивного збільшення маси (в межах норми) та резистентності до інсуліну, яка вважається сприятливою для росту плода. Ці зміни в різноманітності можна вважати фізіологічними адаптаціями [230].

Протягом вагітності кількість бактерій, що продукують бутират, відомі своїми протизапальними властивостями, зменшується, тимчасом як кількість біфідобактерій, протеобактерій та бактерій, які продукують молочну кислоту, зростає [229].

У міру розвитку вагітності кишковий мікробіом поступово збагачується бактеріями, які сприяють збільшенню маси, виробленню та нагромадженню енергії та резистентності до інсуліну, що є важливим для росту плода і майбутнього грудного вигодовування [228, 229]. Дійсно, зростаюча присутність *Akkermansia*, *Bifidobacterium* і *Firmicutes* пов'язана зі збільшенням нагромадження енергії [212]. Цей діабетогенний стан підтверджується дослідженням, яке перевіряло трансплантацію кишкових бактерій у III триместрі безбактерійним мишам, викликаючи метаболічні зміни, подібні до гестаційного діабету [231].

Поступове збагачення *Actinobacteria* (особливо *Propionibacterium*) і *Proteobacteria* (*Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*) може бути корисним для захисту материнсько-фетального комплексу від зовнішніх інфекцій [229]. Протягом III триместру спостерігається значне зменшення кількості бактерій, що виробляють коротколанцюгові жирні кислоти (наприклад, *Faecalibacterium prausnitzii*), з меншим утворенням бутирату. Ця метаболічна зміна пов'язана зі слабким запаленням, зниженою чутливістю до інсуліну та підвищеним всмоктуванням основних елементів у кишечнику [228].

На відміну від концепції «стерильної плаценти», яка колись була домінуючою в науковому світі, нові дослідження демонструють існування мікробіоти в плаценті, амніотичній рідині, пуповинній крові та меконію при фізіологічній вагітності [232]. Гіпотеза внутрішньоутробної колонізації припускає, що під час вагітності мікробіом плаценти колонізує плід у міру його розвитку.

Поширеним наслідком ожиріння у матері є дисбактеріоз кишечника та «синдром дірявої кишки», який визначається як ослаблення або недостатність епітеліального бар'єру кишечника, викликаного стресом, хронічним запаленням та дисбактеріозом кишкової мікрофлори [233]. «Синдром дірявої кишки» може збільшити транслокацію бактерій під час вагітності, що призводить до колонізації мезентеріальних лімфатичних вузлів, плаценти та згодом — плода [228, 233].

Потенційним механізмом дії може бути активація плацентарних запальних шляхів через імунні клітини та прозапальні цитокіни у вагітних з надмірною масою тіла, особливо при МС [234]. Це суттєво впливає на функції плаценти, що призводить до гіпоксемії та обмеження перфузії, а відтак — до несприятливих перинатальних наслідків. У плаценті жінок з ожирінням розвивається запальна відповідь, яка включає інфільтрацію макрофагами через збільшення продукції білка хемоатрактанта моноцитів (MCP)-1 і фактора некрозу пухлин [235]. Було висунуто гіпотезу, що це негативно впливає на плацентарне перенесення поживних речовин, і дійсно — плаценти жінок з ожирінням демонструють знижену експресію натрійзалежного транспортера нейтральних амінокислот [236].

У повних вагітних відмічається дисрегуляція окисно-відновного балансу у тканинах фетоплацентарного комплексу, зниження вмісту та транспорту жирних кислот у тканині плаценти, яке супроводжується підвищенням активності плацентарної ліпопротеїнліпази і може бути відповідальним за плацентарне нагромадження тригліцеридів [237].

Важливу роль у розвитку метаболічних порушень при вагітності відіграють зміни у продукції SCFA. Доведено, що SCFA пов'язані з прогресуванням гестаційного діабету, прееклампсії та внутрішньопечінкового холестазу вагітності [238].

Загалом, незважаючи на суттєвий прогрес у дослідженні впливу метаболічного синдрому на фертильну функцію, перебіг вагітності та пологів, багато питань залишаються невирішеними. Це стосується як суто теоретичних, так і клінічно значущих аспектів прогнозування ускладнень вагітності та їхньої профілактики, у тому числі на прегравідарному етапі. Залишається недослідженим вплив мікробіоти кишечника, піхви та сечових шляхів на метаболізм у жінок з надмірною масою тіла. Зберігає актуальність теоретичне обґрунтування алгоритму пре- та інтрагравідарної підготовки перинатальних ускладнень у жінок групи ризику, а також проведення оцінки клінічної ефективності розробленого алгоритму у коротко- та довгостроковій перспективі.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Програма дослідження

Дизайн роботи — когортне обсерваційне дослідження з подвійним контролем. Дослідження проведене на базі міського пологового будинку № 7 (м. Одеса) у два етапи. Лабораторні дослідження проведено в Центрі репродуктивної та відновної медицини ОНМедУ.

На першому етапі виконано ретроспективний аналіз медичної документації за 2015–2020 рр., визначено частоту вагітності у жінок з МС й ожирінням, проведено оцінку особливостей перебігу вагітності та пологів, визначено перинатальні наслідки. Кількість проаналізованих обмінних карт — 387.

На другому етапі обстежені 120 жінок з МС, рандомізовано розділені на дві клінічні групи. У 1-шу клінічну групу (порівняння) увійшли 60 вагітних з МС, для яких не застосовувалися жодні додаткові програми прегравідарної підготовки та засоби корекції складу мікробіому, крім визначених чинним клінічним протоколом досліджень і втручань.

До 2-ї групи (основної) увійшли 60 жінок з МС, які на прегравідарному етапі одержали прегравідарну підготовку в обсязі нутриціологічної корекції із застосуванням симбіотиків, а під час вагітності — із використанням розробленого алгоритму профілактики несприятливих перинатальних наслідків.

Як контроль обстежені 30 жінок з нормальною масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності.

Критерії включення: вік 18–39 років, відношення окружності талії (ОТ) до окружності стегон (ОС) $\geq 0,85$ кг/м², ІМТ на прегравідарному етапі $\geq 25,0$ кг/м², але $< 30,0$ кг/м², гіперліпідемія, зниження толерантності до глюкози, інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення: вік до 18 років або 40 років і більше, відсутність МС, наявність ожиріння ($IMT > 30,0 \text{ кг/м}^2$), цукрового діабету, патології щитоподібної залози, патології надниркових залоз, серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок, розсіяний склероз, міастенія, перенесені в анамнезі інсульти та/або транзиторні ішемічні атаки, еклампсія.

Схема проведення дослідження наведена на рис. 2.1.

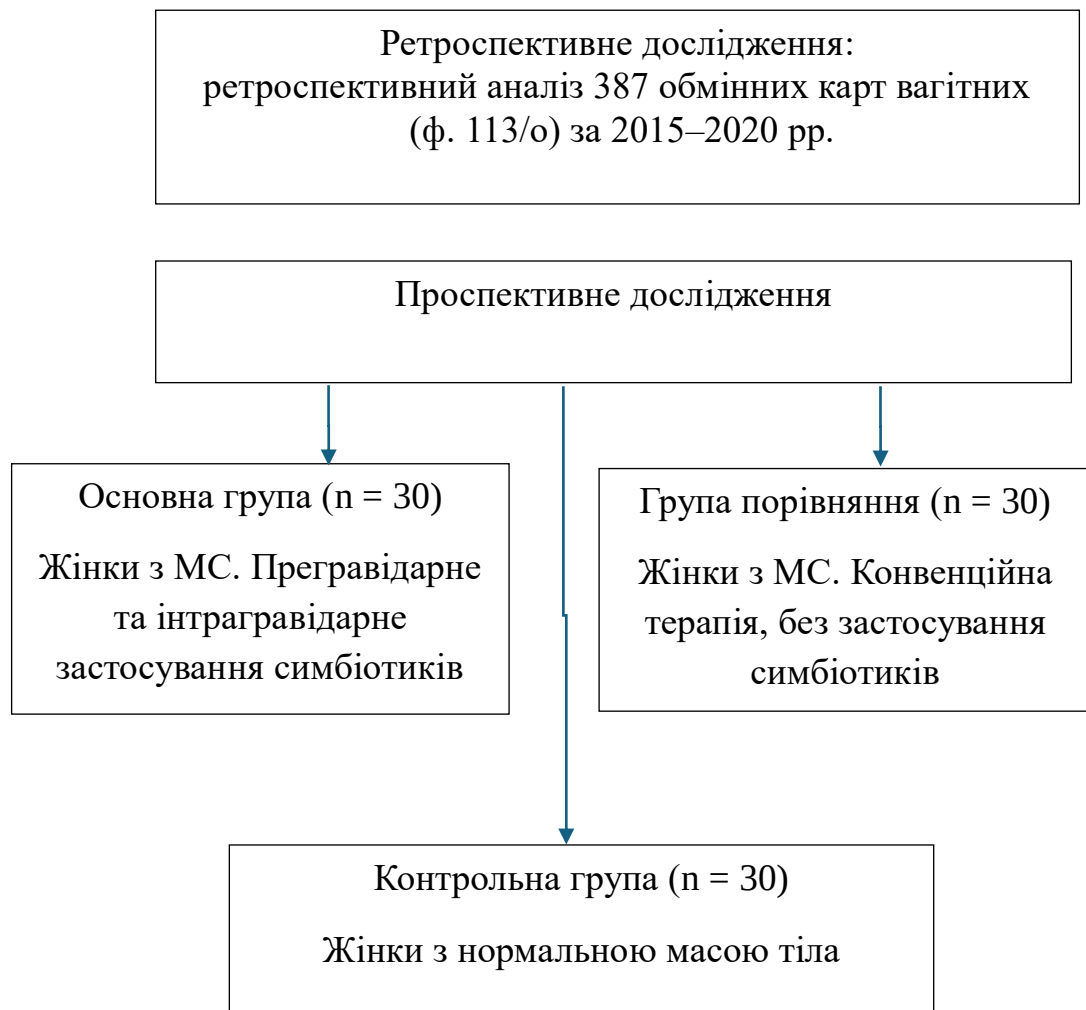


Рис. 2.1. Програма дослідження

Як первинні кінцеві точки обрані випадки перинатальних ускладнень, затримання внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода, тривалість знаходження в акушерському стаціонарі.

2.2. Загальноклінічні методи

Усі вагітні були обстежені відповідно до чинних клінічних настанов та гайдлайнів NICE, ACOG, AWMF [239–241]. Ретельно вивчали загальний і акушерський анамнез з виділенням факторів ризику виникнення дисфункції плаценти. Проводили загальний огляд, оцінювали динаміку росту і розвитку плода шляхом вимірювання дна матки з урахуванням окружності живота і маси тіла вагітної [242]. За показаннями проводили внутрішнє акушерське дослідження.

При аналізі клініко-анамнестичних даних особливу увагу приділяли реалізації дітородної функції. Враховували попередні вагітності, медичні та спонтанні аборти, випадки синдрому втрати плода, наявність супутньої соматичної та гінекологічної патології. Ризик ускладнень вагітності оцінювали за акушерським індексом коморбідності (obstetric comorbidity index — OBCMI) [243], методика розрахунку якого наведена у додатку В.

Для оцінки проявів бактеріального вагінозу застосовували критерії Amsel [244], до яких входять такі практичні діагностичні ознаки: (i) рідкі, біло-сіруваті однорідні виділення з піхви; (ii) рН піхви $> 4,5$; (iii) «рибний» запах після додавання 10 % гідроксиду калію до вагінальних виділень; (iv) наявність епітеліальних клітин, вкритих бактеріями, під час вологої мікроскопії. Бактеріальний вагіноз підтверджується, якщо виконуються три з чотирьох цих критеріїв.

2.2.1. Клініко-лабораторні методи дослідження

Усім пацієнткам виконували загальний аналіз крові (ЗАК), який передбачав визначення рівня гемоглобіну сироватки крові, кількості еритроцитів, тромбоцитів, ретикулоцитів, лейкоцитарної формули, розрахунок колірного показника та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, оцінку швидкості осідання еритроцитів за Вестергреном за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора GBG Chem Well-T-4600 [245].

Проводили загальний аналіз сечі (ЗАС) за допомогою аналізатора сечі CL-50. Сечу відбирали вранці, під час першого сечовипускання, дотримуючись загальних вимог (попередній туалет статевих органів, середня порція сечі) [246]. Додатково проводили мікробіологічний аналіз сечі, вагінального секрету та фекалій. Біологічні зразки поміщали у стерильні контейнери, транспортували у термоізовованій упаковці [247]. Виявляли мікробні ізоляти, тестували їхню чутливість до антимікробних засобів за допомогою мікродисків методом дифузії [248].

Для оцінки ймовірності діагнозу бактеріального вагінозу застосовували шкалу Нюгента (1991), яка являє собою систему оцінки вагінальних мазків, забарвлених за Грамом [249].

Це стандартизована шкала від 0 до 10 для оцінки вагінальної мікробіоти на основі наявності або відсутності *Lactobacilli spp.*, *Gardnerella vaginalis* і *Mobiluncus spp.* Менша кількість лактобактерій і підвищений вміст інших бактерій призводять до вищого бала. Оцінка Nugent 0–3 означає здорову мікробіоту, 4–6 — проміжну мікробіоту, а 7–10 підтверджує бактеріальний вагіноз [249].

Також оцінювали коагулографічні показники: час згортання крові, протромбіновий індекс (ПТІ), тромбіновий час, кількість фібриногену, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) за допомогою аналізатора гематологічного ABX Micros 60 OT8 [245].

Визначали біохімічні показники, зокрема загальний білок та його фракції, серореактивний білок, антистрептолізин-О, ревматоїдний фактор, загальний холестерин, тригліцериди, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ, інсулін, С-пептид, аспартатамінотрансферазу (АсАТ), аланінамінотрансферазу (АлАТ), гамма-глутамілтранспептидазу (ГГТ), лужну фосфатазу, білірубін та його фракції, тиреотропний гормон (ТТГ, Т3 вільний, Т4 вільний), антитіла до тиреоглобуліну (АТТГ), антитіла до тиреоїдної пероксидази (АТТПО) за допомогою методів імуноферментного, колориметричного та хемілюмінесцентного аналізу [245].

Виконували аналіз на протеїн А плазми, асоційований з вагітністю (PAPP-A) та на вільний хоріонічний гонадотропін (β -ХГ) у терміні гестації: з 11-го тижня $\pm$ 1 день до 13-го тижня $\pm$ 6 днів [250, 251] методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу (CLIA) на біохімічному аналізаторі Respos 920 [252].

Біохімічний скринінг II триместру проводили в терміні вагітності 18–21-й тиждень. Визначали АФП, вільний β -ХГ та вільний естріол (triple-test), додатково проводили оцінку вмісту плацентарного лактогену та пролактину в сироватці крові [253].

У II триместрі проводили повторні аналізи: ЗАК, ЗАС, коагулограму, пробу на толерантність до глюкози. У III триместрі знову повторювали ЗАК, ЗАС, робили коагулограму, аналіз на глюкозу натще та креатинін, за потреби (при протеїнурії) — протеїнограму [245, 246].

Оцінювали вміст лептину у II та III триместрах за допомогою методу імуноферментного аналізу на аналізаторі Lazurite "Dynex Technologies Ltd" (США) [254].

Венозну кров для лабораторних аналізів брали вранці натще. Припустимим було вживання незначної кількості води у день дослідження. Вагітних інструктували за 6–12 год до дослідження виключити стресові ситуації, прийом їжі, обмежити фізичну активність [245].

2.2.2. Клініко-інструментальні методи

Вагітні при взятті на облік були обстежені відповідно до чинних клінічних протоколів [255, 256]. Усім жінкам виконували електрокардіографію, ехокардіоскопію за стандартними методиками [257]. Регулярно визначали артеріальний тиск (АТ) на обох руках, оцінювали частоту серцевих скорочень (ЧСС).

Усім вагітним було проведено трансабдомінальне та трансвагінальне ультразвукове дослідження за допомогою приладу Sono Scape. Дослідження проводилося на момент взяття на облік, у терміні від 11-го тижня $\pm$ 1 день до 13-го тижня $\pm$ 6 днів; а також у терміні 18–21-й тиждень [258].

Кардіотокографію та УЗ-біометрію плода виконували протягом 10–15 хв регулярно, починаючи з 32-го тижня гестації. На підставі отриманих даних проводили оцінку біофізичного профілю плода (додаток Д). Під час ультразвукового дослідження (УЗД) визначали положення передлеглої частини плода, фетометричні показники, у тому числі біпаріетальний розмір (БПР) і лобно-потиличний розмір (ЛПР) голівки, середній діаметр і окружність живота (ОЖ), довжину стегнової кістки плода, співвідношення БПР / ОЖ) оцінювали наявність ознак асиметрії внутрішньоутробного розвитку [255, 259].

З 28-го тижня проводили ультразвукову оцінку стану плаценти, визначали її локалізацію, товщину, площу; об'єм материнської поверхні, ступінь зрілості, наявність кіст, кальцинатів. Також оцінювали кількість навколоплідних вод за схемою Phelan J. (1987) [260].

У вагітних з обтяженим спадковим анамнезом, а також у вагітних після 35 років проводили скринінг на вроджену патологію на 10–13-му та 14–20-му тижні вагітності [255, 256, 259].

Ультразвукове сканування проводили у А та В ехо-режимах із застосуванням кольорового доплерометричного картування плацентарного кровотоку. Використовували трансабдомінальний і трансвагінальний датчики з частотою 3,5 МГц та 7 МГц.

Масу тіла плода за даними УЗД визначали розрахунковим методом за формулою SGA FMM [261]. Відповідність фактичних антропометричних показників при народженні щодо розрахункових та середньопопуляційних стандартів оцінювали за Nicolaides K. H. et al. (2018) [262].

За показаннями в окремих вагітних виконували додаткові ультрасонографічні дослідження, у тому числі дуплексне сканування брахіоцефальних судин, триплекс нижніх кінцівок, УЗД щитоподібної залози, органів черевної порожнини, нирок, хребта [263].

Додатково всім жінкам проводили ультрасонографічне вимірювання товщини підшкірно-жирової клітковини за Hoffmann J. et al. (2022) [264].

2.3. Морфологічні дослідження

Зразки плаценти після пологів підлягали проводці, фіксації у формаліні, заливці у парафінові блоки [265]. Зрізи готували за допомогою кріомікротома Leica CM1850. У подальшому зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, пікрофуксином, суданом III [265].

Імуногістохімічні дослідження експресії рецепторів до лептину виконані з використанням первинних антитіл Santa Cruz Biotechnology (США). Методика дослідження була такою. Фіксовані формаліном залиті парафіном зразки нарізали на предметні стекла розміром 4 мкм, депарафінували в ксилолі та повторно гідратували в кількох змінах спирту на трис-буферному фізіологічному розчині з Tween-20. Відновлення антигена проводили в натрій-цитратному буфері (рН 6 при 95 °С протягом 20 хв), потім промивали трис-буферним розчином і блокували протягом 15 хв 3 % розчином перекису водню. Первинні антитіла — анти-кролячий лептин (#sc-842; 1 : 200) і анти-кролячий рецептор лептину (#sc-8325; 1 : 100) додавали до зрізів для зв'язування з досліджуваним білком. Їх поміщали у вологу камеру на ніч при 4 °С з подальшою 45-хвилинною інкубацією з полімером як вторинним антитілом при кімнатній температурі. Після промивання трис-буферним розчином було виконано фарбування 3,3'-діамінобензидином з подальшим контрастним фарбуванням гематоксиліном, дегідратацією та монтажем у Depex. Усі слайди були відскановані за допомогою Aperio Image Scanning від Leica Biosystem при 40-кратному збільшенні. Оцінку імунопозитивності визначали вручну, після чого підраховували відсоток позитивних пікселів [266].

2.4. Антропометричні дослідження

Проведено оцінку морфотипу статури жінок за Heath-Carter із визначенням переважного морфотипу (додаток Е) [267]. Жировідкладення визначали каліпометрично. Розрахунок жирової маси тіла проводили за

формулою Paxton A. et al., 1998 [268]. За базисну масу тіла для розрахунків приймали масу до вагітності.

2.5. Молекулярно-генетичні дослідження

Поглиблену оцінку якісного складу мікробіоти кишечника, піхви та сечовивідних шляхів проводили методом ПОЛ [269].

Методика дослідження зразка фекалій була такою. Один грам зразка фекалій суспендували в 10 мл фізіологічного розчину і гомогенізували за допомогою вортексу протягом 1 хв. Суспензію фільтрували через стерильну марлю для видалення будь-яких великих частинок і сміття. Потім 1 мл відфільтрованого розчину калу поміщали в пробірку і центрифугували при 15 000 об/хв протягом 2 хв. Супернатанти викидали, а осад обробляли 20 мкл 6 мг/мл лізоциму та 30 мкл 50 ОД/мл мутанолізину при 37 °С протягом 2 год, потім 0,1 мл 10 % додецилсульфату натрію та 80 мкл бензилхлориду при 60°С протягом 2 год і, нарешті, з 80 мкл хлороформу. Після центрифугування при 12 500 об/хв протягом 2 хв збирали надосадову рідину та отримували ДНК осадженням спиртом. Нарешті, ДНК суспендували в 50 мкл деіонізованої води і зберігали при -80 °С перед використанням [270].

При дослідженні сечі та вагінального секрету 1 мл одразу поміщали в пробірку і центрифугували при 15 000 об/хв протягом 2 хв, після чого обробляли осад як вказано вище [271, 272].

Для верифікації бактерій застосовували праймери виробництва компанії Santa Cruz (США) [273].

2.6. Методи корекції якісного складу мікробіоценозів

З метою корекції якісного складу мікробіоценозів на прегравідарному та інтрагравідарному етапі жінкам призначали симбіотик, який містив спеціальний комплекс: життєздатні молочнокислі лактобактерії *Lactobacillus rhamnosus* GG

та харчові пребіотичні волокна (фруктоолігосахариди) [274]. Препарат по 1 саше, яке містить 10^9 мікробних тіл лактобактерій, призначали раз на добу протягом місяця. Приймали у питній формі під час їжі, розводячи вміст саше у 100 мл теплої води.

2.7. Ведення вагітності та пологів

При веденні вагітних дотримувалися вимог чинних клінічних протоколів [255, 256]. При доношеній вагітності (38–40 тижнів) не рідше одного разу на тиждень виконували вагінальне дослідження з метою визначення готовності шийки матки до пологів. Зрілість шийки матки визначали за шкалою Бішопа [275]. Перевагу віддавали програмованим пологам. При виникненні ознак слабкості у пологах застосовували стимуляцію окситоцином. Оперативне розродження проводили за показаннями відповідно до чинного протоколу [276].

Фізіологічний стан плода при народженні визначали за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині [255, 277]. Перебіг пологів відображали у партограмах [255].

Період катамнестичного спостереження за станом жінки після пологів становив півроку.

2.8. Біоетичні вимоги

Дослідження проведені відповідно до вимог Гельсінської декларації (Гельсінкі, 1964, перегляд 2024 р.) [278]. Усі пацієнтки були детально ознайомлені з протоколом дослідження. Участь у дослідженні була добровільною, що засвідчувало підписання інформованої згоди. Протокол дослідження затверджений локальною біоетичною комісією (протокол № 3 від 17.09.2021).

2.9. Медико-статистична обробка

Отримані результати обробляли за допомогою методів частотного, дисперсійного та кореляційного аналізу [279–281]. Нульова гіпотеза приймалася при $p > 0,05$ [279]. При порівнянні частот застосовували чотирипільну таблицю з обчисленням критерію Пірсона χ^2 і корекцією за Йетсом [280].

Тип розподілу даних оцінювали за критерієм Краскела–Уолліса [280]. При порівнянні між собою незалежних груп при нормальному розподілі та рівності дисперсій використовували двовибірковий критерій Стюдента. Для даних з іншим типом розподілу застосували U-критерій Манна–Уїтні.

Кореляційний аналіз проводили за Пірсоном (для кількісних даних шкали відношень) і Спірменом (для рангових змінних).

Для формування таблиць спряженості використовували засоби пакета MS Excel, для основних розрахунків — засоби пакета Statistica 14.1.25 (TIBCO, США) [281].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТУ ВАГІТНИХ, ЩО ВЗЯЛИ УЧАСТЬ У ДОСЛІДЖЕННІ

3.1. Ретроспективне дослідження

За даними медичної документації, середній вік жінок з проявами МС становив $(29,0 \pm 0,3)$ року (рис. 3.1). При цьому мінімальний вік вагітної дорівнював 19 років, а максимальний — 42 роки.

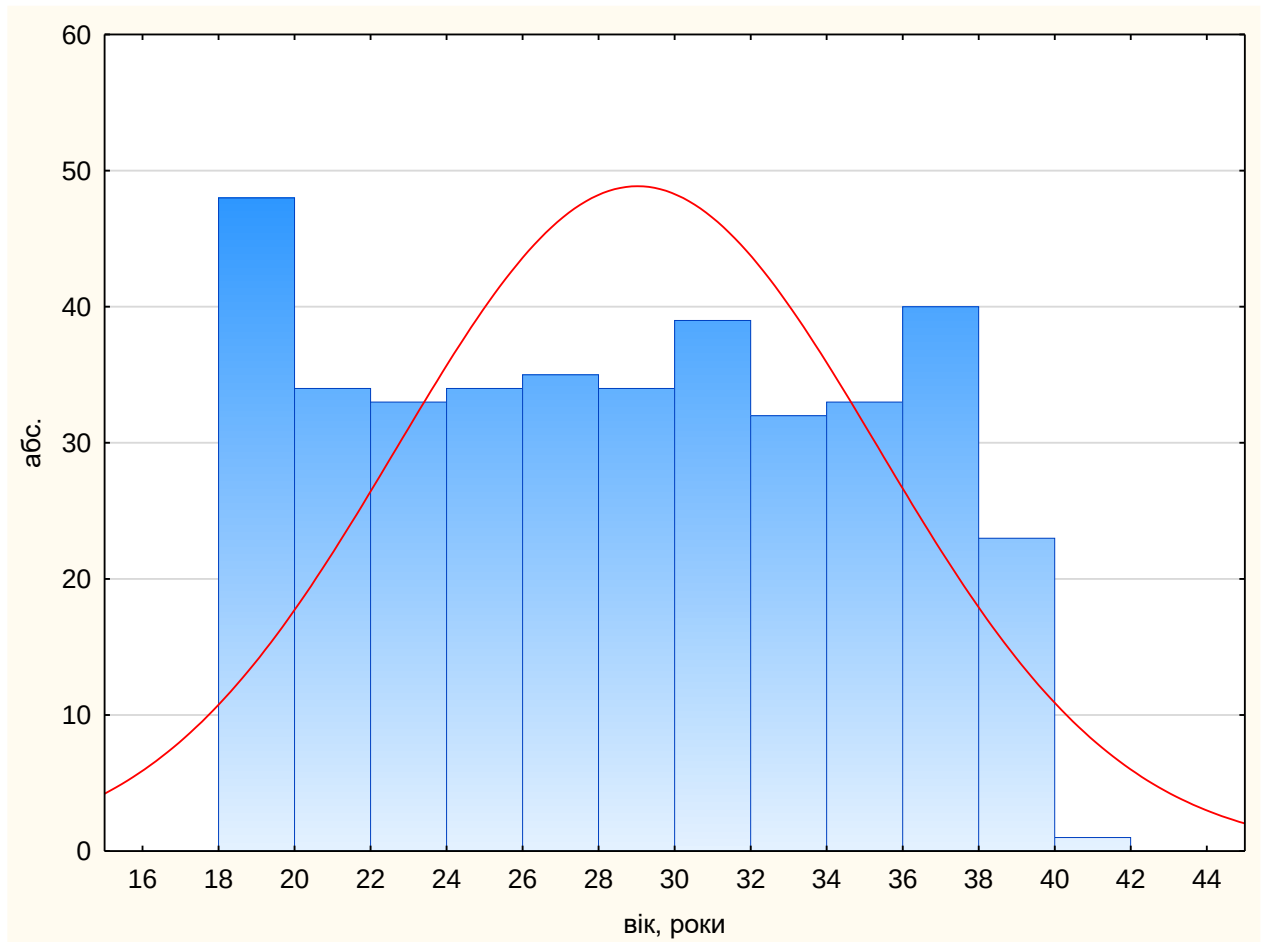


**Рис. 3.1. Віковий склад жінок з метаболічним синдромом
(дані ретроспективного дослідження)**

З-поміж них першороділлями були 109 (28,2 %) вагітних, повторно народжували 278 (71,8 %) жінок. У 275 (71,1 %) вагітних в анамнезі було

більше трьох вагітностей, водночас 112 (28,9 %) жінок відзначали в себе часті аборти (більше трьох).

На момент взяття на облік ІМТ у всіх жінок був вище 25 кг/м^2 й у середньому сягав $(27,5 \pm 0,1) \text{ кг/м}^2$. Середній вік гестації, у якому жінки ставали на облік, становив $(11,8 \pm 0,1)$ тижня.

У подальшому відбувалося збільшення маси тіла, пропорційне терміну гестації, яке, втім, випереджало середні значення, притаманні фізіологічній вагітності (рис. 3.2).

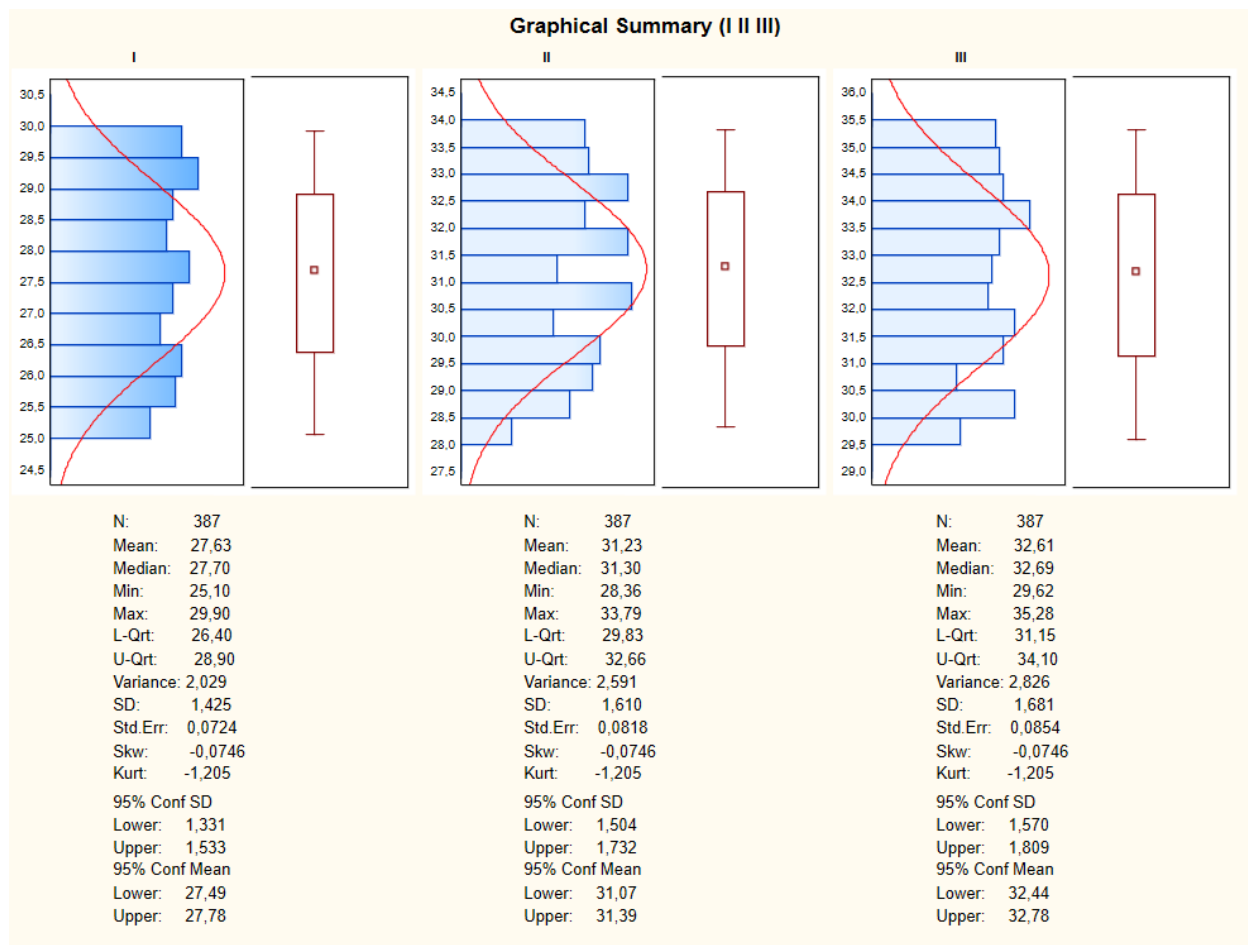


**Рис. 3.2. Приріст індексу маси тіла вагітних за триместрами
(дані ретроспективного дослідження)**

У середньому приріст ІМТ для II триместру становив +13,3 %, а для III триместру — +18,0 %.

Об'єм талії у вагітних з МС на момент взяття на облік у середньому дорівнював $(82,5 \pm 0,1) \text{ см}$.

Середній систолічний АТ у обстежених жінок становив ($119,9 \pm 0,9$) мм рт. ст., середній діастолічний АТ — ($65,4 \pm 0,5$) мм рт. ст., що відповідає середньому артеріальному тиску ($83,6 \pm 0,5$) мм рт. ст. Підвищення АТ відносно звичних рівнів на прегравідарному етапі відзначали 189 (48,9 %) жінок, ознаки некомпенсованої артеріальної гіпертензії були притаманні 39 (10,1 %) з них. Постійно приймали антигіпертензивні засоби 104 (26,9 %) вагітні.

Для всіх вагітних з МС були характерні явища дисліпідемії та помірної гіперурикемії, у середньому рівень загального холестерину становив ($6,2 \pm 0,1$) ммоль/л, а сечової кислоти — ($274,4 \pm 1,2$) мкмоль/л. Подальший аналіз показав, що ступінь дисліпідемії та гіперурикемії був пропорційний до віку гестації та віку жінки (табл. 3.1)

Таблиця 3.1.

**Залежність проявів метаболічного синдрому від віку жінки
та терміну гестації**

Показник	Вік жінки	Гестаційний вік
Холестерин загальний, ммоль/л	0,73	0,81
Сечова кислота, мкмоль/л	0,55	0,53
ІМТ, кг/м ²	0,74	0,82

Як видно з наведеної табл. 3.1, більш значущі кореляційні зв'язки були пов'язані з ІМТ та вмістом загального холестерину, натомість концентрація сечової кислоти виявилася менш залежною від віку жінки та гестаційного віку, в якому було визначено показник. Так, якщо між концентрацією холестерину і віком жінки існував сильний позитивний кореляційний зв'язок ($r = 0,73$; $p < 0,05$), то для пари «сечова кислота — вік жінки» кореляція була середньої сили ($r = 0,55$; $p < 0,05$). Так само між концентрацією холестерину і гестаційним віком жінки існував сильний позитивний кореляційний зв'язок ($r = 0,81$;

$p < 0,05$), а для пари «сечова кислота — гестаційний вік» він був середньої сили ($r = 0,53$; $p < 0,05$).

Значна кількість жінок з МС мали додаткові чинники перинатального ризику. Курили 82 (21,2 %) жінки, мали досвід вживання психоактивних речовин 23 (5,9 %) жінки. Виробничі шкідливості, у вигляді контакту з паливно-мастильними матеріалами, сольвентами та іншими лакофарбовими виробами були у 9 (2,3 %) жінок. Сидячу роботу мали 68 (17,6 %) жінок. Лише 44 (11,4 %) жінки регулярно займалися фітнесом до вагітності.

Більшість вагітних з МС були заміжніми (299, або 77,3 %), у незареєстрованому шлюбі (партнерські стосунки) перебували 84 (21,7 %) жінки, решта були незаміжніми (1,0 %). Вищу освіту мали 267 (69,0 %) жінок, середню спеціальну — 76 (19,6 %), решта (11,4 %) — середню освіту.

Медична документація не містила достатньої інформації щодо харчових звичок вагітних, тому встановити у кого з них були шкідливі звички (висококалорійний раціон, зловживання солодощами тощо) неможливо.

У значної кількості жінок на прегравідарному етапі відзначалися різноманітні гінекологічні захворювання, у тому числі гіперпластичні процеси ендометрію (99, або 25,6 %), міоми матки (135, або 34,9 %), зовнішній ендометріоз (86, або 22,2 %). Хронічні запальні захворювання органів малого таза в анамнезі відзначалися у 114 (29,5 %) вагітних, 39 (10,1 %) жінок були оперовані з приводу доброякісних утворень яєчників.

Позитивний скринінг на TORCH-інфекції проведено у 93 (24,0 %) вагітних з МС.

У більшості випадків вагітність була одним плодом, у 20 (5,2 %) жінок зареєстровані двійні.

Перебіг вагітності був ускладнений гестозом у 79 (20,4 %) випадках, плацентарною дисфункцією — у 108 (27,9 %). Загроза передчасних пологів виникла у 23 (40,4 %), гестаційний цукровий діабет — у 18 (31,6 %) жінок. Маловоддя зареєстроване у 16 (4,1 %) вагітних, багатоводдя — у 23 (5,9 %). Ознаки ЗВУР виявлені у 54 (14,0 %) випадках.

Значна частина жінок з МС були розроджені оперативно — таких було 126 (32,6 %) осіб. Основними показаннями до кесаревого розтину були: клінічно вузький таз, тяжка форма гестозу, стійка слабкість пологової діяльності, що не піддається медикаментозної корекції, тобто кесарів розтин відігравав роль заходу профілактики перинатальних втрат. Решта 261 (67,4 %) жінка народжували *per via naturales*.

Під час пологів нерідко виникали такі ускладнення, як слабкість пологової діяльності (59, або 15,2 %), передчасне вилиття навколоплідних вод (54, або 14,0 %). Основним ускладненням післяпологового періоду була субінволюція матки (29 випадків, або 7,5 %).

Пологи у термін відбулися у 349 (90,2 %) випадків, передчасні — у 27 (7,0 %), запізнili — у 11 (2,8 %).

Більшість народжених дітей мали ознаки макросомії. Так, середній зріст новонародженого становив ($55,5 \pm 0,2$) см при масі тіла (4325 ± 7) г.

3.2. Результати проспективного дослідження

При оцінці клініко-анамнестичних характеристик обстежених жінок встановлено, що вік вагітних в обох групах порівняння та у контрольній групі значуще не відрізнявся (рис. 3.3). Так, в основній групі він становив ($28,7 \pm 0,8$) року, у групі порівняння — ($30,4 \pm 0,8$) року, а у контрольній групі — ($29,6 \pm 0,7$) року ($p > 0,05$).

Більшість жінок завагітніли у шлюбі. Серед вагітних з МС було 8 (6,7 %) незаміжніх, а серед жінок контрольної групи — 4 (13,3 %). Отже, статистично значущих відмінностей за шлюбним статусом не було ($p > 0,05$).

Так само не розрізнялися обстежені жінки за освітнім цензом. Серед вагітних основної групи вищу освіту мали 44 (73,3 %) жінки, середню спеціальну — 10 (16,7 %) жінок, середню — 6 (10,0 %) жінок. Серед вагітних групи порівняння вищу освіту мали 48 (80,0 %) жінок, середню спеціальну — 8 (13,3 %) жінок, середню — 4 (6,7 %) жінки.

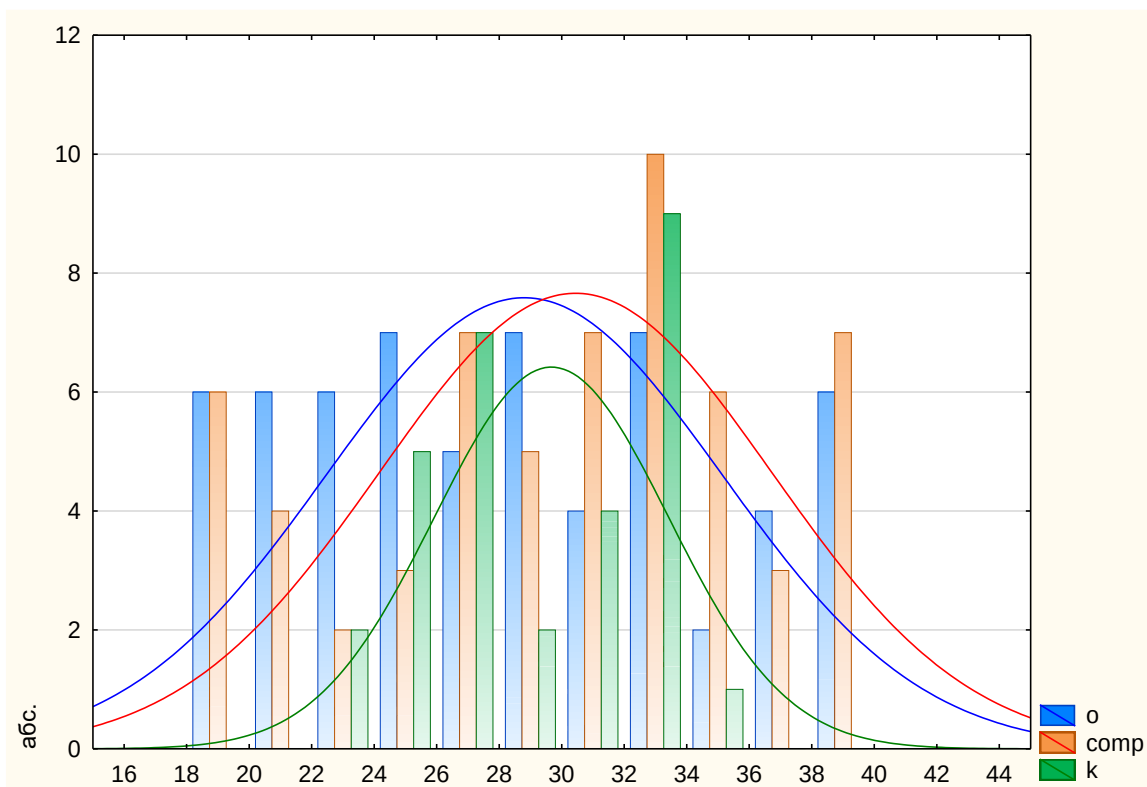


Рис. 3.3. Розподіл вагітних за віком (проспективний етап)

Низький соціальний статус (середній дохід менше прожиткового рівня) мали 12 (10,0 %) вагітних з МС та 5 (16,7 %) — з контрольної групи ($p > 0,05$).

На постійний психоемоційний стрес на роботі та у сімейних стосунках вказували 26 (21,7 %) вагітних з МС та 5 (16,7 %) — з контрольної групи.

Курили 37 (30,8 %) жінок, що мали ознаки МС, та 6 (20,0 %) — з нормотрофним аліментарним статусом (контрольна група) — $\chi^2 = 13,92$; $p = 0,0002$. Зловживали солодощами 46 (38,3 %) вагітних з МС та 4 (13,3 %) — контрольної групи ($\chi^2 = 6,75$; $p = 0,009$).

Серед жінок, які взяли участь у дослідженні на проспективному етапі, переважали першовагітні (табл. 3.2). Так, в основній групі було 39 (65,0 %) першовагітних, у групі порівняння — 35 (58,3 %), а у контрольній групі — 19 (63,3 %).

Рубець на матці був у 13 (21,7 %) вагітних основної групи, у 10 (16,7 %) — групи порівняння та у 5 (16,7 %) — контрольної групи. У структурі

попередніх втручань на матці переважав кесарів розтин, який виконували 8 (13,3 %) жінкам основної групи, 7 (11,7 %) — групи порівняння та 3 (10,0 %) — контрольної групи.

Таблиця 3.2.

Особливості реалізації репродуктивної функції у обстежених жінок

Показник	Основна група (n = 60)		Група порівняння (n = 60)		Контрольна група (n = 30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Перша вагітність	39	65,0	35	58,3	19	63,3
Друга вагітність	18	30,0	23	36,7	10	33,3
Третя вагітність	3	5,0	3	5,0	1	3,3
Кесарів розтин в анамнезі	8	13,3	7	11,7	3	10,0
Консервативна міомектомія	4	6,7	3	5,0	2	6,7
Інші оперативні втручання на матці	1	1,7	—	—	—	—
Спонтанний аборт	7	11,7	9	15,0	2	6,7
Артифіціальний аборт	17	28,3	16	26,7	7	23,3
Більше трьох абортів у анамнезі	6	10,0	5	8,3	1	3,3

Спонтанні аборти в анамнезі були у 16 (13,3) вагітних з МС, артифіціальні — у 33 (27,5 %) жінок. У контрольній групі частота переривання вагітності була значно меншою — відповідно 6,7 та 23,3 %.

За даними анамнезу, у 26 (21,7 %) вагітних з МС та у 8 (26,7 %) жінок контрольної групи були високі титри антитіл до інфектагентів групи TORCH.

На часті респіраторні вірусні захворювання хворіли 8 (6,7 %) вагітних з МС та 4 (13,3 %) — контрольної групи. Обтяжений алергологічний анамнез мали 10 (8,3 %) жінок з МС та 3 (10,0 %) — контрольної групи.

У значної частини обстежених були порушення менструального циклу на прегравідарному етапі. Наявність в анамнезі маткових кровотеч відзначали 28 (23,3 %) жінок з МС та 2 (6,7 %) — контрольної групи. У 13 (10,8 %) жінок з МС в анамнезі були вказівки на епізоди аменореї.

Лікувалися від безпліддя на прегравідарному етапі 20 (16,7 %) жінок з МС та 2 (6,7 %) — контрольної групи.

Гіперпластичні процеси ендометрію в анамнезі констатовано у 62 (51,7 %) вагітних з МС та у 5 (16,7 %) жінок з нормотрофним аліментарним статусом ($\chi^2 = 11,90$; $p = 0,0006$).

Ознаки артеріальної гіпертензії були у 58 (48,3 %) жінок з МС та у 4 (13,3 %) — контрольної групи. Частина вагітних на проспективному етапі страждали на захворювання органів шлунково-кишкового тракту — 18 (15,0 %) жінок з МС та 4 (13,3 %) — контрольної групи. Значно частіше у вагітних з МС констатували коморбідні захворювання серцево-судинної системи, а саме 38 (31,7 %) випадків. Для порівняння — серед жінок з нормотрофним аліментарним статусом та фізіологічним перебігом вагітності таких було лише 2 (6,7 %).

Пастозність гомілок відзначалася у 34 (28,3 %) вагітних з МС та у 5 (16,7 %) — контрольної групи.

Епізоди анемії на прегравідарному етапі зареєстровані у 6 (5,0 %) жінок з МС та у 4 (13,3 %) — контрольної групи. Варикозна хвороба нижніх кінцівок виявлена у 16 (13,3 %) вагітних з МС та у 5 (16,7 %) — контрольної групи.

У жінок з МС частіше, ніж у жінок з нормотрофним аліментарним статусом, виявлявся чорний акантоз — відповідно у 34 (28,3 %) та у 3 (10,0 %) випадках ($\chi^2 = 4,34$; $p = 0,04$). Прояви акантозу залежать від рівнів інсулінорезистентності. При подальшому аналізі з'ясувалося, що у більшій

частині випадків акантозу у вагітних з МС він був асоційований зі СПКЯ (32 випадки, або 26,7 %).

Середня оцінка за акушерським індексом коморбідності (Obstetric Comorbidity Index — ОВСМІ) становила у контрольній групі ($0,2 \pm 0,1$) бала, у 1-й групі — ($0,6 \pm 0,1$) бала, а у 2-й групі — ($0,7 \pm 0,1$) бала ($p < 0,05$). Таким чином, ризик акушерської патології в усіх групах був невисокий, але у контрольній він був меншим, ніж у вагітних з МС (1-ша та 2-га групи). Алгоритм визначення ОВСМІ подано у додатку В.

При оцінці розподілу жінок різних клінічних груп за морфотипами (рис. 3.4) встановлено переважання ендоморфного компонента у жінок з МС (1-ша та 2-га група). Ми не вважаємо цю ознаку детермінуючою для оцінки ризику метаболічних порушень, але не можна виключити, що ендоморфія є однією з додаткових ознак МС і пов'язаних станів.

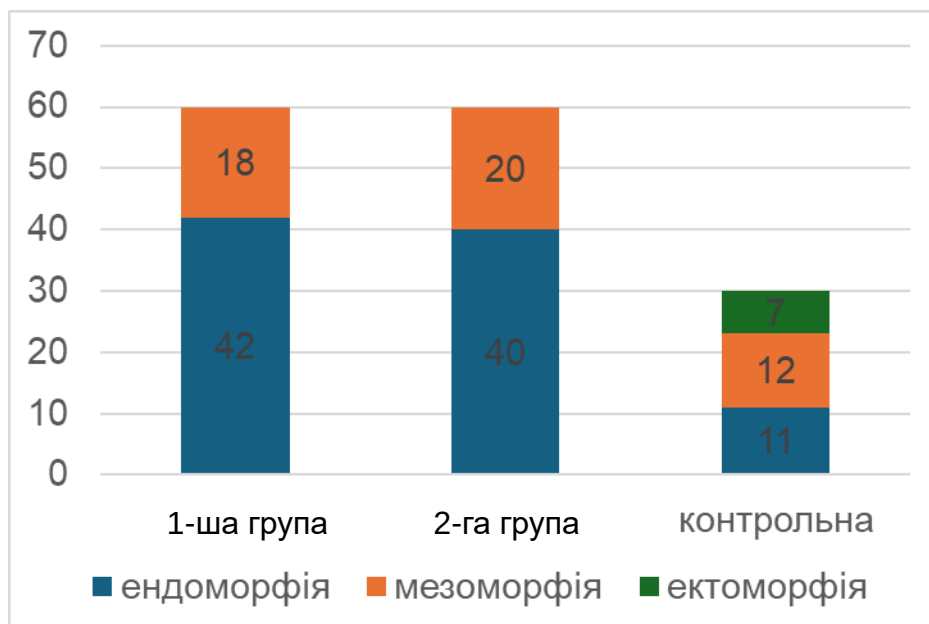


Рис. 3.4. Розподіл вагітних за морфотипами згідно з Heath–Carter

Щодо вмісту жиру, то він становив у вагітних з МС ($44,2 \pm 2,2$) % маси тіла, що значно перевищує середньопопуляційні значення. Так само значно збільшеною була квота вісцерального жировідкладення, яка становила ($186,4 \pm 11,4$) у. о. У контрольній групі середній вміст жиру дорівнював ($24,6 \pm 2,9$) % маси тіла.

Товщина жировідкладень у субскапулярній ділянці становила (24 ± 2) мм у вагітних з МС і (15 ± 3) мм у вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

Об'єм талії (ОТ) у обстежених жінок з МС на початку вагітності в середньому дорівнював ($79,6 \pm 1,7$) см, основний обмін не перевищував 1800 ккал на добу. У контрольній групі ОТ у середньому дорівнював ($68,9 \pm 1,7$) см.

Артеріальна гіпертензія виявлена у 58 (48,3 %) жінок з МС та лише у 4 (13,3 %) вагітних контрольної групи.

При подальшому спостереженні ознаки ЗВУР виявлені у 48 (40,0 %) вагітних з МС та у 4 (13,3 %) — контрольної групи ($\chi^2 = 4,63$; $p = 0,03$). Інші ознаки плацентарної дисфункції були виявлені у 46 (38,3 %) вагітних з МС.

Одним з маркерів дисфункції плаценти є протеїн А плазми, асоційований з вагітністю (РАРР-А). Його вміст у вагітних 1-ї групи на 11–13-му тижні становив ($0,62 \pm 0,03$) мОД/мл. У 2-й групі вміст цього маркера дорівнював ($0,53 \pm 0,04$) мОД/мл, а у контрольній групі — ($4,75 \pm 0,33$) мОД/мл. Відмінності між групами є статистично значущими ($p < 0,05$).

Результати потрійного тесту в цілому відповідали референсним значенням, але у вагітних з МС частіше реєструвалися більш низькі показники. Наявність надмірного жировідкладення може впливати на інтерпретацію отриманих результатів, однак загалом ризики вроджених вад розвитку у вагітних були мінімальними. Вміст АФП становив у середньому ($1,1 \pm 0,1$) бала, вільного β -ХГ — ($22,2 \pm 0,6$) МО/мл.

Вміст пролактину визначався на рівні (978 ± 11) мкОД/мл, плацентарного лактогену — на рівні ($0,9 \pm 0,1$) мг/л.

Гормональний профіль вагітних з МС відрізнявся більш високими значеннями вмісту естріолу — до ($3,9 \pm 0,1$) нг/мл на 17–20-му тижні гестації при менших рівнях прогестерону — ($23,4 \pm 0,2$) нг/мл та естрадіолу — ($1,3 \pm 0,1$) нг/мл. У контрольній групі вміст естріолу на 17–20-му тижні гестації дорівнював ($2,9 \pm 0,3$) нг/мл, естрадіолу — ($2,4 \pm 0,2$) нг/мл, а прогестерону — ($55,8 \pm 0,8$) нг/мл.

Під час вагітності рівень лептину у вагітних з МС у середньому становив $(39,3 \pm 1,6)$ мкг/мл на 17–20-му тижні вагітності, вміст ЛПНЩ — $(1,8 \pm 0,1)$ ммоль/л. У контрольній групі вміст лептину на 17–20-му тижні вагітності не перевищував 33,2 мкг/мл.

Нами не були виявлені під час клінічного скринінгу показників загальноклінічних та біохімічних аналізів суттєві відмінності між вагітними 1-ї та 2-ї групи. Однак у вагітних контрольної групи всі показники були у межах середньофізіологічних значень, а у вагітних з МС траплялися випадки протеїнурії (18 випадків, або 15,0 %), гіперфібриногенемії (25 випадків, або 20,8 %), помірної гіперглікемії (38 випадків, або 31,7 %). У всіх вагітних з МС спостерігалися прояви дисліпідемії.

Середній рівень загального холестерину на момент взяття на облік становив $(7,7 \pm 0,3)$ ммоль/л у вагітних основної групи, $(7,5 \pm 0,2)$ ммоль/л — у вагітних групи порівняння. Вміст тригліцеридів становив $(1,3 \pm 0,1)$ ммоль/л та $(1,2 \pm 0,1)$ ммоль/л відповідно. Вміст ЛПНЩ дорівнював $(5,1 \pm 0,2)$ ммоль/л в основній групі та $(5,3 \pm 0,3)$ ммоль/л — у групі порівняння.

Ознаки прееклампсії виявлені у 18 (15,0 %) вагітних з МС, серед вагітних контрольної групи випадків прееклампсії не було. Маловоддя виявлене у 16 (13,3 %) вагітних з МС, багатоводдя — у 18 (15,0 %).

Передчасні пологи відбулися у 6 (5,0 %) жінок з МС, більша частина з яких належала до групи порівняння (5, або 83,3 %) від загальної кількості. У решти жінок пологи відбулися у визначений термін. У більшості випадків жінки народжували *per via naturalis*, але 39 (32,5 %) вагітних з МС було розроджено оперативно. У контрольній групі зареєстровано 4 (13,3 %) випадки оперативного розродження.

Усього народилося 152 дитини, у тому числі дві двійні. Серед новонароджених незначно переважали хлопчики — 79 (52,0 %).

Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині становила в основній групі $(7,3 \pm 0,1)$ бала, у групі порівняння — $(7,1 \pm 0,1)$ бала, у контрольній групі — $(7,6 \pm 0,1)$ бала. На п'ятій хвилині показники за шкалою Апгар дорівнювали

відповідно $(7,4 \pm 0,1)$ бала, у групі порівняння — $(7,3 \pm 0,1)$ бала, у контрольній групі — $(7,7 \pm 0,1)$ бала.

Середня маса тіла новонароджених (рис. 3.5) виявилася найменшою у групі порівняння, що потребує додаткового пояснення.

Середня маса тіла новонароджених в основній групі становила (3395 ± 12) г, у контрольній — (3516 ± 11) г, а у групі порівняння — (3213 ± 20) г ($p < 0,05$).

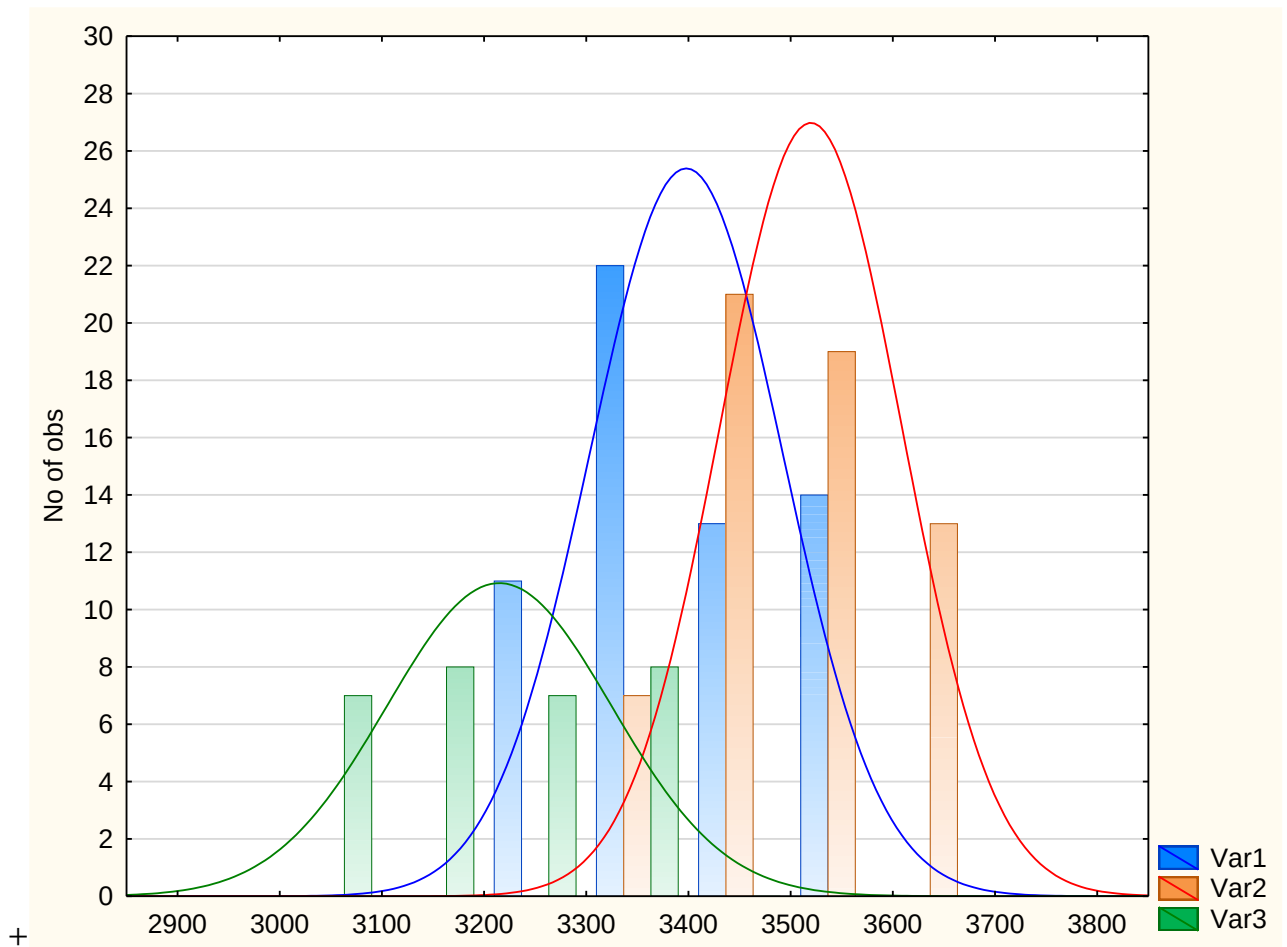


Рис. 3.5. Середня маса новонароджених у групах порівняння

У табл. 3.3 представлені дані кореляційного аналізу взаємозалежності різних показників у вагітних з МС.

Як видно з наведеної табл. 3.3, концентрація лептину має зворотний зв'язок зі ступенем макросомії плода та практично не залежить від основного обміну вагітної.

Таблиця 3.3.

Кореляційні матриці основних досліджуваних показників у жінок з метаболічним синдромом

Показник	Маса дитини	Зріст	Маса	ІМТ	ОТ/ОБ	Лептин	ЛПНЩ	% жиру	Вісц. жир	Основний обмін
Вік	-0,01	-0,02	0,04	0,07	0,07	0,14	0,10	0,09	0,07	-0,07
Маса дитини		-0,01	-0,02	-0,03	-0,07	-0,31	-0,36	-0,02	-0,04	-0,05
Зріст			0,78	-0,01	-0,05	-0,11	-0,07	-0,05	-0,09	0,03
Маса				0,58	0,23	0,32	0,32	0,51	0,48	0,02
ІМТ					0,49	0,69	0,68	0,94	0,96	0,02
ОТ/ОБ						0,42	0,48	0,41	0,51	0,22
Лептин							0,76	0,64	0,72	0,005
ЛПНЩ								0,64	0,72	0,02
% жиру									0,93	-0,03
Вісц. жир										0,03

Примітка. Виділені значущі кореляції.

Крім того, існує прямий сильний зв'язок між рівнем продукції лептину та ЛПНЩ ($r_s = 0,76$). Такі взаємовідношення між показниками пояснюються тим, що секреція лептину залежить від загального стану ліпідного обміну, а також від рівня продукції прозапальних цитокінів [181].

Слід зазначити, що і ЛПНЩ, і лептин тісно корелювали із вмістом вісцерального жиру в обстежених вагітних, що відповідає даним інших авторів [193].

3.3. Аналіз впливу чинників ризику на перебіг вагітності у жінок з метаболічним синдромом

При аналізі асоціативних правил зв'язку між явищами, що спостерігаються, отримані дані, які свідчать, що у вагітних з МС є збільшення ризику ЗВУР, дисфункції плаценти та артеріальної гіпертензії (рис. 3.6).

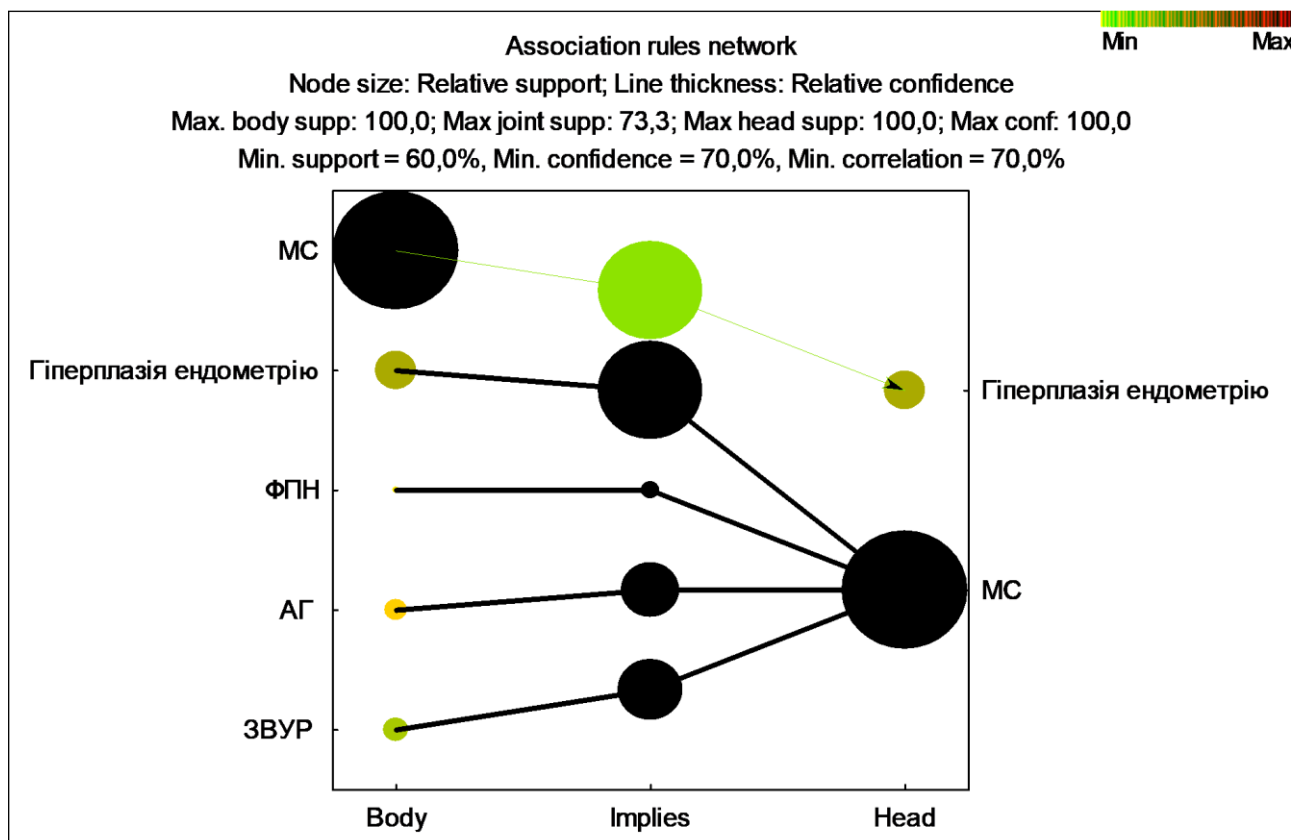


Рис. 3.6. Результат аналізу Association Rules модуля Statistica Data Mining метаболічного синдрому в графічному зображенні

Певною мірою наявність МС визначає також ризик розвитку гіперпластичних процесів ендометрію (ГПЕ), що узгоджується з патофізіологічними концепціями.

З іншого боку, не можна виключити, що наявність ГПЕ є чинником, який сприяє поглибленню метаболічних розладів.

Дійсно, хронічна гіперестрогенемія поряд з інсулінорезистентністю наявна як при МС, так і при ГПЕ. До того ж, виникнення атипової гіперплазії ендометрію тісно пов'язано зі ступенем метаболічних порушень при МС, зокрема з вираженістю дисліпідемії та змінами у секреції лептину й адипонектину.

Слід зазначити, що ГПЕ суттєво впливають на фертильність. Той факт, що вагітність у жінки з ГПЕ все ж виникла, свідчить про те, що на прегравідарному етапі була проведена відповідна терапія, яка, у свою чергу, може впливати на метаболічний профіль жінки.

При секвенційному аналізі пошуку асоціативних правил між МС та досліджуваними факторами ризику методом Data Mining — Association Rules встановлено, що МС збільшує ймовірність ЗВУР з підтримкою 68,33 % та коефіцієнтом кореляції 82,66 %, артеріальної гіпертензії (АГ) — 67,5 та 82,16 %; фетоплацентарної недостатності (ФПН) — 62,5 та 79,05 %, гіперплазії ендометрію — 73,33 та 85,63 % відповідно.

Серед перинатальних факторів ризику при метаболічному синдромі найбільше значення мають АГ та гіперплазія ендометрію (рис. 3.7).

Інші чинники мали набагато менший вплив на перинатальні наслідки. Серед них виділяються наявність ЗВУР, дисфункції плаценти та супутньої патології серцево-судинної системи (ССС). З огляду на те, що основна частина хворих на АГ репрезентована випадками гіпертонічної хвороби (есенціальної гіпертензії), такі залежності виглядають закономірними. Крім того, АГ є одним з критеріїв діагнозу МС. Втім, не можна виключити й виникнення АГ *de novo* під час вагітності.

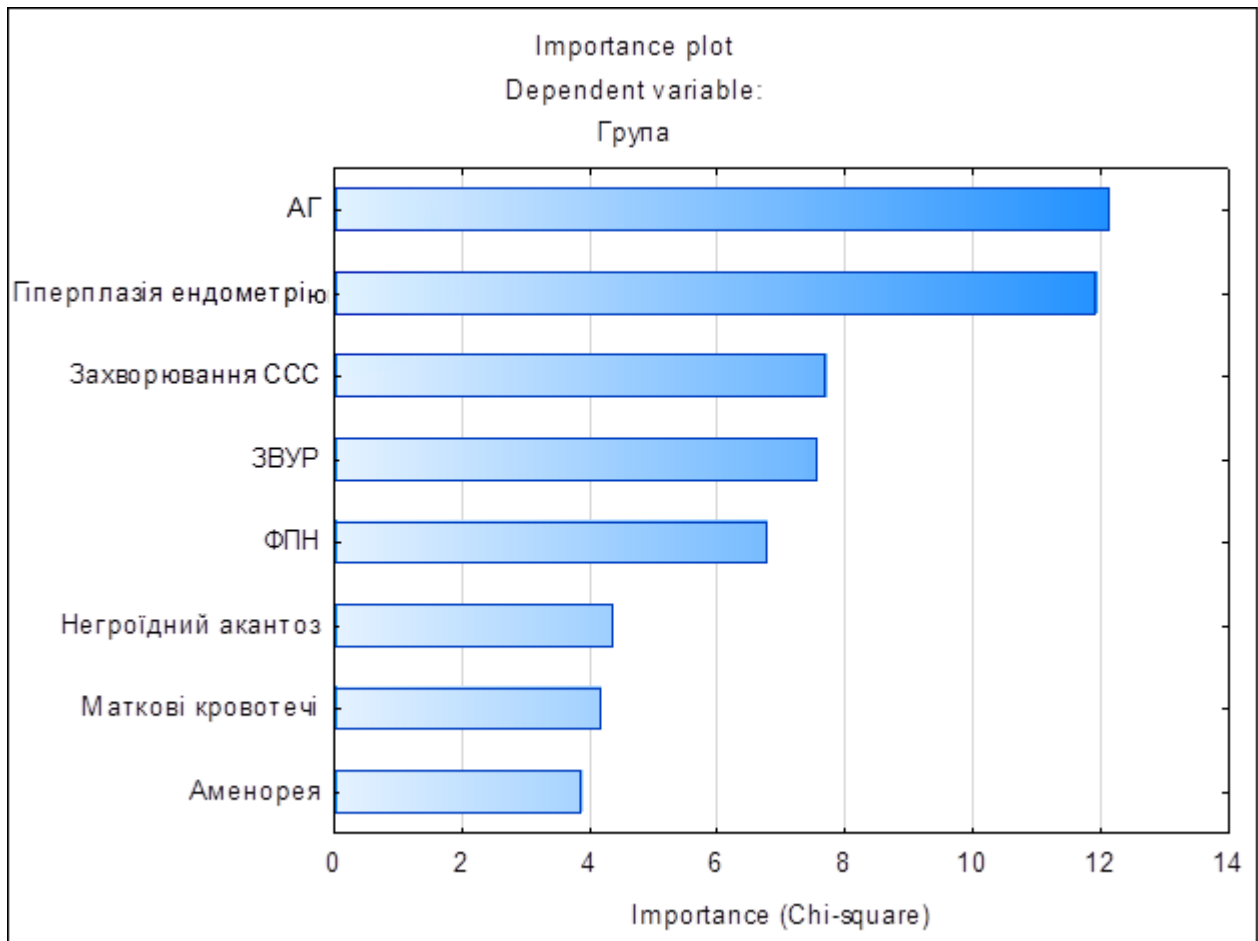


Рис. 3.7. Значущість перинатальних факторів ризику при метаболічному синдромі за результатами методу “Feature Selection and Variable Filtering” модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining) у графічному зображенні

Наводимо результат порівняння факторів перинатального ризику в досліджуваних групах жінок (табл. 3.4). Найбільше значення має наявність проявів ЗВУР ($\chi^2 = 6,40$; $p = 0,01$) і АГ ($\chi^2 = 10,72$; $p = 0,001$), а також дисфункції плаценти ($\chi^2 = 5,67$; $p = 0,01$).

Крім того велике значення мали супутні захворювання ССС ($\chi^2 = 6,44$; $p = 0,01$) та гіперплазія ендометрію ($\chi^2 = 10,52$; $p = 0,001$).

Отримано результати дисперсійного аналізу основних антропометричних показників у досліджуваних групах жінок (табл. 3.5).

**Результат порівняння факторів перинатального ризику
в досліджуваних групах жінок**

Фактор	χ^2	p	ВШ (95 % ДІ)	ВР (95 % ДІ)
TORCH-інфекції	0,11	0,73	0,76 (0,28–2,11)	0,81 (0,40–1,83)
Алергічні захворювання	0,00	1,00	0,81 (0,18–4,04)	0,83 (0,23–3,73)
ЗВУР	6,40	0,01	4,33 (1,32–15,70)	3,00 (1,20–9,49)
Варикоз вен нижніх кінцівок	0,03	0,86	0,77 (0,23–2,67)	0,80 (0,30–2,40)
Маткові кровотечі	3,19	0,07	4,26 (0,90–27,61)	3,50 (0,92–21,03)
Аменорея	2,90	0,08	4,06 (0,86–26,38)	3,37 (0,88–20,32)
Еклампсія	0,81	0,36	2,47 (0,50–16,41)	2,25 (0,56–13,89)
Маловоддя	0,03	0,86	0,77 (0,23–2,67)	0,80 (0,30–2,40)
Багатоводдя	0,15	0,69	0,70 (0,23–2,23)	0,75 (0,31–2,01)
Гіпертонія	10,72	0,001	6,08 (1,86–21,98)	3,62 (1,48–11,37)
Захворювання шлунково-кишкового тракту	0,00	1,00	1,14 (0,32–4,40)	1,12 (0,40–3,81)
Хвороби крові	0,00	1,00	0,73 (0,12–5,60)	0,75 (0,14–5,31)
Лікування безпліддя	1,2	0,27	2,80 (0,57–18,47)	2,50 (0,63–15,32)

Фактор	χ^2	p	ВШ (95 % ДІ)	ВР (95 % ДІ)
Набряки	1,14	0,28	1,97 (0,64–6,44)	1,70 (0,73–4,76)
Анемія вагітних	0,02	0,88	1,21 (0,41–3,70)	1,16 (0,53–2,99)
Фетоплацентарна недостатність	5,67	0,01	4,04 (1,23–14,65)	2,87 (1,15–9,11)
Передлежання плаценти	0,00	1,00	1,52 (0,17–34,97)	1,50 (0,19–33,01)
Стреси	0,12	0,72	1,38 (0,44–4,58)	1,30 (0,54–3,71)
Низький соціальний статус	0,50	0,47	0,55 (0,16–2,00)	0,60 (0,21–1,87)
Тютюнопаління	0,26	0,61	0,66 (0,21–2,10)	0,70 (0,29–1,92)
Відсутність вищої освіти	1,58	0,20	0,52 (0,20–1,34)	0,63 (0,35–1,25)
Неповноцінне харчування	1,25	0,26	2,16 (0,64–7,99)	1,87 (0,72–6,09)
Відсутність чоловіка	0,68	0,40	0,46 (0,11–2,00)	0,50 (0,14–1,91)
Гострі респіраторні вірусні захворювання	1,42	0,23	0,44 (0,13–1,49)	0,50 (0,19–1,42)
Захворювання серцево-судинної системи	6,44	0,01	6,48 (1,39–41,58)	4,75 (1,28–28,17)
Викидні	1,04	0,30	0,45 (0,12–1,69)	0,50 (0,17–1,61)
Загроза переривання вагітності	0,14	0,70	1,45 (0,42–5,50)	1,37 (0,50–4,57)
Аборт в анамнезі	1,73	0,18	0,50 (0,19–1,32)	0,60 (0,32–1,24)
Гіперплазія ендометрію	10,52	0,001	5,34 (1,78–17,14)	3,10 (1,41–8,39)
Негроїдний акантоз	3,41	0,06	3,55 (0,94–15,80)	2,83 (0,95–11,33)

Результат дисперсійного аналізу (One-way ANOVA) основних антропометричних показників у досліджуваних групах жінок

Показник		Сума квадратів	df	SD	F	p
Вік	Між групами	16,0	1	16,0	0,8	0,4
	Усередині груп	2976,2	148	20,1		
	Разом	2992,2	149			
Маса дитини	Між групами	1 669 537,5	1	1 669 537,5	10,6	0,001
	Усередині груп	23 279 795,8	148	157 295,9		
	Разом	24 949 333,3	149			
Зріст	Між групами	1,3	1	1,3	0,03	0,9
	Усередині груп	5715,6	148	38,6		
	Разом	5716,9	149			
Маса	Між групами	13 910,5	1	13 910,5	280,2	0,0001
	Усередині груп	7348,1	148	49,6		
	Разом	21 258,6	149			
ІМТ	Між групами	1734,0	1	1734,0	598,4	0,0001
	Усередині груп	428,8	148	2,9		
	Разом	2162,8	149			
ОТ / ОС	Між групами	1,7	1	1,7	137,2	0,0001
	Усередині груп	1,9	148	0,01		
	Разом	3,6	149			

Наявність надмірної маси та метаболічних зрушень у вигляді помірної гіперглікемії та дисліпідемії суттєво обтяжувала перебіг вагітності на всіх термінах гестації.

Таким чином, наявність МС можна розглядати як серйозний фактор ризику виникнення дисфункції плаценти й асоційованих станів. Частим явищем за наявності МС є народження дітей з малою масою, водночас зростає потреба в оперативному розродженні.

При побудові регресійної моделі ризику несприятливих перинатальних наслідків отримано рівняння, основними складовими якого є ІМТ, рівень лептину, систолічний АТ, рівень ЛПНЩ, наявність ГПЕ й акантозу:

$$X = -5,5 + 0,1lep + 0,1BMI + 0,01BPs + 0,3LDL + 0,63EH + 0,54AN,$$

де lep — вміст лептину;

BMI — ІМТ;

BPs — систолічний АТ;

LDL — ЛПНЩ;

EH — наявність ГПЕ;

FN — наявність акантозу.

При $X > 2$ ризик несприятливих перинатальних наслідків є високим.

За даними катамнестичного спостереження, народжені діти розвивалися відповідно до віку, віддалених ускладнень у матерів не спостерігалось.

3.4. Патоморфологічні зміни плаценти при метаболічному синдромі

У плацентах породілей з МС визначалися характерні зміни, які можна вважати наслідком хронічної гіпоксії (рис. 3.8, 3.9). Зокрема, у ворсинчастому хоріоні виникли запально-дистрофічні процеси, внаслідок чого зменшився ступінь диференціювання відповідних структур.

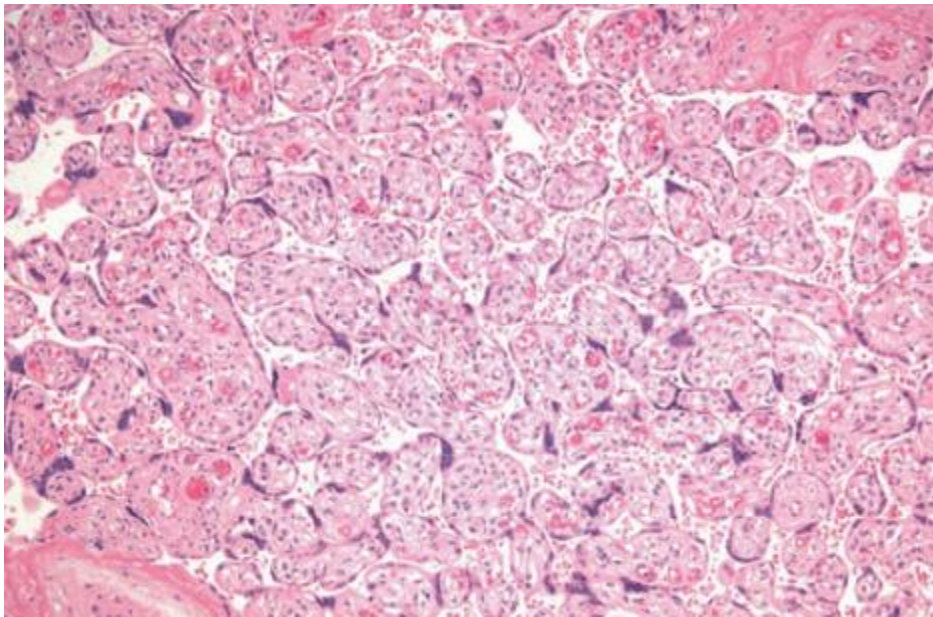


Рис. 3.8. Мікропрепарат плаценти породіллі з метаболічним синдромом, забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. 60

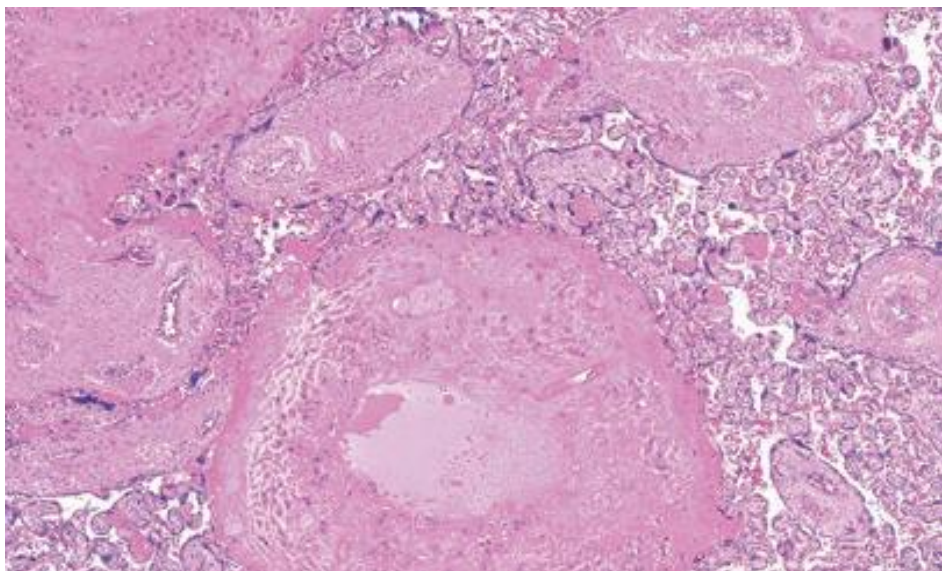


Рис. 3.9. Мікропрепарат плаценти породіллі з нормотрофним аліментарним статусом, забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. 60

Морфологія плаценти змінюється з прогресуванням вагітності, щоб підвищити ефективність обміну поживними речовинами та O_2 / CO_2 між матір'ю і дитиною. Дозрівання плаценти зазвичай пов'язане зі збільшенням поверхні та зменшенням відстані дифузії. Ступінь диференціації кінцевих ворсинок визначає ефективність плаценти, оскільки вони містять великі клубки судин плода. Їхня ендотеліальна базальна мембрана судин частково злита з базальною мембраною

синцитіотрофобласта, утворюючи так звані васкуло-синцитіальні мембрани. Кількість і довжина цих мембран відображають плацентарну перфузію. Було виявлено збільшення кількості синцитіальних сполучень і синцитіальних містків.

При оцінці експресії рецепторів лептину встановлено наявність відмінностей між плацентами породілей з різним аліментарним статусом. Так, щільність рецепторів до лептину у породілей 1-ї групи становила (65 ± 7) у. о., 2-ї групи — (53 ± 5) у. о. (рис. 3.10), а у контрольній групі — (86 ± 9) у. о. (рис. 3.11).

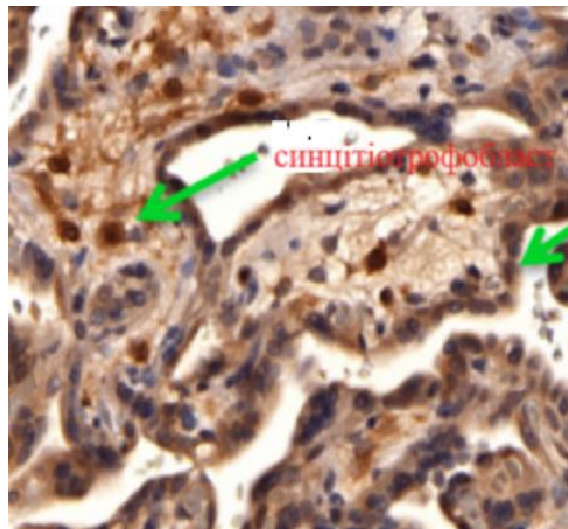


Рис. 3.10. Експресія рецепторів лептину у жінки з нормотрофним аліментарним статусом, імуногістохімічне дослідження, зб. 400

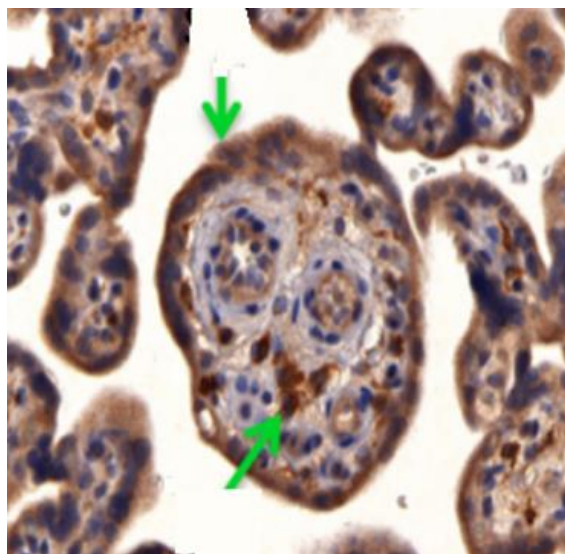


Рис. 3.11. Експресія рецепторів лептину у жінки з метаболічним синдромом, імуногістохімічне дослідження, зб. 400

Таким чином, у вагітних з МС відбуваються зміни у плацентарній перфузії, які супроводжуються зменшенням експресії рецепторів до лептину. При цьому існує негативний кореляційний зв'язок між рівнем лептину у крові та експресією рецепторів у плаценті ($r = -0,53$; $p < 0,05$).

У нашому дослідженні показана роль лептину як предиктора несприятливих перинатальних наслідків. Цей показник є більш доступним для моніторингу, ніж адипокіни, які застосовуються як предиктор несприятливих результатів вагітності в деяких спеціалізованих медичних центрах у розвинутих країнах світу.

Загалом наявність МС у вагітної значно обтяжує перебіг вагітності та збільшує ризик перинатальних ускладнень. Ступінь метаболічних порушень тісно корелює з антропометричними показниками матері та дитини. Не можна виключити, що певне значення у детермінації перинатальних наслідків відіграють також якісні та кількісні зміни мікробіому кишечника та статевих шляхів.

Наведені у розділі дані були опубліковані у таких фахових виданнях:

1. Marichereda V. G., Adonina I. O. Perinatal consequences in pregnant women suffering from metabolic syndrome. *Архів клінічної медицини*. 2023. № 2 (29). С. 54–57. DOI: 10.21802/acm.2023.2.3 (*Внесок здобувачки: клінічні спостереження, аналіз та узагальнення даних, формулювання висновків*).

2. Адоніна І. О. Вагітність при метаболічному синдромі: ризики та наслідки. *Здоров'я жінки*. 2025. № 4 (179). С. 49–54. DOI: 10.15574/HW.2025.4(179).4954

3. Адоніна І. О. Динаміка вмісту лептину у крові вагітних з різним аліментарним статусом. *Збірник матеріалів Буковин. міжнар. медико-фармацевт. конгресу студентів і молодих учених. BIMCO–2024*. Чернівці, 2024. С. 10.

4. Адоніна І. О. Особливості перебігу вагітності у жінок, що страждають на ожиріння. *Ожиріння: міждисциплінарний менеджмент* : наук. прак. конф. з міжнар. участю. Одеса, 24–25 листопада 2023 р. : тези доп. Одеса : ОНМедУ, 2024. С. 40–41.

5. Adonina I. Clinical and Microbiological Predictors of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Metabolic Syndrome. *Science and education: synergy of innovation* : International scientific conference. Berlin, 1–3, sept. 2025. Berlin, 2025. P. 20–22.

6. Adonina I. Placental Pathomorphology and Hormonal Dysregulation in Metabolic Syndrome: Mechanistic Insights into Fetoplacental Insufficiency. *Science in the modern world: innovations and challenges* : International scientific conference. Toronto, 3–6 sept. 2025. Toronto, 2025. P. 18–21.

РОЗДІЛ 4

РОЛЬ МІКРОБІОМУ У ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

4.1. Якісний склад мікробіомів кишечника, сечовивідних шляхів і піхви у вагітних залежно від їхнього аліментарного статусу та споживання симбіотиків

Сьогодні можна вважати доведеним, що дисбаланс мікробіоти може призвести до таких ускладнень вагітності, як гестаційний діабет, передчасні пологи та прееклампсія. Під час вагітності кишковий та вагінальний мікробіом матері збіднюється, зменшується видова різноманітність. Кілька факторів впливають на мікробіоту людини, наприклад етнічне походження, прийом антибіотиків, спосіб життя, харчові звички, фізична активність, наявність зайвої маси тіла) [48].

Проте чи не є ці твердження спекулятивними? Зрештою, мікроорганізмів багато, вони живуть і на поверхні нашого тіла, і всередині. Чи варто враховувати стан мікробіому при прогнозуванні наслідків вагітності?

Іноді виникає плутанина з тим, що є мікробіомом, а що мікробіотою. Мікробіота — це саме мікроорганізми [48]. А мікробіом — це мікробіота плюс всі мікробні структурні елементи, насамперед їхні ДНК та РНК [48, 102]. До останнього часу основними методами виявлення мікроорганізмів у зразках були бактеріологічний та бактеріоскопічний. З появою молекулярно-генетичних методів виникла можливість верифікувати значно більше мікроорганізмів, а отже, краще зрозуміти складні взаємовідношення між ними та організмом хазяїна [102].

За наявності дисбіозу кишечника збільшується проникність кишкової стінки, зростає продукція прозапальних цитокінів, а це є однією з причин акушерських ускладнень [107]. Дисбіоз кишечника, у свою чергу, впливає на стан мікробіоценозів піхви та шкіри [108, 109].

Зміни в домінуванні лактобацил і мікробіоти піхви з високим бактеріальним різноманіттям пов'язані з підвищеним ризиком інфекцій, спонтанних передчасних пологів і запальних захворювань органів малого таза [48].

Зміни в мікробіомі ендометрію призводять до порушень імплантації та ризиків синдрому втрати плода [108].

Еволюція імунологічних, гормональних і кишкових профілів мікробіоти під час фізіологічної вагітності полягає у такому. Зміни в імунологічному ландшафті під час вагітності характеризуються раннім прозапальним середовищем у I триместрі, що сприяє постімплантаційному відновленню. Протягом II триместру імунна толерантність матері та плода розвивається в протизапальному середовищі, що сприяє росту плода.

У III триместрі прозапальне середовище відновлюється, що викликає початок пологів [32, 33].

Одночасні гормональні зміни характеризуються сплеском рівня хоріонічного гонадотропіну людини на початку вагітності, який поступово зменшується між 10-м і 12-м тижнями, поступаючи місцем ескалаційному зростанню продукції прогестерону та естрогенів під час II триместру.

Динаміка мікробіоти характеризується початковим зменшенням α -різноманіття і ампліфікацією *Proteobacteria*, *Actinobacteria* та потенційно патогенних *Enterobacteriaceae*. Одночасно зменшується чисельність бактерій, що продукують кишковий бутират, таких як *Faecalibacterium* та *Eubacterium* [48].

З наближенням III триместру значний розквіт біфідобактерій готує кишечник до пологів.

Наведене відповідає даним, одержаними нами у вагітних контрольної групи (рис. 4.1). На 20-му тижні гестації у мікробіомі кишечника переважали аутохтонні мікроорганізми (*Lactobacillus*, *Enterococci*, *E.coli*, *Anaerobiospirillia*, *Prevotella spp.*). Рідше виявляли бактероїди, фекальні бактерії родини *Faecalibacterium*, актинобактерії та пептококи.

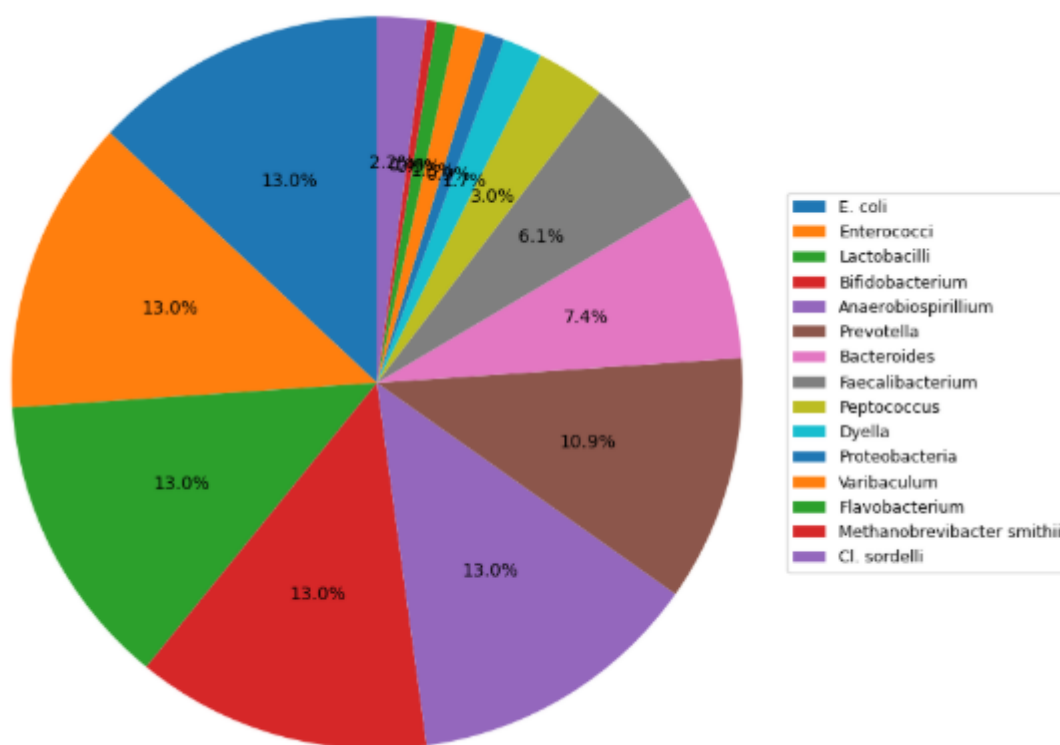


Рис. 4.1. Частота виявлення різних мікроорганізмів кишечника у жінок контрольної групи

Частота виявлення клостридіальної флори не перевищувала 16,7 % від кількості зразків, причому єдиним представником цієї групи виявилася *Cl. sordelli*.

Подальші дослідження показали, що за якісним складом мікробіоценозу піхви жінки з нормотрофним аліментарним статусом відрізнялися переважанням лактобацил, притому що інші мікроорганізми були присутні у значно менших кількостях (рис. 4.2). Таким чином, мікробний пейзаж відповідав I та II ступеням чистоти за Döderlein.

Багато всеохоплюючих досліджень на культурах, отриманих з вагінального секрету, показали, що родина *Lactobacillus* є найбільш домінуючим представником вагінальної флори у більшості здорових жінок репродуктивного віку. Передбачалося, що це уявлення може бути спотвореним через доступність лише залежних від культури методів, які ігнорують ріст вибагливих організмів, але нещодавно аналіз на основі 16S rRNA та

секвенування виявив ті самі результати. У нашому дослідженні цей факт також знайшов підтвердження.

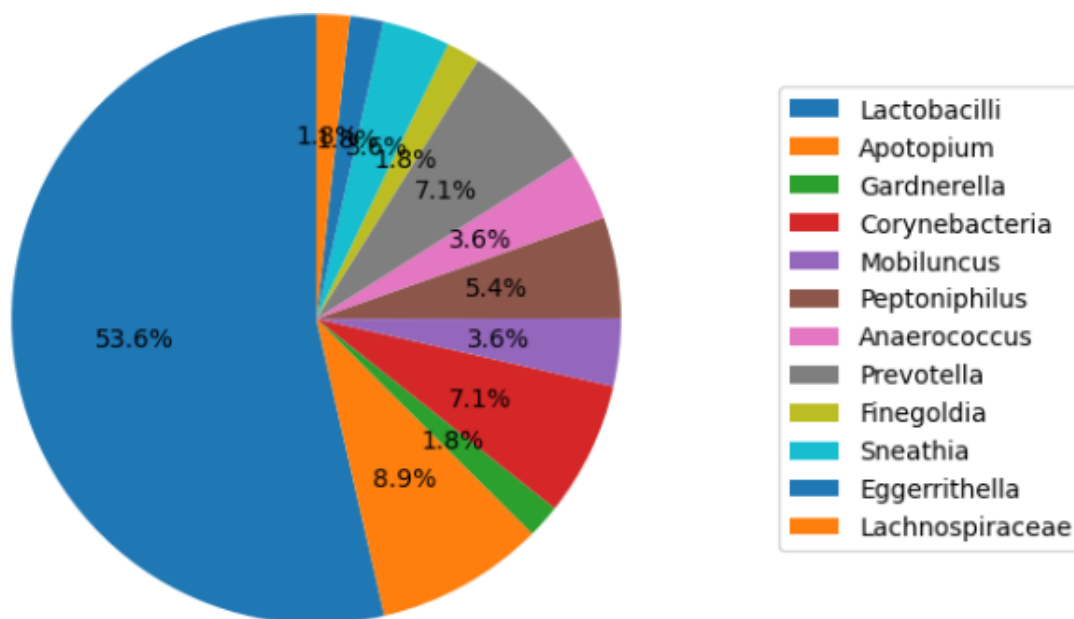


Рис. 4.2. Якісний склад мікробіому піхви у жінок контрольної групи

Поясненням цьому є те, що лактобацили дуже добре пристосовані до вагінального середовища і приносять користь хазяїну завдяки виробленню молочної кислоти як побічного продукту бродіння, що знижує рН піхви до 3,5. Такий низький рівень рН є пригнічувальним для багатьох інших мікробів-чужинців, тобто лактобацили відіграють захисну роль. Окрім молочної кислоти, вони також виробляють бактеріюцини, які є бактерицидними білковими сполуками з дуже вузьким спектром дії, який досягається за рахунок підвищення проникності мембрани клітин-мішеней. Перекис водню, H_2O_2 , є ще одним захисним фактором, що виробляється лактобацилами. Роль перекису водню суперечлива, оскільки його продукція посилюється в аеробних умовах, тимчасом як вагінальне середовище зазвичай анаеробне. Крім того, один з основних видів лактобацил *L. iners* не виробляє перекисних сполук, що ще більше ставить під сумнів значення H_2O_2 . Не можна виключити, що пероксид водню відіграє роль регулятора активності інших захисних механізмів, які досі недостатньо вивчені. Окрім побічних продуктів, що виробляються

лактобактеріями, цікаво відзначити, що піхва, збагачена лактобактеріями, коли стикається з будь-якою грамнегативною атакою, надає видоспецифічного стимулювального ефекту на нашу вроджену імунну систему шляхом посилення виробництва IL-23, який переважно активує сигнальний шлях Th-17 [224].

Звертає на себе увагу надзвичайно малий вміст гарднерел — лише 3,3 % від загальної кількості зразків. Як відомо, гарднерели добре пристосовані до кислого середовища піхви і є компонентом аутохтонної флори. Водночас вони є потенційно патогенними мікроорганізмами — надмірне розмноження цієї бактерії може призвести до бактеріального вагінозу, основної причини аномальних вагінальних виділень або вагініту. Інфекція гарднерелою створює особливі проблеми через її далекосяжні наслідки для репродуктивного здоров'я жінок, сприйнятливості до захворювань, що передаються статевим шляхом, і потенційну можливість виникнення ускладнень під час вагітності.

При аналізі якісного складу мікробіому сечі у вагітних з різним аліментарним та метаболічним статусом встановлено (рис. 4.3), що суттєві відмінності між клінічними групами були відсутні.

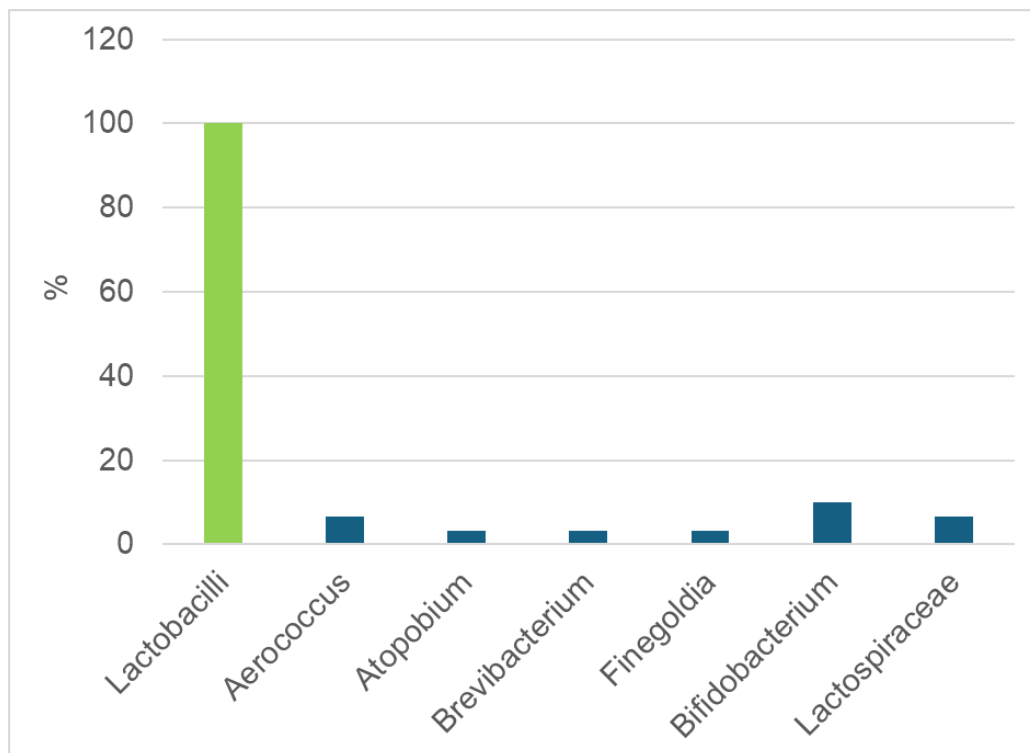


Рис. 4.3. Якісний склад мікробіому сечі у жінок контрольної групи

Кількість мікроорганізмів не перевищувала 10^5 /мл, переважною групою мікроорганізмів були лактобацили, які могли надійти у сечові шляхи висхідним шляхом зі статевого тракту. Водночас у вагітних з МС відзначалося більше різноманіття визначених мікроорганізмів, переважно за рахунок появи бревібактерій, ентеробактерій, превотел і вейлонел.

Як показали дослідження мікробіому кишечника та піхви у 1-й та 2-й групах, за наявності МС відбуваються якісні зміни за рахунок збільшення квоти умовно-патогенної флори (табл. 4.1, 4.2).

При збільшенні маси тіла надлишок білої жирової тканини вивільняє підвищену кількість запальних цитокінів, створюючи системний прозапальний стан [38]. Відомо, що МС характеризується підвищенням рівня деяких адипокінів, таких як лептин, резистин, вісфатин, і зниженням продукції адипонектину [35]. Мікробіота кишечника може впливати на метаболізм організму через метаболіти мікробіому [48]. Ці мікробні метаболіти є ключовими для отримання енергії та можуть метаболізувати дієтичні поживні речовини у різноманітні біологічно активні речовини, таким чином діючи як сполучна ланка між мікробіомом кишечника та його хазяїном. Вони включають, але не обмежуються ними, коротколанцюгові жирні кислоти, жовчні кислоти, етанол та амінокислоти [7, 17].

Наприклад, зменшення кількості біфідобактерій корелює зі зниженням виробництва бутирату та біодоступністю фолієвої кислоти [48]. Крім того, зменшення квоти лактобацил також корелює зі зниженням виробництва бутирату.

Як видно з наведеного, за якісним складом мікробіоценоз кишечника вагітних 1-ї групи є подібним до мікробіоценозу вагітних контрольної групи. Це може пояснюватися впливом симбіотика, застосованого на прегравідарному етапі.

Дійсно, до складу симбіотика, використаного у даному дослідженні, входить спеціальний комплекс — життєздатні молочнокислі лактобактерії *Lactobacillus rhamnosus* GG 10^9 мікробних тіл лактобактерій та

фруктоолігосахариди. Двох курсів препарату у прегравідарному та інтрагравідарному періоді виявилося достатньо, щоб суттєво збільшити кількість лактобактерій та уникнути появи у складі мікробіоценозу умовно-патогенної флори.

Таблиця 4.1.

Мікробіом кишечника вагітних 1-ї та 2-ї групи

Мікроорганізми	1-ша група (n = 60)		2-га група (n = 60)	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>E. coli</i>	60	100	60	100
<i>Enterococci</i>	60	100	60	100
<i>Lactobacilli</i>	59	98,3	34	56,7
<i>Bifidobacterium</i>	48	80,0	21	35,0
<i>Anaerobobiospirillum</i>	57	95,0	45	75,0
<i>Peptococcus</i>	18	30,0	15	25,0
<i>Roseburia</i>	2	3,3	6	10,0
<i>Prevotella</i>	47	78,3	31	51,7
<i>Bacteroides</i>	36	60,0	39	65,0
<i>Actinobacteria</i>	19	31,7	22	36,7
<i>Dyella</i>	12	20,0	15	25,0
<i>Eggerthella</i>	55	91,7	60	100,0
<i>Proteobacteria</i>	5	8,3	23	38,3
<i>Varibaculum</i>	8	13,3	16	26,7
<i>Fusobacteria</i>	13	21,7	17	28,3
<i>Flavobacteria</i>	6	10,0	13	21,7
<i>Faecalibacterium</i>	33	55,0	36	60,0
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	3	5,0	6	10,0
<i>Cl. sordelli</i>	11	18,3	19	31,7
<i>Cl. perfringens</i>	—		1	1,7
<i>Cl. difficile</i>	—		1	1,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	—		2	3,3

Мікробіом піхви вагітних 1-ї та 2-ї групи

Мікроорганізми	1-ша група (n = 60)		2-га група (n = 60)	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>Lactobacilli</i>	60	100	60	100
<i>Apotopium</i>	3	5,0	7	11,7
<i>Gardnerella</i>	4	6,7	11	18,3
<i>Corynebacteria</i>	5	8,3	10	16,7
<i>Mobiluncus</i>	3	5,0	8	6,7
<i>Peptoniphilus</i>	6	10,0	13	21,7
<i>Anaerococcus</i>	5	8,3	12	20,0
<i>Prevotella</i>	9	15,0	19	31,7
<i>Finegoldia</i>	4	6,7	9	15,0
<i>Sneathia</i>	4	6,7	8	13,3
<i>Eggerrithella</i>	3	5,0	8	13,3
<i>Lachnospiraceae</i>	4	6,7	10	13,3
<i>E. coli</i>	—		2	3,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	—		1	1,7
<i>Streptococcus epidermidis</i>	—		2	3,3

Щодо якісного складу вагінального мікробіому (див. табл. 4.2), то він у вагітних 1-ї групи був подібним до мікробіому жінок з нормотрофним статусом, а у вагітних 2-ї групи відрізнявся незначним зменшенням квоти лактобацил і збільшенням кількості умовно-патогенної флори.

За шкалою Nugent якісний склад мікробіому відповідав показнику ($1,3 \pm 0,2$) бала у контрольній групі, ($2,4 \pm 0,1$) бала — у 1-й групі, ($2,9 \pm 0,1$) бала — у 2-й групі. Таким чином, в жодному випадку не було діагностовано клінічно маніфестованого бактеріального вагінозу.

Мікробні ізоляти, отримані зі зразків біоматеріалу, не містили мультирезистентних штамів мікроорганізмів, що дає підстави оцінювати ймовірність інфекційних ускладнень як низьку.

Таким чином, якісний склад мікробіомів кишечника та вагінального середовища у вагітних значною мірою залежав як від аліментарного статусу, так і від споживання симбіотиків. Подібні зміни спостерігалися й щодо мікробіому сечі (табл. 4.3).

Таблиця 4.3.

Мікробіом сечі вагітних 1-ї та 2-ї групи

Мікроорганізми	1-ша група (n = 60)		2-га група (n = 60)	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>Lactobacilli</i>	60	100	60	100
<i>Aerococcus</i>	2	3,3	8	13,3
<i>Atopobium</i>	1	1,7	5	8,3
<i>Gardnerella</i>	—	—	3	5,0
<i>Brevibacterium</i>	2	3,3	3	5,0
<i>Prevotella</i>	1	1,7	4	6,7
<i>Finegoldia</i>	1	1,7	5	8,3
<i>Bifidobacterium</i>	4	6,7	—	—
<i>Enterobacteriaceae</i> <i>spp.</i>	1	1,7	3	5,0
<i>Corynebacterium</i>	2	3,3	5	8,3
<i>Lactospiraceae</i>	3	5,0	1	1,7
<i>Megasphaera</i>	—	—	1	1,7
<i>Veillonella</i>	—	—	1	1,7
<i>Streptococci</i>	—	—	2	3,3

Номенклатура мікроорганізмів, виявлених у вагітних 1-ї та 2-ї групи, була більш багатого за рахунок скорочення квоти лактобацил, які є переважними у здорових жінок.

Загальна кількість мікроорганізмів у зразках сечі вагітних 1-ї групи не перевищувала $(1,2 \pm 0,2) \cdot 10^5/\text{л}$, а у 2-й групі сягала $(6,7 \pm 0,1) \cdot 10^5/\text{л}$ ($p < 0,05$).

Як видно з наведених даних, якісний склад мікробіому сечі корелює з мікробіомами піхви та кишечника. У даному дослідженні у складі мікробіому сечі на виявлено таких бактерій, як *Dialista*, *Allisonella* та стафілококи, але достатньо широко були представлені інші мікроорганізми, які є постійними складовими мікробіомів кишечника та статевих шляхів жінки.

Звертає на себе увагу та обставина, що деякі мікроорганізми визначені лише у сечі вагітних з МС, які не отримували симбіотиків на прегравідарному та інтрагравідарному етапах. З іншого боку, частота виявлення стрептококів, вайлонел, мегасфер та гарднерел була невисокою, а вагітні не мали виражених дизуричних явищ, тобто зміни мікробіому були компенсованими. Втім, наявність умовно-патогенної флори сама по собі є чинником розвитку урогенітальної інфекції, ускладнень вагітності та пологів.

4.2. Характеристики мікроорганізмів, виявлених у вагітних

4.2.1. Мікробіом кишечника у вагітних з різним аліментарним і метаболічним статусом

Основні компоненти мікробіому кишечника — це різні штами кишкової палички. Цей грамнегативний мікроорганізм є факультативним анаеробом. *Escherichia coli* — коменсальна бактерія шлунково-кишкового тракту людини з нормальною щільністю колонізації від 10^7 до 10^8 КУО на грам фекалій. Більшість її штамів є безпечними для організму, під час вагітності популяція змінюється мало. Втім, при колонізації вагінальної флори *E. coli* може викликати амніотит під час вагітності та при пологах, а також бактеріємію та менінгіт у новонароджених. Сьогодні наявність генетичного зв'язку між коменсальними штамми *E. coli* кишечника і піхви та інвазивними штамми,

виділеними з амніотичної рідини, крові та культур цереброспінальної рідини, не доведена. У нашому дослідженні кишкова паличка виявлена в усіх зразках як у контрольній групі, так й у вагітних з МС.

Ентерококи є грампозитивними факультативними анаеробами, які так само, як і *E. coli*, здатні до транслокації з кишечника в інші внутрішні середовища, у тому числі у трофобласт і плаценту. Як коменси ентерококи колонізують травну систему і беруть участь у модуляції імунної системи людини і тварин. Протягом багатьох років еталонні ентерококові штами використовували як пробіотичні харчові добавки або рекомендували як добавки для лікування кишкового дисбактеріозу та інших станів. Втім, використання штамів *Enterococcus* як пробіотиків останнім часом стало суперечливим через легкість придбання різних факторів вірулентності та резистентності до деяких класів антибіотиків.

Ентерококи також розглядаються як умовно-патогенні мікроорганізми. Ця проблема особливо актуальна в умовах стаціонарів, де часто виникають спалахи нозокоміальних інфекцій. Геном ентерококів є надзвичайно пластичним, тому їхні штами можуть відносно легко набувати патогенних ознак.

У нашому дослідженні ентерококи виявлені в усіх зразках як у контрольній групі, так й у вагітних з МС.

Важливим компонентом мікробного пейзажу не лише статевих шляхів, а й кишечника є лактобацили. Ці бактерії належать до типу фірмікутів, типу грампозитивних бактерій зі щільною клітинною стінкою. Вони є важливою частиною людського мікробіому, оскільки колонізують нижню частину травного тракту, піхву та рот. Також вони мають особливе значення для жіночої статевої системи, де завдяки синтезу молочної кислоти знижують рН, а отже, захищають її від бактеріальних або грибкових інфекцій. На популяцію лактобацил впливає споживання молочних продуктів, пребіотиків та пробіотиків. У контрольній групі лактобацили виявлені у 100 % випадків, у 1-й групі — у 98,3 %, а у 2-й групі — у 56,7 % ($\chi^2 = 11,8$; $p = 0,0006$). Ми розцінюємо ці відмінності як прояв впливу превентивного застосування

симбіотиків на прегравідарному та інтрагравідарному етапі у пацієнток основної (1-ї) групи.

У всіх зразках контрольної групи, 80 % зразків 1-ї групи та 35,0 % зразків 2-ї групи зустрічалися біфідобактерії ($\chi^2 = 24,9$; $p < 0,001$).

Мікробіота кишечника людини в основному складається з двох домінантних типів бактерій, *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, які становлять понад 90 % від загальної спільноти, а також інших субдомінантних типів, включаючи *Proteobacteria*, *Actinobacteria* і *Verrucomicrobia* [48]. Ця композиція залишається відносно незахищеною від гострих збурень, оскільки її пластичність дає їй змогу швидко повернутися до початкового складу.

Однак мікробіоценоз кишечника постійно піддається впливу різноманітних факторів стресу, пов'язаних із сучасним способом життя, включаючи, серед іншого, споживання хлорованої води та харчових добавок і забруднюючих речовин, таких як важкі метали, пестициди, антибіотики, органічні забруднювачі та мікотоксини. Ці фактори можуть хронічно змінювати якісний склад мікробіоценозу кишечника (дисбактеріоз), внаслідок чого зростає частка більш вірулентних мікроорганізмів, що призводить до шкідливого впливу на здоров'я хазяїна.

Анаеробні грамнегативні спірили є частим компонентом мікробіоценозу кишечника. Вони продукують бурштинову кислоту і в деяких випадках можуть бути причиною гастроентериту. Втім, роль їх у функціонуванні мікробіому людини залишається нез'ясованою. У нашому дослідженні ці мікроорганізми виявлені у 100 % зразків у контрольній групі, у 95,0 % — у 1-й групі та у 75,0 % — у 2-й групі ($\chi^2 = 9,4$; $p = 0,002$).

Щодо пептококів, то ці грампозитивні мікроорганізми відіграють важливу роль у регуляції гомеостазу. Справа в тому, що навіть у невеликих кількостях ($3 \cdot 10^7$ /мл), *Peptococcus* може гідролізувати 50 % сульфатованих йодтиронінів за 24 год, впливаючи таким чином на обмін тиреоїдних гормонів. У нашому дослідженні пептококи визначалися в 25 % випадків у 2-й та контрольній групах у 30 % випадків — у 1-й групі. З огляду на відсутність випадків

гіпотиреозу у досліджуваній популяції вагітних, ми не вважаємо присутність пептококів загрозовою для гормонального статусу хазяїна.

Roseburia є грампозитивною анаеробною бактерією, що продукує масляну кислоту. У контрольній та 1-й групах частота її виявлення становила 3,3 %, а у 2-й групі — 10 % ($\chi^2 = 2,3$; $p = 0,13$).

Prevotella є грамнегативними паличками, які найчастіше асоціюються з колонізацією порожнини рота людини, але нерідко визначаються у кишечнику та піхві. Під час вагітності популяція превотел змінюється мало. Функція цих бактерій достеменно невідома, але є дані про те, що носійство матір'ю *Prevotella* під час вагітності пов'язане із захистом від харчової алергії у потомства. В нашому дослідженні превотели були виявлені у 83,3 % випадках у контрольній групі, у 78,3 % — у 1-й групі та у 51,7 % — у 2-й групі ($\chi^2 = 9,4$; $p = 0,002$). Зменшення кількості превотел у вагітних з МС без застосування симбіотика можна пояснити конкурентною взаємодією між різними компонентами мікробіоценозу кишечника.

Bacteroides — важливий компонент мікробіоценозу кишечника. Ця група бактерій представлена грамнегативними, неспороутворювальними, факультативними анаеробами паличкоподібної форми. Вони вельми поширені в навколишньому середовищі, включаючи ґрунт, осадові відкладення та морську воду, а також у кишечнику та на шкірі ссавців. Хоча деякі *Bacteroides spp.* можуть бути умовно-патогенними мікроорганізмами, багато *Bacteroidota* є симбіотичними видами, добре адаптованими до шлунково-кишкового тракту. Бактероїди в кишечнику досягають 10^{11} клітин/г кишкового матеріалу. Вони здійснюють метаболічні перетворення, які є важливими для хазяїна, такі як деградація білків або складних цукрових полімерів. Бактероїди колонізують шлунково-кишковий тракт вже у немовлят, оскільки неперетравні олігосахариди в материнському молоці підтримують ріст як *Bacteroides*, так і *Bifidobacterium spp.* Бактероїди вибірково розпізнаються імунною системою хазяїна через специфічні взаємодії [48]. За даними деяких дослідників, зростання співвідношення між бактероїдами та фірмікутами є характерним для

пацієнтів з ожирінням. У нашому дослідженні бактероїди визначалися у 56,7 % випадків у контрольній групі, у 60 % випадків — в основній групі та у 65 % випадків — у групі порівняння ($p > 0,05$). Таким чином, співвідношення між бактероїдами та фірмікутами було близьким до 1 : 1,7, тобто не залежало від наявності проявів МС.

Актинобактерії є грампозитивними мікроорганізмами, кількість яких на пізніх термінах вагітності у кишечнику зростає, що супроводжується зменшенням продуцентів коротколанцюгових жирних кислот (SCFA) у міру прогресування вагітності. У нашому дослідженні їх було виявлено у 38,3 % зразків у контрольній групі, у 31,7 % — в 1-й групі та у 36,7 % — у 2-й групі ($p > 0,05$).

Dyella є грамнегативними мікроорганізмами, здатними утилізувати тіосульфат. Визначення їх у кишечнику вагітних є нечастим явищем. Однак в нашому дослідженні вони були виявлені у 13,3 % випадків у контрольній групі, у 20,0 % — у 1-й групі та у 25,0 % — в групі порівняння.

Proteobacteria є одними з найпоширеніших типів мікробіоти кишечника людини. Їхня назва походить від давньогрецького бога моря Протея, здатного набувати різних форм, у зв'язку з високою гетерогенністю, яку проявляють бактерії, що належать до цього типу [48]. Загальною ознакою протеобактерій є грамнегативне забарвлення і, таким чином, наявність ліпополісахариду в зовнішній мембрані. Протеобактерії нині є найбільшим типом у домені бактерій. На основі філогенетичного аналізу гена *16S pPHK* тип *Proteobacteria* поділяється на 6 класів: *Alphaproteobacteria*, *Betaproteobacteria*, *Gammaaproteobacteria*, *Deltaproteobacteria*, *Epsilonproteobacteria* та *Zetaproteobacteria*. Враховуючи, що поділ на класи базується на молекулярній спорідненості, не дивно, що жодна конкретна морфологічна чи фізіологічна ознака не характеризує членів кожного класу. У людини протеобактерії присутні в різних частинах тіла, таких як шкіра, ротова порожнина, язик і вагінальний тракт, кишечник. Вважається, що присутність як протеобактерій, так й актинобактерій є сприятливим чинником щодо позитивного прогнозу перебігу

вагітності. З іншого боку, значне збільшення кількості протеобактерій, здатних індукувати продукцію прозапальних цитокінів, може бути пов'язане із ризиком розвитку прееклампсії [33].

У нашому дослідженні протеобактерії визначалися у 6,7 % зразків у контрольній групі, у 8,3 % — у 1-й групі та у 38,3 % — у 2-й групі ($\chi^2 = 15,1$ %; $p = 0,0001$). Виглядає, що популяція протеобактерій є реципрокною за чисельністю до кількості лактобацил.

Varibaculum — грампозитивний облигатний анаероб, який досить часто визначають у кишечнику, кількість якого може змінюватися в залежності від інфектологічного статусу та наявності дисбіозу. Цей мікроорганізм виявляли у 10,0 % зразків у контрольній групі, у 13,3 % — у 1-й групі та у 26,7 % — у 2-й групі ($\chi^2 = 3,3$; $p = 0,07$).

Ще однією важливою групою мікроорганізмів є *Fusobacteria*, облигатні грамнегативні бактерії, які, як правило, знаходяться у складі мікробіоти ротової порожнини і потрапляють у кишечник з їжею, особливо за наявності патології пародонта. *F. nucleatum* причетний до широкого спектра системних захворювань, включаючи оральні, шлунково-кишкові, ревматологічні та судинні патології. Оскільки ризик вагітності був пов'язаний із пародонтозом, також було проведено значні дослідження впливу пародонтозу на несприятливі результати вагітності. У нашому дослідженні вагітні були стоматологічно сановані, однак у 20,0 % випадків у контрольній групі, у 21,7 % — у 1-й групі та у 28,3 % — у 2-й групі були виявлені у складі мікробіому кишечника фузобактерії.

Flavobacterium — це грамнегативні палички, неспороутворювальні, строго аеробні, рухливі шляхом ковзання, пігментовані бактерії, що містять менахінон-6 (МК-6) як єдиний дихальний хінон. Вони мають вміст ДНК G + C в межах 30–41 мол. %. У нашому дослідженні частота виявлення флавобактерій у контрольній та основній групах становила 10,0 %, а у групі порівняння — 28,3 % ($\chi^2 = 3,1$; $p = 0,08$).

Щодо бактерій роду *Faecalibacterium*, то це облигатні анаероби, грампозитивні, паличкоподібні, нерухомі і неспороутворювальні

мікроорганізми. Спочатку вважалося, що на нього припадає 5 % мікробіоти людини. Ґрунтуючись на метагеномному аналізі понад 7900 зразків людей, недавнє дослідження показало, що середнє значення та медіана можуть становити 6,5 і 4,8 % відповідно у дорослих, а в окремих індивідуумів навіть можуть досягати 75 %. *Faecalibacterium* поширена серед людських популяцій у всьому світі, причому представники цього роду вважаються повсюдними в шлунково-кишковому тракті здорових людей. Слід зазначити, що поширеність *Faecalibacterium* відрізняється залежно від віку та статі. Зокрема, кількість *Faecalibacterium* у жінок нижча, ніж у чоловіків.

У нашому дослідженні *Faecalibacterium* визначалися у 53,3 % випадків у контрольній групі, у 55,0 % — у 1-й групі та у 60,0 % — у 2-й групі ($p > 0,05$).

Досить часто визначалися бактерії *Eggerthella* — у 1-й групі їх було знайдено у 91,7 % зразків, а у 2-й групі — у 100 % зразків ($p > 0,05$).

Ще один цікавий представник мікрофлори кишечника, виявлений у 3,3 % випадках у контрольній групі, у 5,0 % — в основній групі та у 10,0 % — у групі порівняння — *Methanobrevibacter smithii*. Це основний мікроорганізм з числа археїв, що входить до складу мікробіоти кишечника людини. *M. smithii* має форму кокобацили. Цей мікроорганізм відіграє важливу роль в ефективному перетравленні полісахаридів шляхом споживання кінцевих продуктів бактеріального бродіння. *Methanobrevibacter smithii* є метаногеном і гідрогенотрофом, який переробляє водень, поєднуючи його з вуглекислим газом у метан. Вважається, що видалення водню за допомогою *M. smithii* допомагає збільшити вилучення енергії з поживних речовин шляхом переміщення бактеріальної ферментації до більш окиснених кінцевих продуктів [48]. *Methanobrevibacter smithii* також трапляється в зубному нальоті та в піхві (при вагінозі) [31].

Мікробіота кишечника людини складається з трьох основних груп мікроорганізмів, що споживають водень, або гідрогенотрофів: метаногени, включаючи *M. smithii*; різні ацетогенні та сульфатвідновлювальні бактерії. Різні ролі цих мікроорганізмів допомагають зрозуміти, як метаболізм водню впливає

на ефективність бродіння як складової утилізації нутрієнтів [102, 103]. Нагромадження водню в кишечнику знижує ефективність мікробної ферментації, а також вихід енергії. Тому метаногенні археї особливо важливі для кишечника людини, оскільки вони відіграють ключову роль у видаленні надлишку водню [48].

Серед представників клостридіальної флори переважала *Clostridium sordellii*. Це анаеробна бактерія, яка зазвичай трапляється в ґрунті та кишечнику тварин [48].

Багато штамів *C. sordellii* є непатогенними. Однак вірулентні штами викликають летальні інфекції [128]. *C. sordellii* виробляє кілька факторів вірулентності. Двома основними токсинами є летальний токсин (TcsL) і геморагічний токсин [48]. Летальний токсин бере участь у виникненні ентеритів домашніх тварин і ранових інфекцій людей. Цікаво, що цитопатичні ефекти TcsL посилюються при низькому рН, характерному для жіночих статевих шляхів. Інфекції *C. sordellii* пов'язані зі швидким летальним синдромом токсичного шоку, який характеризується стійкою гіпотензією, відсутністю гарячки, набряком, гемоконцентрацією та лейкомоїдною реакцією [48]. Загальна смертність наближається до 70 %, але досягає 100 % після появи ознак токсичного шоку.

C. sordellii рідко є патогеном людини, але може викликати інфекції м'яких тканин і синдром токсичного шоку у споживачів ін'єкційних наркотиків, постраждалих від травм і, рідко, у жінок після пологів [131]. Хоча *C. sordellii* рідко виявляють у статевих шляхах, очевидна кореляція між гінекологічними процедурами та опосередкованим *C. sordellii* синдромом токсичного шоку [48]. Вагітність, пологи або аборт можуть спричинити у деяких жінок інфікування *C. sordellii*. У даному дослідженні непатогенні штами *C. sordellii* були визначені у 18,3 % випадків у контрольній та 1-й групі, та у 31,7 % випадків у 2-й групі ($\chi^2 = 2,8$; $p = 0,09$).

В окремих випадках у вагітних 2-ї групи, які не отримували симбіотики на прегравідарному та інтрагравідарному етапах, у складі мікробіоценозів

кишечника визначалися інші представники клостридіальної флори та навіть золотистий стафілокок. Враховуючи відсутність проявів будь-яких інфекційних захворювань, йдеться про безсимптомне носійство.

4.2.2. Мікробіом піхви у вагітних з різним аліментарним і метаболічним статусом

Як вже було вказано вище, основним компонентом мікробіому вагінального вмісту є лактобацили. Вони визначаються в усіх досліджених зразках. *Lactobacillus spp.* у вагінальній екосистемі є найбільш адаптованими мікроорганізмами, які спільно еволюціонували шляхом мутуалістичної асоціації з людиною-хазяїном. Важливо досліджувати різноманіття лактобацил у піхві, адже при зміні їхнього якісного складу та/або кількості це суттєво позначається на стані здоров'я жінки. У даному дослідженні не було жінок з клінікою бактеріального вагінозу, однак порушення вагінальної флори з надмірним розростанням умовно-патогенних бактерій, які зазвичай присутні в піхві у невеликій кількості, та зменшення кількості *Lactobacillus spp.* часто асоціюються з високим рН і розвитком бактеріального вагінозу. Під час вагітності бактеріальний вагіноз підвищує ризик інфекційних ускладнень, невиношування, передчасного розриву плодових оболонок, спонтанних передчасних пологів.

У людини виявлено близько 120 видів лактобацил, з яких більше 20 видів у піхві. Виходячи з попередніх молекулярних досліджень вагінального мікробіому, зазвичай переважають три або чотири види (переважно *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus jensenii* та *Lactobacillus gasseri*). Колонізація лактобактеріями забезпечує низький рН у статевих шляхах, що захищає їх від колонізації іншими мікробами.

Бактерії роду *Apotobium* вважаються маркером бактеріального вагінозу. Ці анаеробні грамнегативні бактерії досить часто визначаються у складі мікробіоценозу піхви, однак їхня кількість є незначною. У нашому дослідженні

вони виявлені у 16,7 % випадків у контрольній групі, у 5 % — в основній групі та в 11,7 % — у групі порівняння.

Гарднерели виявляли у 3,3 % випадках у контрольній групі, у 6,7 % — в основній, у 18,3 % — у групі порівняння. Ці мікроорганізми входять до групи анаеробних бактерій, субпопуляція яких зазнає динамічних змін протягом циклу жінки. Внаслідок доброї адаптації до своєї екологічної ніші ці мікроорганізми здатні виживати у кислому середовищі. Є дані, що продукти життєдіяльності гарднерел можуть впливати на процеси ангиогенезу в трофобласті, але клінічно це припущення не підтверджене.

У здорових жінок репродуктивного віку вагінальний мікробіом характеризується низьким бактеріальним різноманіттям, у якому часто домінують різні види роду *Lactobacillus*. Однак коли відбувається глибока зміна бактеріальних профілів, може виникнути дисбактеріоз, який характеризується виснаженням лактобактерій у поєднанні з ростом полімікробної спільноти анаеробних видів [102].

Серед цих видів *Gardnerella vaginalis* відіграє ключову роль у патогенезі. Це пов'язано з тим, що вона може продукувати різні фактори вірулентності, включаючи сіалідазу, гідролазу, здатну розкладати місцевий імуноглобулін А (IgA) і вагінальні муцини, ймовірно, сприяючи зниженню в'язкості місцевої секреції, що призводить до підвищеної вразливості до патогенів [104]. Крім того, гарднерели мають чудову здатність утворювати біоплівку, яка діє як каркас, до якого згодом можуть прикріплюватися інші анаеробні види, такі як *Atopobium vaginae* та *Prevotella*.

Коринебактерії виділені у 13,3 % зразків у контрольній групі, у 8,3 % — у 1-й групі та у 16,7 % — у 2-й групі. Ця група бактерій має високий адаптивний потенціал.

Завдяки унікальним біологічним властивостям ці мікроорганізми взаємодіють з організмом хазяїна та іншими представниками вагінальної мікробіоти, що дає змогу їм існувати як у жінок з вагінальним еубіозом, так і у жінок з неспецифічними інфекційними захворюваннями піхви. Здатність

недифтерійних коринебактерій продукувати органічні кислоти, тим самим знижуючи рН, стимулювати вироблення протизапальних цитокінів, посилювати антагоністичну активність лактобацил, що продукують перекис водню, щодо умовно-патогенних мікроорганізмів, а також руйнувати біоплівки патогенних мікроорганізмів вказує на важливу роль цих мікроорганізмів у формуванні еубіозу і, ймовірно, визначає ключову роль недифтерійних коринебактерій у захисті вагінального біотопу від інфекцій.

Бактерії роду *Mobiluncus* визначалися у 6,7 % випадків у контрольній групі та у групі порівняння, у 5 % випадків — в основній групі.

Види *Mobiluncus* — це повільно зростаючі, зігнуті, грамваріабельні, рухливі анаеробні бактерії, які переважно виявляються в піхві людини у зв'язку з бактеріальним вагінозом. *Mobiluncus* було виділено з піхви 97 % жінок з бактеріальним вагінозом, але у меншості здорових жінок. Роль цієї групи бактерій у динаміці змін якісного складу мікробіому у вагітних досі була недосліджена.

Peptoniphillus — грампозитивні анаеробні коки, які можуть викликати кольпіт та гнійні ускладнення вагітності. У даному дослідженні ці мікроорганізми визначалися у 10 % зразків у контрольній та 1-й групі та у 21,7 % — у 2-й групі ($\chi^2 = 3,1$; $p = 0,08$).

Анаерококи — група нерухомих грампозитивних коків, які є облігатними анаеробами і зазвичай зустрічаються в піхві, але в окремих випадках можуть бути компонентами мікробних асоціацій при гнійно-запальних процесах. У дослідженні анаерококи виявляли у 6,7 % випадків у контрольній групі, у 8,3 % — у 1-й групі та у 20,0 % — у 2-й групі ($\chi^2 = 3,4$; $p = 0,07$).

Щодо субпопуляції *Prevotella*, то у вагінальному секреті вони визначалися у 16,7 % випадків у контрольній групі, у 15,0 % — у 1-й групі та у 31,7 % — у 2-й групі ($\chi^2 = 4,7$; $p = 0,03$), тобто наявні відмінності були статистично значущими. *Prevotella spp.* є важливою складовою вагінальної мікробіоти. Однак ці грамнегативні, облігатні анаероби виявляються не лише у вагінальній мікробіоті людини, а також у шлунково-кишковому тракті, дихальних шляхах і

ротовій порожнині. Шляхи транслокації мікроорганізму до кінця невідомі, найбільш ймовірним є висхідний шлях інфікування.

Мікроорганізми *Finegoldia* визначалися у 3,3 % випадків у контрольній групі, у 6,7 % — у 1-й групі та у 15,0 % — у 2-й групі ($\chi^2 = 2,2$; $p = 0,14$). Разом з іншими анаеробами *Finegoldia* відіграє важливу роль у формуванні специфічного вагінального мікробіому, однак наявність їх у складі мікробіоти при вагітності є маркером ризику інфекційних ускладнень.

Sneathia — це рід грамнегативних, паличкоподібних, анаеробних, нерухомих бактерій, нещодавно визначених як важливих у патогенезі різних видів акушерської, неонатальної та гінекологічної патології [48]. Таксономічно *Sneathia* належить до родини *Leptotrichiaceae*, яка складається з гетерогенної групи видів із різноманітними метаболічними та генетичними характеристиками [48, 102].

Усі представники цієї родини є облигатними або факультативними анаеробами, мають ферментативний метаболізм і не утворюють спор. Зазвичай вони знаходяться на слизових оболонках ротової порожнини, шлунково-кишкового тракту і сечостатевої системи, а кілька видів у цій родині патогенні для людини. У вагітних контрольної та основної груп цей мікроорганізм визначався у 6,7 % випадків, а у вагітних групи порівняння — у 13,3 % випадків ($\chi^2 = 1,21$; $p = 0,27$).

Eggerthella є анаеробним, неспороносним, грампозитивним паличкоподібним мікроорганізмом з родини *Corynebacteriaceae*, який входить до складу нормального кишкового мікробіому людини. У нашому випадку ці мікроорганізми визначалися у 3,3 % випадках в контрольній групі, у 5,0 % — в 1-й групі та у 13,3 % — у 2-й групі ($\chi^2 = 2,2$; $p = 0,14$).

Lachnospiraceae визначали у 3,3 % випадках у контрольній групі, у 6,7 % — в 1-й групі та у 13,3 % — у 2-й групі ($\chi^2 = 1,2$; $p = 0,27$).

У поодиноких випадках в 2-й групі у вагінальному секреті визначалися стафілококи та стрептококи. Їхню відсутність в основній групі можна розцінювати як доказ ефективності застосування симбіотика.

4.2.3. Мікробіом сечових шляхів у вагітних з різним аліментарним і метаболічним статусом

У всіх групах порівняння основним компонентом мікробіому сечових шляхів були лактобацили, які виявлено в усіх досліджуваних зразках. Анаерококи визначені у 6,7 % зразків у контрольній групі, у 3,3 % — у 1-й групі та у 13,3 % — в 2-й групі ($\chi^2 = 3,9$; $p = 0,05$). Коки *Atopobium* визначені у 3,3 % зразків у контрольній групі, у 1,7 % — у 1-й групі та у 8,3 % — в 2-й групі ($\chi^2 = 2,8$; $p = 0,09$).

Brevibacterium визначені у 3,3 % зразків у контрольній групі, у 3,3 % — у 1-й групі та у 5,0 % — в 2-й групі ($\chi^2 = 0,2$; $p = 0,65$). *Prevotella* були присутні у 1,7 % зразків у 1-й групі та у 6,7 % — в 2-й групі ($\chi^2 = 1,9$; $p = 0,17$). *Finegoldia* визначені у 3,3 % зразків у контрольній групі, в 1,7 % — у 1-й групі та у 8,3 % — в 2-й групі ($\chi^2 = 2,8$; $p = 0,09$).

Біфідобактерії визначалися у 10,0 % зразків сечі у контрольній групі та у 6,7 % — в 1-й групі, у 2-й групі вони були відсутні ($\chi^2 = 5,2$; $p = 0,02$). Ці облигатно анаеробні грампозитивні бактерії не утворюють спор, вирізняються гіллястою морфологією, здатні лізувати цукри і є представниками нормальної мікрофлори кишечника.

Кількість бактерій групи *Enterobacteriaceae* виявилася невеликою. У 1-й групі визначено 1,7 % випадків, коли ці мікроорганізми були присутні, у 2-й — 5,0 % випадків ($p > 0,05$).

Коринебактерії визначалися у 3,3 % зразків сечі у 1-й групі та у 8,3 % — у 2-й групі ($p > 0,05$), мегасфери — у 3,3 % у 2-й групі. Останній вид бактерій не зустрічався в інших середовищах. *Megasphaera* — це грамнегативні облигатні анаероби, які визначалися деякими дослідниками у складі мікробіому піхви та сечовивідних шляхів.

Lactospiraceae визначені у 6,7 % зразків у контрольній групі, у 5,0 % — в 1-й групі та в 1,7 % — у 2-й групі ($\chi^2 = 1,0$; $p = 0,31$). Вейлонели визначали в 1,7 %, а стрептококи — у 3,3 % у вагітних 2-ї групи. Слід зазначити, що в жодному випадку не виявлені стафілококи.

Таким чином, проведений аналіз якісного складу мікробіомів організму вагітної показав, що наявність МС суттєво впливає на мікробний пейзаж. При цьому застосування симбіотиків на прегравідарному та інтрагравідарному етапах позитивно вплинуло на якісний склад мікробіоценозів, переважно за рахунок збереження домінуючої ролі лактобацил та зменшення презентації умовно-патогенної флори.

Наведені у розділі дані були опубліковані у таких фахових виданнях:

1. Марічереда В., Адоніна І., Рожковська Н. Клініко-патогенетичні паралелі гормонального профілю та якісного складу мікробіоценозу кишечника у вагітних. *Репродуктивна ендокринологія*. 2024. № 1 (71). С. 67–71. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.71.67-71> (Здобувачкою виконано клінічні спостереження, статистичну обробку отриманих даних, сформульовано висновки).

2. Марічереда В. Г., Адоніна І. О. Методи дослідження мікробіоти кишечника у вагітних. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2024. № 2. С. 118–122. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14339> (Здобувачці належать концепція роботи, огляд літератури, клінічні спостереження, узагальнення отриманих даних і співставлення зі світовим досвідом).

3. Adonina I. Intestinal and vaginal microbiota in pregnancy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2025. Vol. 84. P. 65613. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2025.84.65613>

4. Adonina I. Clinical and Microbiological Predictors of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Metabolic Syndrome. *Science and education: synergy of innovation* : International scientific conference. Berlin, 1–3 sept. 2025. Berlin, 2025. P. 20–22.

5. Адоніна І. О. Прогностичне значення змін мікробіому кишечника при вагітності. *Могілянські читання — 2025: досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти* : XXVIII Всеукр. щоріч. наук.-практ. конф. : тези доп. Миколаїв, 10–14 листопада 2025 р. Миколаїв, 2025. С. 5–6.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Разом з курінням метаболічний синдром вважається вирішальним фактором ризику захворювань серцево-судинної системи. Нерідко спостерігається поєднання гіпертрофного аліментарного статусу з артеріальною гіпертензією, дисліпідемією гіперхолестеринемією або гіпертригліцеридемією, а також з інсулінорезистентністю та/або порушенням толерантності до глюкози. Через збільшення кількості жінок репродуктивного віку із зайвою масою тіла зростає частота вагітностей, які перебігають на фоні вже наявного МС. За оцінками різних дослідників, частота МС у жінок репродуктивного віку становить 17,8–29,0 %, у серед вагітних — від 20,0 до 36,0 % [1–3].

У нашому дослідженні на ретроспективному етапі було встановлено, що середній вік жінок з проявами МС становив $(29,0 \pm 0,3)$ року. Переважали першороділлі (28,2 %). У 71,1 % жінок в анамнезі було більше трьох вагітностей, у значної частини жінок (28,9 %) були вказівки на часті артифіціальні аборти.

Середній ІМТ на момент взяття вагітної на облік дорівнював $(27,5 \pm 0,1)$ кг/м², ОТ — $(82,5 \pm 0,1)$ см. Більшість жінок ставали на облік до 12-го тижня гестації (у середньому $(11,8 \pm 0,1)$ тижня). Приріст ІМТ становив для II триместру +13,3 %, а для III триместру — +18,0 %.

За даними ретроспективного дослідження, середній рівень систолічного АТ у вагітних з МС дорівнював $(119,9 \pm 0,9)$ мм рт. ст., середній діастолічний АТ — $(65,4 \pm 0,5)$ мм рт. ст., тобто середній АТ становив $(83,6 \pm 0,5)$ мм рт. ст. У кожної другої жінки з МС епізоди артеріальної гіпертензії спостерігалися на прегравідарному етапі, 26,9 % з них постійно приймали антигіпертензивні засоби, вказівки на некорикований АТ були у 10,1 % вагітних.

Середній рівень загального холестерину становив $(6,2 \pm 0,1)$ ммоль/л, сечової кислоти — $(274,4 \pm 1,2)$ мкмоль/л. Ці показники корелювали з віком

жінки (для холестерину $r = 0,73$, для сечової кислоти $r = 0,55$; $p < 0,05$) та гестаційним віком (відповідно $r = 0,55$ та $r = 0,55$; $p < 0,05$).

За даними ретроспективного дослідження у більшості вагітних з МС були додаткові чинники ризику. Курили 21,2 % жінок, мали досвід вживання психоактивних речовин — 5,9 %, професійний контакт з хімічними шкідливостями — 2,3 %, а 88,6 % жінок з МС мали недостатній рівень фізичної активності.

У зареєстрованому шлюбі перебували 77,3 % вагітних, у незареєстрованому — 21,7 %. Вищу освіту мали 69,0 % жінок, середню спеціальну — 19,6 %, середню загальну — 11,4 %.

Супутні ГПЕ виявлені у 25,6 % вагітних, міома матки — у 34,9 %, зовнішній ендометріоз — у 22,2 %, хронічні запальні захворювання органів малого таза в анамнезі — у 29,5 %, доброякісні утворення яєчників в анамнезі — у 10,1 % вагітних. Кожна п'ята жінка мала IgG антитіла до TORCH інфекцій.

У 94,8 % випадках вагітність була одним плодом. У 20,4 % жінок перебіг вагітності був ускладнений гестозом, у 27,9 % — дисфункцією плаценти. Загроза передчасних пологів виникла у 40,4 %, гестаційний цукровий діабет — у 31,6 % вагітних, маловоддя — у 4,1 %, багатоводдя — у 5,9 % випадків. У 54 (14,0 %) випадках виявлені ознаки ЗВУР плода.

Кесарів розтин виконаний у 32,6 % жінок з МС, решта народжували самостійно. Слабкість пологової діяльності виникла у 15,2 % випадків, передчасне вилиття навколоплідних вод — у 14,0 %. У 7,5 % випадків у післяпологовому періоді у породілей відзначалася субінволюція матки.

Пологи відбулися в термін у 90,2 % породілей. У 2,8 % випадків були запізнілі пологи, у 7,0 % — передчасні. Середній зріст новонародженого становив $(55,5 \pm 0,2)$ см, середня маса тіла при народженні — (4325 ± 7) г.

На проспективному етапі середній вік вагітних на момент взяття на облік дорівнював у 1-й групі $(28,7 \pm 0,8)$ року, у 2-й групі — $(30,4 \pm 0,8)$ року, у контрольній групі — $(29,6 \pm 0,7)$ року ($p > 0,05$).

У шлюбі перебували 93,3 % вагітних з МС і 86,7 % — контрольної групи ($p > 0,05$). Серед вагітних 1-ї групи вищу освіту мали 73,3 %, середню спеціальну — 16,7 %, загальну середню — 10,0 % жінок. Серед вагітних 2-ї групи було 80,0 % осіб з вищою освітою, 13,3 % — із середньою спеціальною, 6,7 % — із середньою загальною освітою. У контрольній групі 86,7 % жінок мали вищу освіту, решта — середню загальну освіту.

Постійне психоемоційне напруження зазначали 21,7 % вагітних з МС та 16,7 % вагітних контрольної групи.

Багато жінок не дотримувалися вимог до здорового способу життя. Курила третина жінок, що мали ознаки МС, та п'ята частина жінок контрольної групи. Зловживали солодощами 48,3 % вагітних з МС та 13,3 % контрольної групи ($\chi^2 = 6,75$; $p = 0,009$).

У 1-й групі було 65,0 % першовагітних, у 2-й групі — 58,3 %, а у контрольній групі — 63,3 %.

Рубець на матці був у 21,7 % вагітних 1-ї групи, 16,7 % — 2-ї групи та 16,7 % — контрольної групи. Основною причиною оперативних втручань на матці в анамнезі був кесарів розтин, який виконували 13,3 % жінкам 1-ї групи, 11,7 % — 2-ї групи та 10,0 % — контрольної групи.

Спонтанні аборти в анамнезі були у 13,3 % вагітних з МС та у 6,7 % — контрольної групи, артифіціальні — у 27,5 % вагітних з МС та у 23,3 % — контрольної групи.

У кожної п'ятої жінки визначені високі титри антитіл до TORCH. Часто хворіли на респіраторні інфекції 6,7 % вагітних з МС та 13,3 % — контрольної групи ($p > 0,05$). Обтяжений алергологічний анамнез був у 8,3 % вагітних з МС та у 10,0 % — контрольної групи.

Наявність в анамнезі маткових кровотеч відзначали 23,3 % вагітних з МС та 6,7 % — контрольної групи. У 10,8 % вагітних з МС в анамнезі були вказівки на епізоди аменореї.

Лікувалися від безпліддя 16,7 % жінок з МС та 6,7 % — контрольної групи. Гіперпластичні процеси ендометрію в анамнезі констатовано у 62

(51,7 %) вагітних з МС та у 5 (16,7 %) вагітних з нормотрофним аліментарним статусом ($\chi^2 = 11,90$; $p = 0,0006$).

Артеріальну гіпертензію виявлено у 58 (48,3 %) жінок з МС та у 4 (13,3 %) контрольної групи, інші захворювання серцево-судинної системи — у 38 (31,7 %) та 2 (6,7 %) відповідно. На супутні захворювання органів шлунково-кишкового тракту хворіли 18 (15,0 %) жінок з МС та 4 (13,3 %) — контрольної групи. Пастозність гомілок відзначалася у 28,3 % вагітних з МС та у 16,7 % — контрольної групи.

У 6 (5,0 %) жінок з МС та у 4 (13,3 %) жінок контрольної групи в анамнезі були епізоди анемії. Варикозна хвороба нижніх кінцівок була у 16 (13,3 %) вагітних з МС та у 5 (16,7 %) — контрольної групи.

У жінок з МС значно частіше, ніж у контрольній групі, реєструвався *acanthosis nigricans* — відповідно у 34 (28,3 %) та у 3 (10,0 %) випадках ($\chi^2 = 4,34$; $p = 0,04$). Із 34 вагітних з МС у 32 (94,1 %) акантоз виник на фоні СПКЯ. Зв'язок між цими станами пояснюється спільним патогенезом, зокрема розвитком інсулінорезистентності.

Показник ОВСМІ був значно меншим у контрольній групі — $(0,2 \pm 0,1)$ бала, ніж у 1-й групі — $(0,6 \pm 0,1)$ бала та у 2-й групі — $(0,7 \pm 0,1)$ бала. Статистичні відмінності між контролем і показниками, отриманими у вагітних з МС, були суттєвими ($p < 0,05$), але ризик акушерської патології в усіх групах був невисокий.

Серед вагітних з МС переважали жінки з вираженим ендоморфним компонентом.

При оцінці розподілу вагітних різних клінічних груп за морфотипами (див. рис. 3.4) встановлено переважання ендоморфного компонента у жінок з МС (1-ша та 2-га група — відповідно 70,0 та 66,7 %). Для порівняння, у контрольній групі виражений ендоморфний компонент реєструвався лише у 36,7 % жінок, наявні відмінності між групами були статистично значущими (для пари «1-ша група — контрольна група» $\chi^2 = 9,18$; $p < 0,001$, для пари «2-га група — контрольна група» $\chi^2 = 7,33$; $p = 0,007$).

Вміст жиру у вагітних з МС у середньому сягав $(44,2 \pm 2,2)$ % маси тіла, квота вісцерального жировідкладення — $(186,4 \pm 11,4)$ у. о. У контрольній групі середній вміст жиру становив $(24,6 \pm 2,9)$ % маси тіла, а квота вісцерального жировідкладення — $(103,5 \pm 18,4)$ у. о. ($p < 0,05$).

Товщина жирової складки під лопаткою у вагітних з МС дорівнювала (24 ± 2) мм, у контрольній групі — (15 ± 3) мм ($p < 0,05$).

Середній об'єм талії у вагітних з МС, визначений після взяття на облік, становив $(79,6 \pm 1,7)$ см. У контрольній групі об'єм талії в середньому дорівнював $(68,9 \pm 1,7)$ см.

Ознаки ЗВУР плода виявлені у 48 (40,0 %) вагітних з МС. У контрольній групі було лише 4 (13,3 %) випадки ЗВУР плода ($\chi^2 = 4,63$; $p = 0,03$). У 46 (95,8 %) із 48 випадків, коли у вагітних з МС визначали ЗВУР, були наявні інші ознаки дисфункції плаценти, у тому числі зменшення продукції РАРР-А до $(0,62 \pm 0,03)$ МОД/мл у 1-й групі на 11–13-му тижні та до $(0,53 \pm 0,04)$ МОД/мл у 2-й групі, тимчасом як у контрольній групі вміст РАРР-А сягав $(4,75 \pm 0,33)$ МОД/мл ($p < 0,05$).

У вагітних з МС вміст АФП у середньому дорівнював $(1,1 \pm 0,1)$ бала, вільного β -ХГ — $(22,2 \pm 0,6)$ МО/мл, пролактину — (978 ± 11) мКОД/мл, плацентарного лактогену — на рівні $0,9 \pm 0,1$ мг/л. Вміст естріолу у вагітних з МС становив $(3,9 \pm 0,1)$ нг/мл, прогестерону — $(23,4 \pm 0,2)$ нг/мл, естрадіолу — $(1,3 \pm 0,1)$ нг/мл (на 17–20-му тижні гестації). У контрольній групі вміст естріолу на 17–20-му тижні гестації дорівнював $(2,9 \pm 0,3)$ нг/мл, прогестерону — $(55,8 \pm 0,8)$ нг/мл, естрадіолу — $(2,4 \pm 0,2)$ нг/мл. Відмінності між групами є статистично значущими ($p < 0,05$).

Концентрація лептину у сироватці крові вагітних з МС на 17–20-му тижні вагітності в середньому становила $(39,3 \pm 1,6)$ мкг/мл, вміст ЛПНЩ — $(1,8 \pm 0,1)$ ммоль/л. У контрольній групі вміст лептину на 17–20-му тижні вагітності дорівнював $(33,2 \pm 2,4)$ мкг/мл.

У вагітних з МС зареєстровано 18 (15,0 %) випадків протеїнурії, 25 (20,8 %) — гіперфібриногенемії та 38 (31,7 %) — помірної гіперглікемії.

Середній рівень загального холестерину на момент взяття на облік становив $(7,7 \pm 0,3)$ ммоль/л у вагітних 1-ї групи, $(7,5 \pm 0,2)$ ммоль/л — у вагітних 2-ї групи. Вміст тригліцеридів — $(1,3 \pm 0,1)$ ммоль/л та $(1,2 \pm 0,1)$ ммоль/л відповідно. Вміст ЛПНЩ — $(5,1 \pm 0,2)$ ммоль/л в 1-й групі та $(5,3 \pm 0,3)$ ммоль/л — у 2-й групі.

Ознаки преєклампсії виявлені у 18 (15,0 %) вагітних з МС, серед вагітних контрольної групи випадків преєклампсії не було. Маловоддя виявлене у 16 (13,3 %) вагітних з МС, багатоводдя — у 18 (15,0 %).

Передчасні пологи відбулися у 5 (8,3 %) жінок 2-ї групи та у 1 (1,7 %) — 1-ї групи. Кесарів розтин виконаний у 39 (32,5 %) вагітних з МС, у тому числі у 18 (30,0 %) в 1-й групі та 21 (35,0 %) — у 2-й групі ($p > 0,05$). У контрольній групі пологи відбулися у належний термін, усі жінки народжували самостійно.

Народилося 152 дитини, у тому числі дві двійні. Гендерне співвідношення становило 1 : 1,1 (52,0 % хлопчиків і 48,0 % дівчаток).

Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині в 1-й групі становила $(7,3 \pm 0,1)$ бала, у 2-й групі — $(7,1 \pm 0,1)$ бала. У контрольній групі на першій хвилині оцінка за шкалою Апгар дорівнювала $(7,6 \pm 0,1)$ бала ($p < 0,05$). На п'ятій хвилині оцінка за шкалою Апгар у 1-й групі — $(7,4 \pm 0,1)$ бала, у 2-й групі — $(7,3 \pm 0,1)$ бала, а в контрольній групі — $(7,7 \pm 0,1)$ бала (рис. 5.1).

Середня маса тіла новонароджених в основній групі становила (3395 ± 12) г, у контрольній — (3516 ± 11) г, а у групі порівняння — (3213 ± 20) г ($p < 0,05$). Відмінності в масі тіла при народженні можуть пояснюватися більшою частотою ЗВУР плода у вагітних з МС і системними змінами метаболізму.

На рис. 5.2 наведено результати кореляційного аналізу взаємозалежності показників метаболізму й антропометричних даних у вагітних з МС.

Наявність прямого сильного зв'язку між рівнем продукції лептину та ЛПНЩ ($r_s = 0,76$; $p < 0,05$) пояснюється тим, що при активації перекисного окиснення ліпідів зростає продукція прозапальних цитокінів, що поряд з іншими метаболічними змінами стимулює продукцію лептину жировою тканиною [30].

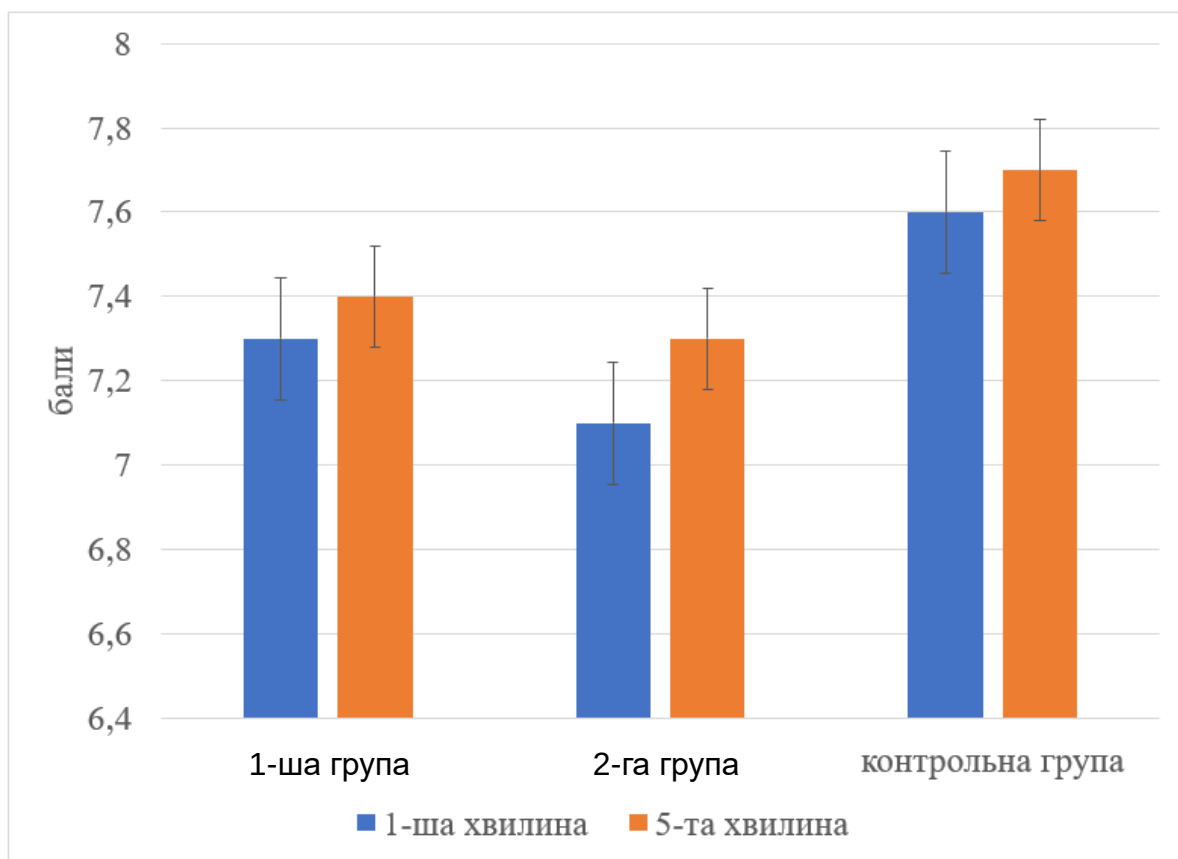


Рис. 5.1. Оцінка новонароджених за шкалою Апгар

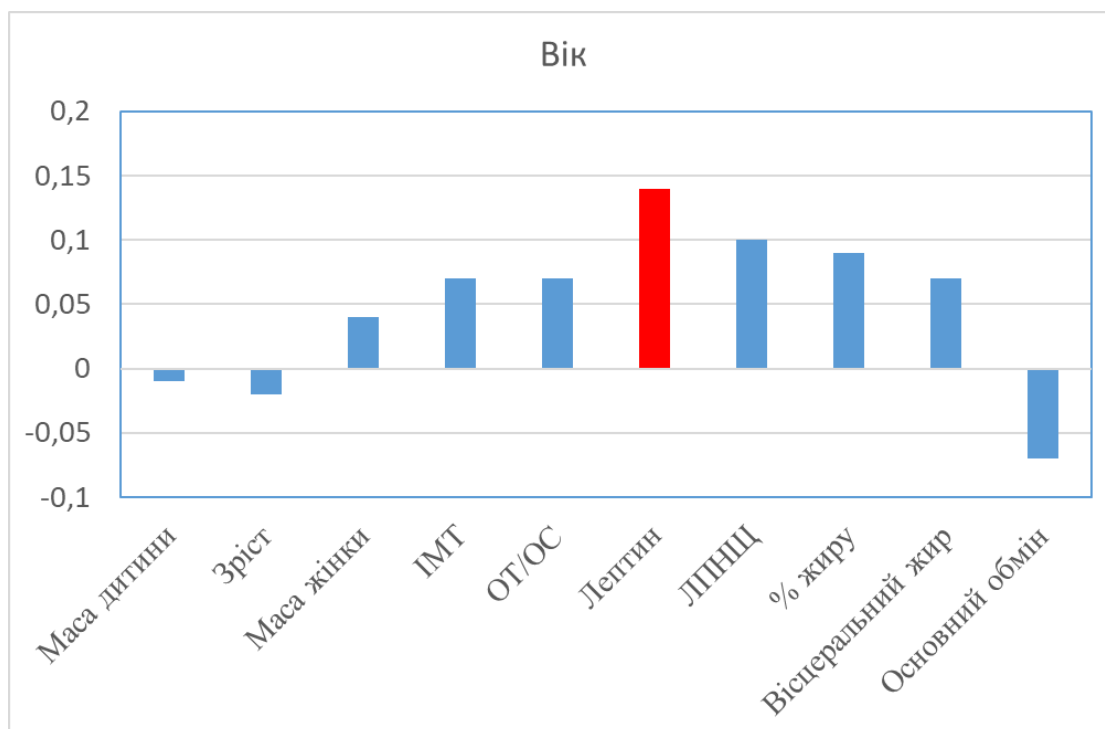


Рис. 5.2. Кореляційні залежності між метаболічними та антропометричними показниками у вагітних з метаболічним синдромом

Подальший аналіз показав, що у вагітних з МС відбувається збільшення ризику ЗВУР, дисфункції плаценти й артеріальної гіпертензії. Виявилося, що наявність МС визначає також ризик розвитку ГПЕ. Так, МС збільшує ймовірність ЗВУР з підтримкою 68,33 % та коефіцієнтом кореляції 82,66 %, артеріальну гіпертензію — 67,5 і 82,16 %; ФПН — 62,5 і 79,05 %, гіперплазію ендометрію — 73,33 та 85,63 %.

Найбільш несприятливі перинатальні наслідки можуть спостерігатися при поєднанні таких характерних для МС коморбідних станів, як артеріальна гіпертензія ($\chi^2 = 10,72$; $p = 0,001$) та гіперплазія ендометрію ($\chi^2 = 10,52$; $p = 0,001$). Суттєве прогностичне значення мають також наявність ЗВУР ($\chi^2 = 6,40$; $p = 0,01$), дисфункції плаценти ($\chi^2 = 5,67$; $p = 0,01$) та супутньої патології серцево-судинної системи ($\chi^2 = 6,44$; $p = 0,01$).

На рис. 5.3 наведено коефіцієнти F, визначені шляхом дисперсійного аналізу (One-way ANOVA).

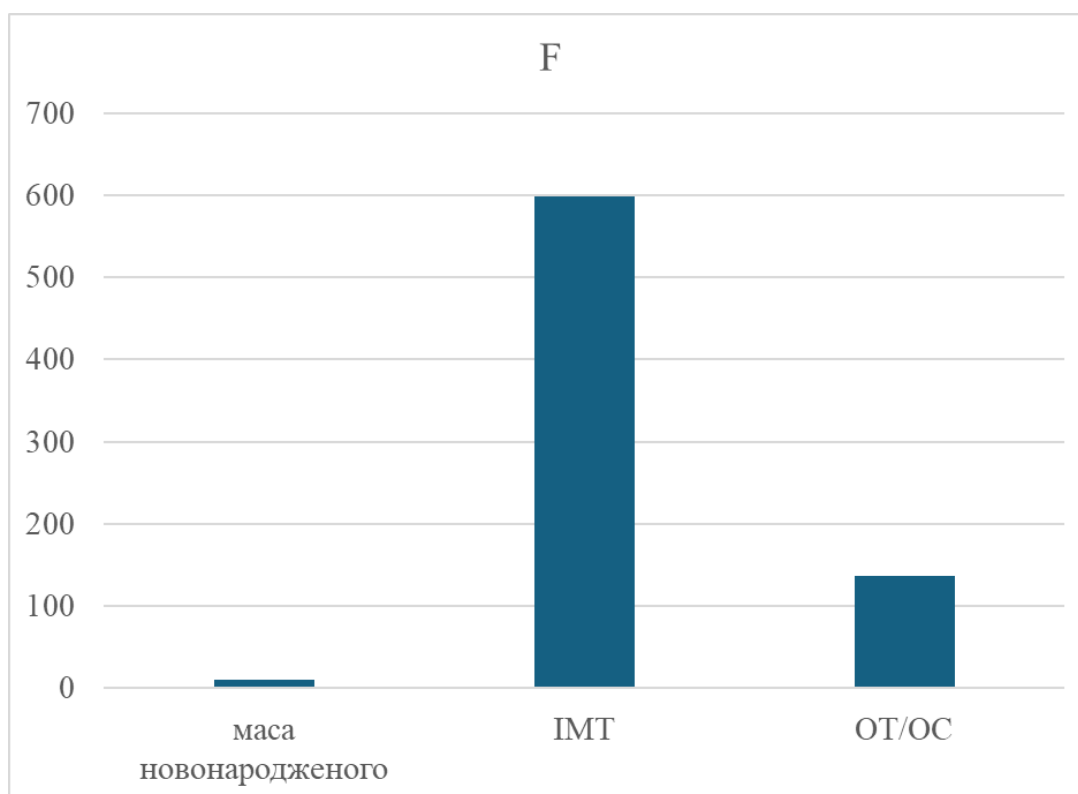


Рис. 5.3. Результати однофакторного дисперсійного аналізу (One-way ANOVA)

Як видно з представлених даних найбільше прогностичне значення мають ІМТ і відношення окружності талії та стегон (відповідно $F = 598,4$; $p < 0,0001$) і $F = 137,2$; $p < 0,0001$).

Побудована регресійна модель ризику несприятливих перинатальних наслідків враховує ІМТ вагітної, рівень лептину, систолічний АТ, рівень ЛПНЩ, наявність ГПЕ й акантозу:

$$X = -5,5 + 0,1lep + 0,1BMI + 0,01BPs + 0,3LDL + 0,63EH + 0,54AN,$$

де lep — вміст лептину;

BMI — ІМТ;

BPs — систолічний АТ;

LDL — ЛПНЩ;

EH — наявність ГПЕ;

FN — наявність акантозу.

При $X > 2$ ризик несприятливих перинатальних наслідків є високим.

Негативна константа моделі ($-5,5$) відображає базово низьку імовірність несприятливих наслідків за відсутності факторів ризику. Додатні регресійні коефіцієнти всіх змінних свідчать про їхній прямий внесок у зростання ризику. Найбільшу вагу мають клінічні маркери інсулінорезистентності та метаболічної дисфункції — гіпертензивні порушення ($\beta = 0,63$) й акантоз ($\beta = 0,54$), що підкреслює їхню значущу роль у формуванні несприятливих перинатальних подій. Вагомим також є вплив дисліпідемії (ЛПНЩ) та нейроендокринних зрушень (лептин), тимчасом як ІМТ і систолічний АТ відображають кумулятивний ефект соматичного навантаження.

Отриманий індекс X може використовуватися для стратифікації вагітних за рівнем ризику, формування груп підвищеної уваги та персоніфікації антенатального спостереження; за потреби він може бути трансформований у ймовірність події шляхом логістичної функції при подальшій валідації моделі.

Проведене імуногістохімічне дослідження показало, що поряд з дистрофічними змінами, які свідчать про хронічну ішемію, у плаценті породілей з МС відбувається зменшення експресії рецепторів до лептину. При

цьому реалізується така закономірність: що вища концентрація лептину в крові, то нижча експресія рецепторів у плаценті ($r = -0,53$; $p < 0,05$).

При дослідженні особливостей мікробіоценозів вагітних з МС і вагітних з нормальною масою тіла визначені певні відмінності (табл. 5.1, 5.2). На 20-му тижні гестації у мікробіомі кишечника вагітних контрольної групи переважали *Lactobacillus*, *Enterococci*, *E.coli*, *Anaerobiospirillia*, *Prevotella spp* (див. табл. 5.1).

Натомість, у 1-й та 2-й групах до складу мікробіомів входили актинобактерії (31,7 та 36,7 % відповідно), егертели (41,7 та 100,0 %), фузобактерії (21,7 та 28,3 %), які не визначалися у зразках, отриманих у контрольній групі. Крім того, у вагітних 2-ї групи в поодиноких випадках визначалися *Cl. perfringens*, *Cl. difficile* та золотистий стафілокок.

Відсутність у контрольній групі деяких видів мікроорганізмів може пояснюватися кращою ауторегуляцією на рівні мікробіоценозу. Вагітність — це складний фізіологічний процес, який включає різноманітні зміни в органах, метаболізм поживних речовин, імунну та гормональну регуляцію для адаптації до потреб росту та розвитку плода. З наведених у табл. 5.1 даних видно, що симбіотична мікробіота відіграє фундаментальну роль у регулюванні метаболізму хазяїна та реакції на навколишнє середовище, саме цим пояснюється подібність якісного складу мікробіоценозів у 1-й та у контрольній групах.

Подібна картина спостерігалася й щодо якісного складу вагінальних мікробіоценозів у вагітних різних клінічних груп (див. табл. 5.2). Якщо у контрольній групі мікробний пейзаж відповідав I та II ступеню чистоти за Döderlein, то у 1-й та 2-й групі він переважно відповідав II ступеню, а в деяких випадках — й III ступеню. В окремих випадках у вагітних 2-ї групи у складі вагінальної флори були присутні такі умовно-патогенні мікроорганізми, як *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Str. epidermidis*.

Мікроорганізми, присутні в піхві, є специфічними як за своїм складом, так і за своєю функцією у жінок. Шлунково-кишковий тракт людини містить більшість мікробіоти, з точки зору різноманітності та чисельності, тимчасом як вагінальна мікробіота відрізняється за складом і, як правило, представляє

набагато меншу різноманітність мікроорганізмів. Втім, саме вагінальний мікробіоценоз відіграє вирішальну роль у здоров'ї жінок загалом і жінок репродуктивного віку зокрема. Склад вагінального консорціуму проходить кілька різних фаз у своїй еволюції, починаючи з народження до менопаузи. Зміни у вагінальному середовищі жінок репродуктивного віку є результатом впливу оваріально-менструального циклу, а саме стероїдних гормонів яєчників, причому впливи естрогенів пов'язані зі збільшенням доступності глікогену. Під час вагітності вагінальна мікробіота взаємодіє з хазяїном, щоб створити захисний бар'єр проти потенційних патогенів для плода, що розвивається. Розщеплення вільного глікогену α -амілазою забезпечує багате джерело енергії, яке можна перетворити на молочну кислоту, тим самим знижуючи загальний рН навколишнього середовища [1, 102, 103].

Якісний склад вагінального мікробіому у вагітних 1-ї групи був подібним до мікробіому вагітних контрольної групи, а у вагітних 2-ї групи відрізнявся незначним зменшенням квоти лактобацил і збільшенням кількості умовно-патогенної флори.

За шкалою Nugent у контрольній групі оцінка якісного складу мікробіому відповідала ($1,3 \pm 0,2$) бала, у 1-й групі — ($2,4 \pm 0,1$) бала, у 2-й групі — ($2,9 \pm 0,1$) бала ($p < 0,05$). Позитивні зміни мікробіоценозів кишечника та піхви у вагітних 1-ї групи може пояснюватися впливом симбіотика, застосованого на прегравідарному та інтрагравідарному етапі.

Наведені в табл. 5.1 дані демонструють чіткі міжгрупові відмінності якісного складу вагінального мікробіому у вагітних різних клінічних груп, що відображають роль МС як детермінанти мікробіоценозу піхви та водночас потенційний зворотний вплив мікробних асоціацій на метаболічні й запальні порушення.

У всіх групах *Lactobacilli* виявлялися у 100 % обстежених, що відповідає домінантному типу мікробіоценозу. Водночас у 1-й, та особливо 2-й групі (вагітні з метаболічними порушеннями), відзначалося суттєве зростання частоти умовно-патогенних та анаеробних мікроорганізмів, характерних для проміжних і дисбіотичних станів.

Таблиця 5.1.

Якісний склад мікробіоценозів кишечника вагітних різних клінічних груп

Мікроорганізми	1-ша група (n = 60)		2-га група (n = 60)		Контрольна група (n = 30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>E. coli</i>	60	100	60	100	30	100
<i>Enterococci</i>	60	100	60	100	30	100
<i>Lactobacilli</i>	59	98,3	34	56,7	30	100
<i>Bifidobacterium</i>	48	80,0	21	35,0	30	100
<i>Anaerobobiospirillum</i>	57	95,0	45	75,0	30	100
<i>Peptococcus</i>	18	30,0	15	25,0	7	23,3
<i>Roseburia</i>	2	3,3	6	10,0	1	3,3
<i>Prevotella</i>	47	78,3	31	51,7	25	83,3
<i>Bacteroides</i>	36	60,0	39	65,0	17	56,7
<i>Actinobacteria</i>	19	31,7	22	36,7	–	–
<i>Dyella</i>	12	20,0	15	25,0	4	13,3
<i>Eggerthella</i>	55	91,7	60	100,0	–	–
<i>Proteobacteria</i>	5	8,3	23	38,3	2	6,7
<i>Varibaculum</i>	8	13,3	16	26,7	3	10,0
<i>Fusobacteria</i>	13	21,7	17	28,3	–	–

Продовження табл. 5.1

Мікроорганізми	1-ша група (n = 60)		2-га група (n = 60)		Контрольна група (n = 30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Flavobacterium</i>	6	10,0	13	21,7	2	6,7
<i>Faecalibacterium</i>	33	55,0	36	60,0	14	46,7
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	3	5,0	6	10,0	1	3,3
<i>Cl. sordelli</i>	11	18,3	19	31,7	5	16,7
<i>Cl. perfringens</i>	—	—	1	1,7	—	—
<i>Cl. difficile</i>	—	—	1	1,7	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	—	—	2	3,3	—	—

Таблиця 5.2.

Мікробіом піхви вагітних віднесених різних клінічних груп

Мікроорганізми	1-ша група (n = 60)		2-га група (n = 60)		Контрольна група (n = 30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Lactobacilli</i>	60	100	60	100	30	100
<i>Apotopium</i>	3	5,0	7	11,7	5	16,7
<i>Gardnerella</i>	4	6,7	11	18,3	1	3,3
<i>Corynebacteria</i>	5	8,3	10	16,7	4	13,3
<i>Mobiluncus</i>	3	5,0	8	6,7	2	6,7
<i>Peptoniphilus</i>	6	10,0	13	21,7	3	10,0
<i>Anaerococcus</i>	5	8,3	12	20,0	2	6,7
<i>Prevotella</i>	9	15,0	19	31,7	4	13,3
<i>Finegoldia</i>	4	6,7	9	15,0	1	3,3
<i>Sneathia</i>	4	6,7	8	13,3	2	6,7
<i>Eggerrithella</i>	3	5,0	8	13,3	1	3,3
<i>Lachnospiraceae</i>	4	6,7	10	13,3	1	3,3
<i>E. coli</i>	—		2	3,3	—	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	—		1	1,7	—	—
<i>Streptococcus epidermidis</i>	—		2	3,3	—	—

Так, у 2 групі зафіксовано максимальні показники колонізації *Prevotella* (31,7 %), *Peptoniphilus* (21,7 %), *Anaerococcus* (20,0 %), *Gardnerella* (18,3 %) та *Corynebacteria* (16,7 %), що суттєво перевищувало відповідні значення як у 1-й групі, так і в контролі. Ці таксони асоційовані з хронічним низькорівневим запаленням, підвищеною продукцією ліпополісахаридів, локальним зсувом рН та порушенням бар'єрної функції слизової. У контрольній групі спектр умовно-патогенних бактерій був обмеженим, їх частота не перевищувала 10–16,7 %, що відповідає I–II ступеням чистоти за Döderlein та метаболічно нейтральному мікробному профілю. Принципово важливим є те, що ентеробактерії (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*) та *Streptococcus epidermidis* виявлялися виключно у 2-й групі, хоча й з невисокою частотою (1,7–3,3 %). Це може свідчити про глибші порушення мікробного гомеостазу, притаманні поєднанню інсулінорезистентності, дисліпідемії та гестаційних гіпертензивних розладів.

Таким чином, отримані результати підтверджують двобічний патогенетичний зв'язок. З одного боку, метаболічний синдром (через гіперлептинемію, хронічне запалення, зміни імунної відповіді) сприяє формуванню полімікробних анаеробних асоціацій у піхві. З іншого - дисбіотичний вагінальний мікробіом може потенціювати системне запалення, ендотоксинемію та реалізацію несприятливих перинатальних наслідків.

У сукупності це обґрунтовує доцільність розгляду вагінального мікробіому не лише як локального маркера, а як активного учасника метаболічно-запальної осі «мати–плацента–плід», особливо у вагітних із метаболічним синдромом.

Щодо мікробіоценозів сечі у вагітних, включених до різних клінічних груп (табл. 5.3), то вони мало відрізнялися, але у вагітних з МС відзначалося більше різномайття визначених мікроорганізмів, переважно за рахунок появи бревібактерій, ентеробактерій, превотел та вейлонел. Водночас спостерігалось зменшення випадків виявлення у сечі лактобацил. Загальне мікробне число в зразках сечі вагітних 1-ї групи становило $(1,2 \pm 0,2) 10^5/\text{л}$, у вагітних 2-ї групи — $(6,7 \pm 0,1) 10^5/\text{л}$ ($p < 0,05$).

Таблиця 5.3.

Мікробіом сечі вагітних, включених до різних клінічних груп

Мікроорганізми	1-ша група (n = 60)		2-га група (n = 60)		Контрольна група (n = 30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Lactobacilli</i>	60	100	60	100	30	100
<i>Aerococcus</i>	2	3,3	8	13,3	2	6,7
<i>Atopobium</i>	1	1,7	5	8,3	1	3,3
<i>Gardnerella</i>	–	–	3	5,0		
<i>Brevibacterium</i>	2	3,3	3	5,0	1	3,3
<i>Prevotella</i>	1	1,7	4	6,7		
<i>Finegoldia</i>	1	1,7	5	8,3	1	3,3
<i>Bifidobacterium</i>	4	6,7	–	–	3	10,0
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	1	1,7	3	5,0		
<i>Corynebacterium</i>	2	3,3	5	8,3		
<i>Lactospiraceae</i>	3	5,0	1	1,7	2	6,7
<i>Megasphaera</i>	–	–	1	1,7		
<i>Veillonella</i>	–	–	1	1,7		
<i>Streptococci</i>	–	–	2	3,3		

Наведене свідчить, що одним з патогенетичних механізмів, які впливають на перинатальні ризики, є явища дисбіозу внутрішніх середовищ організму. Зростання популяції умовно-патогенних мікроорганізмів призводить до збільшення продукції прозапальних цитокінів, суттєво впливаючи на метаболізм. Таким чином, порушення, притаманні МС, поглиблюються.

Для зменшення несприятливого впливу МС на перебіг вагітності, крім стратегій прегравідарної підготовки, спрямованих на зменшення маси тіла жінки, яка планує вагітність (дієта, фізична активність, застосування медикаментозних засобів, що впливають на інсулінорезистентність), доцільно включити засоби нутриціологічної корекції у вигляді застосування симбіотиків.

На рис. 5.4 зображено алгоритм профілактики несприятливих наслідків вагітності у жінок з МС.

Прегравідарний етап

- лікування супутньої патології
- дотримання дієти
- достатня фізична активність
- застосування симбіотика

(симбіотик, який містить спеціальний комплекс життєздатні молочнокислі лактобактерії *Lactobacillus rhamnosus* GG та харчові пребіотичні волокна (фруктоолігосахариди). Препарат по 1 саше, яке містить 10^9 мікробних тіл лактобактерій, призначають раз на добу протягом місяця)



Інтрагравідарний етап

- контроль АТ
- моніторинг вмісту лептину
- застосування симбіотика

Рис. 5.4. Алгоритм профілактики несприятливих наслідків вагітності у жінок з метаболічним синдромом

Одним з основних компонентів цього алгоритму є застосування симбіотиків, які містять пребіотичний компонент (волокна фруктоолігосахаридів) і безпосередньо бактерії (*Lactobacillus rhamnosus*). Застосування такої комбінації на прегравідарному та інтрагравідарному етапах дає змогу мінімізувати негативні впливи МС на стан мікробіоценозів кишечника та піхви й водночас вплинути на перинатальні ризики.

Зокрема, завдяки застосуванню симбіотиків на прегравідарному та інтрагравідарному етапах вдалося суттєво зменшити кількість епізодів ЗВУР і дисфункції плаценти у жінок з МС — у 5 і 7 разів відповідно. З огляду на те, що проведення досліджень мікробіоти кишечника та інших внутрішніх середовищ організму на прегравідарному та інтрагравідарному етапах у сучасних реаліях є обмеженим, доцільним є емпіричне застосування симбіотиків, які не лише позитивно впливають на стан мікробіоценозів, а й у цілому чинять сприятливу дію щодо зменшення перинатальних ризиків.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове розв'язання однієї з найактуальніших проблем сучасного акушерства та перинатології — оптимізації ведення вагітності у жінок з метаболічним синдромом, що поєднує ожиріння, артеріальну гіпертензію та дисліпідемію, шляхом обґрунтування вибору стратегії дослідження та створення наукового алгоритму.

1. Дослідження дало змогу оптимізувати прегравідарну підготовку і ведення вагітності у жінок з метаболічним синдромом з урахуванням особливостей мікробіому.

2. Середній вік вагітних з проявами метаболічного синдрому, за даними ретроспективного дослідження, становив $(29,0 \pm 0,3)$ року, в тому числі 45,0 % з них після 30 років.

3. За даними ретроспективного дослідження, у жінок з метаболічним синдромом перебіг вагітності був ускладнений гестозом у 79 (20,4 %) випадках, плацентарною дисфункцією — у 108 (27,9 %). Загроза передчасних пологів виникла у 23 (40,4 %), гестаційний цукровий діабет — у 18 (31,6 %) жінок. Маловоддя зареєстроване у 16 (4,1 %) жінок, багатоводдя — у 23 (5,9 %). Ознаки затримки внутрішньоутробного розвитку виявлені у 54 (14,0 %) випадках. Значну частину жінок з метаболічним синдромом було розроджено оперативно — таких було 126 (32,6 %) осіб.

4. За даними проспективного дослідження, ознаки затримки внутрішньоутробного розвитку виявлені у 48 (40,0 %) вагітних з метаболічним синдромом та у 4 (13,3 %) — контрольної групи ($\chi^2 = 4,63$; $p = 0,03$). Інші ознаки плацентарної дисфункції було діагностовано у 46 (38,3 %) вагітних з метаболічним синдромом. Ознаки прееклампсії виявлені у 18 (15,0 %) вагітних з МС, серед вагітних контрольної групи випадків прееклампсії не було. Маловоддя визначено у 16 (13,3 %) вагітних з МС, багатоводдя — у 18 (15,0 %). Передчасні пологи відбулися у 5 (8,3 %) жінок 1-ї групи та 1 (1,7 %) — 2-ї групи. Кесарів розтин виконаний у 39 (32,5 %) вагітних з метаболічним

синдромом, у тому числі у 18 (30,0 %) в 1-й групі та у 21 (35,0 %) — в 2-й групі. У контрольній групі частота кесаревого розтину не перевищувала 13,3 % ($p < 0,05$).

5. У жінок з метаболічним синдромом мікробіом кишечника, піхви та сечі відрізнявся більшою частотою виявлення умовно-патогенної флори. У 2-й групі частота виявлення клостридіальної флори у кишечнику була на 20 % вищою, ніж у 1-й групі, та на 21,7 % — ніж у контрольній групі. Частота виявлення умовно-патогенної флори у 1-й групі на 3,3 % вища, а у 2-й групі — на 25,0 % вища, ніж у контрольній групі

6. Прогностична модель для оцінки ризику несприятливих перинатальних наслідків у вагітних з метаболічним синдромом враховує індекс маси тіла вагітної, рівень лептину, систолічний артеріальний тиск, рівень ліпопротеїдів низької щільності, наявність гіперпластичних процесів ендометрія та акантозу.

7. Створений алгоритм пре- та інтрагравідарної підготовки перинатальних ускладнень у жінок з метаболічним синдромом включає заходи з менеджменту супутньої патології, зменшення індексу маси тіла, контролю рівня лептину та застосування симбіотиків.

8. Застосування симбіотиків на прегравідарному та інтрагравідарному етапах сприяло нормалізації мікробіому та зменшувало частоту несприятливих перинатальних наслідків на 60 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У жінок з верифікованим МС на прегравідарному етапі мають бути застосовані заходи, спрямовані на зниження маси тіла (модифікація способу життя) та менеджменту супутньої патології.

2. При веденні вагітних з МС доцільно проводити аналіз якісного складу мікробіоценозу кишечника, піхви та сечовивідних шляхів.

3. З метою корекції якісного складу мікробіоценозу на прегравідарному та інтрагравідарному етапах жінкам призначається симбіотик, який містить комплекс живих бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG* та харчові пребіотичні волокна (фруктоолігосахариди).

4. Під час вагітності ризик перинатальних ускладнень може бути визначений за допомогою рівняння:

$$X = -5,5 + 0,1lep + 0,1BMI + 0,01BPs + 0,3LDL + 0,63EH + 0,54AN,$$

де lep — вміст лептину;

BMI — ІМТ;

BPs — систолічний АТ;

LDL — ЛПНЩ;

EH — наявність ГПЕ;

FN — наявність акантозу.

При $X > 2$ ризик несприятливих перинатальних наслідків є високим.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Catalano P. M., Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 2017. Vol. 356. P. j1. doi: 10.1136/bmj.j1.
2. Метаболічний синдром як фактор передчасних пологів / Запорожан В. М. та ін. *Одеський медичний журнал*. 2015. Т. 152, № 6. С. 55–58.
3. Ускладнення під час вагітності на тлі надмірної ваги та ожиріння / Запорожан В. М. та ін. *Одеський медичний журнал*. 2024. Т. 86, № 1. С. 68–74. doi: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-11>.
4. Доказові основи етіопатофізіології та превентивного клінічного менеджменту нудоти та блювання вагітних / Медведь В. І. та ін. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2023. № 4. С. 13–28. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285760>.
5. Рожковська Н. М., Ситнікова В. О., Альтаван Х. А. Клініко-морфологічні передумови гіпоксії плода у вагітних з ожирінням. *Інтегративна антропология*. 2006. Т. 1, № 7. С. 14–17.
6. Посохова С. П. Метаболічний синдром як фактор впливу на перебіг вагітності. *Інфузія і хіміотерапія*. 2020. Т. 2, № 3. С. 245–246.
7. Хміль С. В., Франчук У. Я. Особливості перебігу вагітності у жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу на тлі метаболічного синдрому (огляд літератури). *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 4. С. 16–19. doi: 10.11603/2415-8798.2017.4.8432.
8. Riley L., Wertz M., McDowell I. Obesity in Pregnancy: Risks and Management. *American Academy of Family Physician*. 2018. Vol. 97, N 9. P. 559–561.
9. Safety of low weight gain or weight loss in pregnancies with class 1, 2, and 3 obesity: a population-based cohort study / Johansson K. et al. *Lancet*. 2024. Vol. 403, N 10435. P. 1472–1481. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00255-1.
10. Mariona F. G. Perspectives in obesity and pregnancy. *Womens Health (Lond)*. 2016. Vol. 12, N 6. P. 523–532. doi: 10.1177/1745505716686101.

11. Гнатко О. П., Тишко К. М. Акушерські та перинатальні наслідки вагітності у жінок з ожирінням. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. № 1. С. 56–61. doi: 10.11603/24116-4944.2017.1.7496

12. Dodd J., Thangaratinam S. Researchers' position statement on tackling obesity in pregnancy: the International Weight Management in Pregnancy (i-WIP) collaboration pleads for public health intervention. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 2016. Vol. 123, N 2. P. 163–164. doi: 10.1111/1471-0528.13766.

13. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences / Poston L. et al. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016. Vol. 4, N 12. P. 1025–1036. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.

14. Howell K. R., Powell T. L. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction*. 2017. Vol. 153, N 3. P. R97–R108. doi: 10.1530/REP-16-0495.

15. Sanchez-Garrido M. A., Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Molecular Metabolism*. 2020. Vol. 35. P. 100937. doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.001.

16. Chen W., Pang Y. Metabolic Syndrome and PCOS: Pathogenesis and the Role of Metabolites. *Metabolites*. 2021. Vol. 11, N 12. P. 869. doi: 10.3390/metabo11120869.

17. Zhou H., Liu X., Li W. Obesity in Pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. 2022. Vol. 387, N 14. P. 1338. doi: 10.1056/NEJMc2210921.

18. Outcome of assisted reproductive technology in overweight and obese women / MacKenna A. et al. *JBRA Assisted Reproduction*. 2017. Vol. 21, N 2. P. 79–83. doi: 10.5935/1518-0557.20170020.

19. The correlation between raised body mass index and assisted reproductive treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis of the evidence / Supramaniam P. R. et al. *Reproductive Health*. 2018. Vol. 15, N 1. P. 34. doi: 10.1186/s12978-018-0481-z.

20. Overweight and obesity significantly reduce pregnancy, implantation, and live birth rates in women undergoing In Vitro Fertilization procedures / García-Ferreira J. et al. *JBRA Assisted Reproduction*. 2021. Vol. 25, N 3. P. 394–402. doi: 10.5935/1518-0557.20200105.

21. Association of interpregnancy change in body mass index and spina bifida / Benjamin R. H. et al. *Birth Defects Research*. 2019. Vol. 111, N 18. P. 1389–1398. doi: 10.1002/bdr2.1547.

22. Maternal obesity and metabolic disorders associate with congenital heart defects in the offspring: A systematic review / Hedermann G. et al. *PLoS One*. 2021. Vol. 16, N 5. P. e0252343. doi: 10.1371/journal.pone.0252343.

23. Epidemiology and (Patho)Physiology of Folic Acid Supplement Use in Obese Women before and during Pregnancy / van der Windt M. et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 2. P. 331. doi: 10.3390/nu13020331.

24. The impact of probiotic supplementation during pregnancy on DNA methylation of obesity-related genes in mothers and their children / Vähämäki S. et al. *European Journal of Nutrition*. 2019. Vol. 58, N 1. P. 367–377. doi: 10.1007/s00394-017-1601-1.

25. Cassidy F. C., Charalambous M. Genomic imprinting, growth and maternal-fetal interactions. *Journal of Experimental Biology*. 2018. Vol. 221, suppl. 1. P. jeb164517. doi: 10.1242/jeb.164517.

26. Alexopoulos A. S., Blair R., Peters A. L. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. *JAMA*. 2019. Vol. 321, N 18. P. 1811–1819. doi: 10.1001/jama.2019.4981.

27. Placental growth response to maternal insulin in early pregnancy / O'Tierney-Ginn P. et al. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015. Vol. 100, N 1. P. 159–165. doi: 10.1210/jc.2014-3281.

28. Exposure to maternal obesity during suckling outweighs in utero exposure in programming for post-weaning adiposity and insulin resistance in rats / George G. et al. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 10134. doi: 10.1038/s41598-019-46518-9.

29. Altered foetoplacental vascular endothelial signalling to insulin in diabetes / Pardo F. et al. *Molecular Aspects of Medicine*. 2019. Vol. 66. P. 40–48. doi: 10.1016/j.mam.2019.02.003.

30. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview / Kampmann U. et al. *Journal of Diabetes Research*. 2019. Vol. 2019. P. 5320156. doi: 10.1155/2019/5320156.

31. Denizli M., Capitano M. L., Kua K. L. Maternal obesity and the impact of associated early-life inflammation on long-term health of offspring. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022. Vol. 12. P. 940937. doi: 10.3389/fcimb.2022.940937.

32. Pre-pregnancy obesity is associated with greater systemic inflammation and increased risk of antenatal depression / Sominsky L. et al. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2023. Vol. 113. P. 189–202. doi: 10.1016/j.bbi.2023.07.005.

33. Inflammatory markers are elevated in early pregnancy, but not late pregnancy, in women with overweight and obesity that later develop preeclampsia / Jancsura M. K. et al. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2023. Vol. 90, N 3. P. e13763. doi: 10.1111/aji.13763.

34. Скрипнік В. Я., Генік Н. І., Кінаш Н. М. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з метаболічним синдромом. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2014. № 2. С. 96–98.

35. Effect of Maternal Obesity on Fetal Growth and Expression of Placental Fatty Acid Transporters / Ye K. et al. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2017. Vol. 9, N 4. P. 300–307. doi: 10.4274/jcrpe.4510.

36. Tochitani S. Taurine: A Maternally Derived Nutrient Linking Mother and Offspring. *Metabolites*. 2022. Vol. 12, N 3. P. 228. doi: 10.3390/metabo12030228.

37. Duka Yu. M., Yushchenko M. I. Prevention and prediction of the development of placenta-associated complications in a patient with aggravated thrombotic and obstetric anamnesis (clinical case). *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2022. Vol. 5, N 162. P. 35–38. doi 10.15574/HW.2022.162.35.

38. Liong S., Barker G., Lappas M. Placental Pim-1 expression is increased in obesity and regulates cytokine- and toll-like receptor-mediated inflammation. *Placenta*. 2017. Vol. 53. P. 101–112. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.010.

39. Pathophysiological Insight into Fatty Acid-Binding Protein-4: Multifaced Roles in Reproduction, Pregnancy, and Offspring Health / Shi Y. et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, N 16. P. 12655. doi: 10.3390/ijms241612655.

40. Associations between Fatty Acid-Binding Protein 4 $\otimes$ A Proinflammatory Adipokine and Insulin Resistance, Gestational and Type 2 Diabetes Mellitus / Trojnar M. et al. *Cells*. 2019. Vol. 8, N 3. P. 227. doi: 10.3390/cells8030227.

41. Раціональне харчування вагітних з надмірною вагою тіла як складова здорового способу життя / Тарасенко К. В. та ін. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2015. Т. 15, вип. 2. С. 43–46.

42. Невиношування вагітності: сучасні підходи до діагностики, профілактики та лікування / Живецька-Денисова А. А. та ін. *Перинатологія і неонатологія*. 2017. Т. 2, № 70. С. 91–98.

43. Rosario F. J., Powell T. L., Jansson T. Activation of placental insulin and mTOR signaling in a mouse model of maternal obesity associated with fetal overgrowth. *American journal of physiology-regulatory, integrative and comparative physiology*. 2016. Vol. 310, N 1. P. R87–93. doi: 10.1152/ajpregu.00356.2015.

44. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies / Phipps E. A. et al. *Nature reviews. Nephrology*. 2019. Vol. 15, N 5. P. 275–289. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6.

45. Myatt L., Maloyan A. Obesity and Placental Function. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2016. Vol. 34, N 1. P. 42–49. doi: 10.1055/s-0035-1570027.

46. Howell K. R., Powell T. L. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction*. 2017. Vol. 153, N 3. P. R97–R108. doi: 10.1530/REP-16-0495.

47. Desoye G., Cervar-Zivkovic M. Diabetes Mellitus, Obesity, and the Placenta. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2020. Vol. 47, 1. P. 65–79. doi: 10.1016/j.ogc.2019.11.001.
48. Neuman H., Koren O. The Pregnancy Microbiome. *Nestlé Nutrition Institute Workshop Series*. 2017. Vol. 88. P. 1–9. doi: 10.1159/000455207.
49. Mahmood T., Arulkumaran S., Chevenak F. Obesity & Obstetrics. Elsevier, 2020. 372 p.
50. Female Reproductive Dysfunction (Endocrinology) / ed. by : F. Petraglia, B. C. Fauser. Springer, 2020. 488 p.
51. Болотна М. А., Бойко В. І., Бабар Т. В. Акушерство та гінекологія : навч. посіб. Суми : Сумський державний університет, 2018. 307 с.
52. Акушерство та гінекологія : нац. підруч. У 4 т. Т. 1. Акушерство / Запорожан В. М. та ін. ; за ред. акад. НАМН України, проф. В. М. Запорожана. – Київ : ВСВ «Медицина», 2013. 1042 с.
53. Obesity during pregnancy results in maternal intestinal inflammation, placental hypoxia, and alters fetal glucose metabolism at mid-gestation / Wallace J. G. et al. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 17621. doi: 10.1038/s41598-019-54098-x.
54. Interleukin-17 signaling mediates cytolytic natural killer cell activation in response to placental ischemia / Travis O. K. et al. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2020. Vol. 318, N 6. P. R1036–R1046. doi: 10.1152/ajpregu.00285.2019.
55. Neonates from women with pregestational maternal obesity show reduced umbilical vein endothelial response to insulin / Villalobos-Labra R. et al. *Placenta*. 2019. Vol. 86. P. 35–44. doi: 10.1016/j.placenta.2019.07.007.
56. Коритко О. О. Вплив надмірної маси тіла та ожиріння на фертильність і виношування. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016. Т. 79, № 7. С. 22–26. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.7.79.2016.86415>.
57. Zelinka-Khobzey M. М. Особливості перебігу вагітності у жінок із супутнім ожирінням на фоні застосування лікувально-профілактичного комплексу,

спрямованого на запобігання виникнення преєклампсії. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2021. Т. 21, № 2. С. 51–56. doi: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.2.51>.

58. Тишко К., Гнатко О. Особливості перебігу пологів у вагітних з ожирінням. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2020. Т. 79, № 7. С. 9–17.

59. Murthi P., Vaillancourt C. Placental serotonin systems in pregnancy metabolic complications associated with maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*. 2020. Vol. 1866, N 2. P. 165391. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.01.017.

60. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews / Marchi J. et al. *Obesity Reviews*. 2015. Vol. 16, N 8. P. 621–638. doi: 10.1111/obr.12288.

61. Energy Intake Requirements in Pregnancy / Most J. et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, N 8. P. 1812. doi: 10.3390/nu11081812.

62. Does interpregnancy BMI change affect the risk of complications in the second pregnancy? Analysis of pooled data from Aberdeen, Finland and Malta / McClurg D. P. et al. *International Journal of Obesity*. 2022. Vol. 46, N 1. P. 178–185. doi: 10.1038/s41366-021-00971-7.

63. Heesen M., Klimek M., Hoeks S. E. Restrictive or responsive? Outcome classification and unplanned sub-group analyses in meta-analyses / *Anaesthesia*. 2018. Vol. 73, N 3. P. 279–283. doi: 10.1111/anae.14078.

64. Pregnancy and Venous Thromboembolism: Risk Factors, Trends, Management, and Mortality / Alsheef M. A. et al. *BioMed Research International*. 2020. Vol. 2020. P. 4071892. doi: 10.1155/2020/4071892.

65. Antenatal and postnatal depression in women with obesity: a systematic review / Steinig J. et al. *Archives of Women's Mental Health*. 2017. Vol. 20, N 4. P. 569–585. doi: 10.1007/s00737-017-0739-4.

66. Potential Utility of Melatonin in Preeclampsia, Intrauterine Fetal Growth Retardation, and Perinatal Asphyxia / Marsegia L. et al. *Reproductive Sciences*. 2016. Vol. 23, N 8. P. 970–977. doi: 10.1177/1933719115612132.

67. Obesity & Overweight. *World Health Organization* : website. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Last accessed: 08.12.2025).

68. Role of Obesity in Female Reproduction / Yong W. et al. *International Journal of Medical Sciences*. 2023. Vol. 20, N 3. P. 366–375. doi: 10.7150/ijms.80189.

69. Obesity and Pregnancy / Paredes C. et al. *Neoreviews*. 2021. Vol. 22, N 2. P. e78–e87. doi: 10.1542/neo.22-2-e78.

70. Ennab F., Atiomo W. Obesity and female infertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2023. Vol. 89. P. 102336. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102336.

71. Mitchell S., Shaw D. The worldwide epidemic of female obesity. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2015. Vol. 29, N 3. P. 289–299. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.10.002.

72. Programming maternal and child overweight and obesity in the context of undernutrition: current evidence and key considerations for low- and middle-income countries / Jaacks L. M. et al. *Public health nutrition*. 2017. Vol. 20, N 7. P. 1286–1296. doi: 10.1017/S1368980016003323.

73. Mobile Health Interventions Addressing Childhood and Adolescent Obesity in Sub-Saharan Africa and Europe: Current Landscape and Potential for Future Research / Reddy P. et al. *Frontiers in public health*. 2021. Vol. 9. P. 604439. doi: 10.3389/fpubh.2021.604439.

74. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030 / Kelly T. et al. *International journal of obesity*. 2008. Vol. 32, N 9. P. 1431–1437. doi: 10.1038/ijo.2008.102.

75. Obesity, psychological well-being related measures, and risk of seven non-communicable diseases: evidence from longitudinal studies of UK and US older adults / Putra I. G. N. E. et al. *International journal of obesity*. 2024. Vol. 48, N 9. P. 1283–1291. doi: 10.1038/s41366-024-01551-1.

76. Intestinal Dysbiosis As a Possible Predictor of Very Early Preterm Labor in Pregnant Women With Metabolic Syndrome / Pavlovska O. M. et al. *Journal of medicine and life*. 2020. Vol. 13, N 2. P. 200–205. doi: 10.25122/jml-2020-0027.
77. Future risk of metabolic syndrome after recurrent pregnancy loss: a cohort study using UK Biobank / Bae J. H. et al. *Fertility and sterility*. 2023. Vol. 120, N 6. P. 1227–1233. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.09.012.
78. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors / Bovolini A. et al. *International journal of sports medicine*. 2021. Vol. 42, N 3. P. 199–214. doi: 10.1055/a-1263-0898.
79. Saklayen M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current hypertension reports*. 2018. Vol. 20, N 2. P. 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
80. Lemieux I., Després J. P. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 11. P. 3501. doi: 10.3390/nu12113501.
81. Myers J., Kokkinos P., Nyelin E. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, N 7. P. 1652. doi: 10.3390/nu11071652.
82. Bishehsari F., Voigt R. M., Keshavarzian A. Circadian rhythms and the gut microbiota: from the metabolic syndrome to cancer. *Nature reviews. Endocrinology*. 2020. Vol. 16, N 12. P. 731–739. doi: 10.1038/s41574-020-00427-4.
83. Adenovirus 36 infection and obesity risk: current understanding and future therapeutic strategies / Cancelier A. C. L. et al. *Expert review of endocrinology & metabolism*. 2022. Vol. 17, N 2. P. 143–152. doi: 10.1080/17446651.2022.2044303.
84. Adenovirus-36 as one of the causes of obesity: the review of the pathophysiology / Cancelier A. C. L. et al. *Nutrition research*. 2021. N 86. P. 60–67. doi: 10.1016/j.nutres.2020.12.004.
85. Trained Immunity: Linking Obesity and Cardiovascular Disease across the Life-Course? / Bekkering S. et al. *Trends in endocrinology and metabolism*. 2020. Vol. 31, N 5. P. 378–389. doi: 10.1016/j.tem.2020.01.008.

86. Obesity and its impact on COVID-19 / de Leeuw A. J. M. et al. *Journal of molecular medicine*. 2021. Vol. 99, N 7. P. 899–915. doi: 10.1007/s00109-021-02072-4.

87. Obesity and infection: reciprocal causality / Hainer V. et al. *Physiological research*. 2015. Vol. 64, suppl. 2. P. S105–S119. doi: 10.33549/physiolres.933130.

88. Huttunen R., Karppelin M., Syrjänen J. Obesity and nosocomial infections. *The Journal of hospital infection*. 2013. Vol. 85, N 1. P. 8–16. doi: 10.1016/j.jhin.2013.06.012.

89. Antibiotic Prophylaxis to Prevent Obesity-Related Induction Complications in Nulliparae at Term: a pilot randomized controlled trial / Pierce S. L. et al. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*. 2022. Vol. 4, N 5. P. 100681. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100681.

90. Risk factors for surgical site infection following cesarean delivery: A hospital-based case-control study / Kvalvik S. A. et al. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2021. Vol. 100, N 12. P. 2167–2175. doi: 10.1111/aogs.14235.

91. Журенко О. О., Маричереда В. Г. Оцінка ризику хірургічної інфекції при оперативних втручаннях у гінекологічних хворих. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2024. № 2. С. 108–112. doi: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14285>.

92. Epidemiology of healthcare-associated infections and mechanisms of antimicrobial resistance of responsible pathogens in Ukraine: a multicentre study / Salmanov A. et al. *Journal of Hospital Infection*. 2023. Vol. 131. P. 129–138.

93. Strobel R., Kreis M., Lauscher J. C. [Surgical site infections-Prevention and treatment strategies]. *Chirurg*. 2021. Vol. 92, N 4. P. 385–394. doi: 10.1007/s00104-020-01330-4.

94. Surgical site infections in gynecology: the latest evidence for prevention and management / Seaman S. J. et al. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2021. Vol. 33, N 4. P. 296–304. doi: 10.1097/GCO.0000000000000717.

95. *Helicobacter pylori* colonization and obesity - a Mendelian randomization study / den Hollander W. J. et al. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 14467. doi: 10.1038/s41598-017-14106-4.
96. Harris E. CDC Warns of Surge in Meningococcal Disease in US. *JAMA*. 2024. Vol. 331, N 19. P. 1614. doi:10.1001/jama.2024.6714.
97. Immunity to influenza: Impact of obesity / Rojas-Osornio S. A. et al. *Obesity research & clinical practice*. 2019. Vol. 13, N 5. P. 419–429. doi: 10.1016/j.orcp.2019.05.003.
98. Dissanayake H. COVID-19 and metabolic syndrome. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 2023. Vol. 37, N 4. P. 101753. doi: 10.1016/j.beem.2023.101753.
99. New Insights into the Effects of SARS-CoV-2 on Metabolic Organs: A Narrative Review of COVID-19 Induced Diabetes / Li L. et al. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity*. 2024. Vol. 17. P. 1383–1389. doi: 10.2147/DMSO.S454408.
100. Human Amniotic Membrane Promotes Angiogenesis in an Oxidative Stress Chronic Diabetic Murine Wound Model / Wu M. et al. *Advances in wound care*. 2023. Vol. 12, N 6. P. 301–315. doi: 10.1089/wound.2022.0005.
101. Tambo A., Roshan M. H., Pace N. P. The Microbial Hypothesis: Contributions of Adenovirus Infection and Metabolic Endotoxaemia to the Pathogenesis of Obesity. *International journal of chronic diseases*. 2016. Vol. 2016. P. 7030795. doi: 10.1155/2016/7030795.
102. Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health-Pathophysiology and Therapeutic Strategies / Aron-Wisnewsky J. et al. *Gastroenterology*. 2021. Vol. 160, N 2. P. 573–599. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.057.
103. Lee C. J., Sears C. L., Maruthur N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020. Vol. 1461, N 1. P. 37–52. doi: 10.1111/nyas.14107.

104. Vaginal microbiome in obesity and its impact on reproduction / Garg A. et al. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. 2023. Vol. 90. P. 102365. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102365.
105. Tseng C. H., Wu C. Y. The gut microbiome in obesity. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019. Vol. 118, suppl. 1. P. S3-S9. doi: 10.1016/j.jfma.2018.07.009.
106. Gut microbiota in obesity / Liu B. N. et al. *World journal of gastroenterology*. 2021. Vol. 27, N 25. P. 3837–3850. doi: 10.3748/wjg.v27.i25.3837.
107. Lee A. H., Manly A., Dong T. S. Leveraging the Microbiome for Obesity: Moving From Form to Function. *Frontiers in Endocrinology*. 2022. Vol. 13. P. 918923. doi: 10.3389/fendo.2022.918923.
108. Carmody R. N., Bisanz J. E. Roles of the gut microbiome in weight management. *Nature reviews. Microbiology*. 2023. Vol. 21, N 8. P. 535–550. doi: 10.1038/s41579-023-00888-0.
109. The gut microbiome in the fight against obesity: The potential of dietary factors / Ahmad J. et al. *FASEB journal*. 2023. Vol. 37, N 11. P. e23258. doi: 10.1096/fj.202300864RR.
110. The Human Microbiome and Obesity: Moving beyond Associations / Maruvada P. et al. *Cell host & microbe*. 2017. Vol. 22, N 5. P. 589–599. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.005.
111. Lim Y. Y., Lee Y. S., Ooi D. S. Q. Engineering the Gut Microbiome for Treatment of Obesity: A Review of Current Understanding and Progress. *Biotechnology journal*. 2020. Vol. 15, N 10. P. e2000013. doi: 10.1002/biot.202000013.
112. John G. K., Mullin G. E. The Gut Microbiome and Obesity. *Current oncology reports*. 2016. Vol. 18, N 7. P. 45. doi: 10.1007/s11912-016-0528-7.
113. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications / Cuevas-Sierra A. et al. *Advances in nutrition*. 2019. Vol. 10, suppl. 1. P. S17–S30. doi: 10.1093/advances/nmy078.

114. Gut microbiome approaches to treat obesity in humans / Bianchi F. et al. *Applied microbiology and biotechnology*. 2019. Vol. 103, N 3. P. 1081–1094. doi: 10.1007/s00253-018-9570-8.
115. Dabke K., Hendrick G., Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 2019. Vol. 129, N 10. P. 4050–4057. doi: 10.1172/JCI129194.
116. Gomes A. C., Hoffmann C., Mota J. F. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*. 2018. Vol. 9, N 4. P. 308–325. doi: 10.1080/19490976.2018.1465157.
117. Chang C. S., Ruan J. W., Kao C. Y. An overview of microbiome based strategies on anti-obesity. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2019. Vol. 35, N 1. P. 7–16. doi: 10.1002/kjm2.12010.
118. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health / Blaak E. E. et al. *Beneficial microbes*. 2020. Vol. 11, N 5. P. 411–455. doi: 10.3920/BM2020.0057.
119. Cox A. J., West N. P., Cripps A. W. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2015. Vol. 3, N 3. P. 207–215. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70134-2.
120. Snider A. P., Wood J. R. Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality. *Reproduction*. 2019. Vol. 158, N 3. P. R79–R90. doi: 10.1530/REP-18-0583.
121. Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies, and Perspectives / Vallianou N. et al. *Current obesity reports*. 2020. Vol. 9, N 3. P. 179–192. doi: 10.1007/s13679-020-00379-w.
122. Park S. J., Sharma A., Lee H. J. Postbiotics against Obesity: Perception and Overview Based on Pre-Clinical and Clinical Studies. *International journal of molecular sciences*. 2023. Vol. 24, N 7. P. 6414. doi: 10.3390/ijms24076414.
123. Elucidation of Prebiotics, Probiotics, Postbiotics, and Target from Gut Microbiota to Alleviate Obesity via Network Pharmacology Study / Oh K. K. et al. *Cells*. 2022. Vol. 11, N 18. P. 2903. doi: 10.3390/cells11182903.

124. Schon S. B., Cabre H. E., Redman L. M. The impact of obesity on reproductive health and metabolism in reproductive-age females. *Fertility and sterility*. 2024. Vol. 122, N 2. P. 194–203. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.04.036.

125. Early menarche and teenager pregnancy as risk factors for morbid obesity among reproductive-age women: A case-control study / Neves A. G. et al. *Clinics*. 2017. Vol. 72, N 9. P. 547–553. doi: 10.6061/clinics/2017(09)05.

126. Gynecologic and Obstetric Consequences of Obesity in Adolescent Girls / Elizondo-Montemayor L. et al. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2017. Vol. 30, N 2. P. 156–168. doi: 10.1016/j.jpag.2016.02.007.

127. Illness perception in overweight and obesity and impact on bio-functional age / Mathieu L. et al. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2018. Vol. 298, N 2. P. 415–426. doi: 10.1007/s00404-018-4827-0.

128. Behrooz L., Lenneman C. G., Hamburg N. M. Emerging Medical Therapies for the Treatment of Obesity in Women with Cardiovascular Diseases. *Current cardiology reports*. 2023. Vol. 25, N 11. P. 1475–1488. doi: 10.1007/s11886-023-01961-z.

129. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives / Avgerinos K. I. et al. *Metabolism*. 2019. Vol. 92. P. 121–135. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.001.

130. Association of obesity with recurrent stroke and cardiovascular events / Kumral E. et al. *Revista de neurologia*. 2021. Vol. 177, N 4. P. 414–421. doi: 10.1016/j.neurol.2020.06.019.

131. Venous Thromboembolism in Pregnancy: Challenges and Solutions / Varrias D. et al. *Vascular health and risk management*. 2023. Vol. 19. P. 469–484. doi: 10.2147/VHRM.S404537.

132. An association between chronic widespread pain and the gut microbiome / Freidin M. B. et al. *Rheumatology*. 2021. Vol. 60, N 8. P. 3727–3737. doi: 10.1093/rheumatology/keaa847.

133. Direct medical costs of obesity in the United States and the most populous states / Cawley J. et al. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2021. Vol. 27, N 3. P. 354–366. doi: 10.18553/jmcp.2021.20410.

134. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 / GBD 2021 Diabetes Collaborators. *Lancet*. 2023. Vol. 402, N 10397. P. 203–234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6.

135. Cost-effectiveness analysis of five anti-obesity medications from a US payer's perspective / Gómez Lumbreras A. et al. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. 2023. Vol. 33, N 6. P. 1268–1276. doi: 10.1016/j.numecd.2023.03.012.

136. Fry J., Finley W. The prevalence and costs of obesity in the EU. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2015. Vol. 64, N 3. P. 359–362. doi: 10.1079/pns2005443.

137. Deniz A., Okuyucu M. The impact of obesity on fertility and sexual function in women of child bearing age. *Journal of obstetrics and gynaecology*. 2022. Vol. 42, N 7. P. 3129–3133. doi: 10.1080/01443615.2022.2106828.

138. Pandemic-induced stress and obesity leading to abnormal uterine bleeding: A prospective study / Preethi L. et al. *Health science reports*. 2022. Vol. 5, N 2. P. e508. doi: 10.1002/hsr2.508.

139. Yang J., Chen C. Hormonal changes in PCOS. *The Journal of endocrinology*. 2024. Vol. 261, N 1. P. e230342. doi: 10.1530/JOE-23-0342.

140. McLean S., Boots C. E. Obesity and Miscarriage. *Seminars in reproductive medicine*. 2023. Vol. 41, N 3/4. P. 80–86. doi: 10.1055/s-0043-1777759.

141. Wu J. M. Stress Incontinence in Women. *The New England journal of medicine*. 2021. Vol. 384, N 25. P. 2428–2436. doi: 10.1056/NEJMcsp1914037.

142. Тарасенко К. В. Особливості перебігу вагітності та характеристика акушерської патології у жінок з ожирінням різного ступеня та фізіологічною масою тіла. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020. Т. 5, № 6. С. 182–187. doi: 10.26693/jmbs05.06.182.

143. Langley-Evans S. C., Pearce J., Ellis S. Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: A narrative

review. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2022. Vol. 35, N 2. P. 250–264. doi: 10.1111/jhn.12999. PMID: 35239212. PMCID: PMC9311414.

144. Бондарчук О. В. Метаболічні аспекти розвитку прееклампсії. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2022. Т. 49, № 1. С. 5–15.

145. Слюсарева А. В., Ковальова О. М., Похилько В. І. Вплив ожиріння на ранні перинатальні наслідки у жінок та захворюваність їх передчасно народжених дітей. *Світ медицини та біології*. 2022. Т. 82, № 4. С. 176–181.

146. Brown K. A. Metabolic pathways in obesity-related breast cancer. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021. Vol. 6, N 17. P. 350–363. doi: 10.1038/s41574-021-00487-0. PMID: 33927368. PMCID: PMC10410950.

147. The association of obesity with type I uterine cancer-is this an oversimplification? / C. M. Eakin et al. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2022. Vol. 227, N 3. P. 538–539. doi: 10.1016/j.ajog.2022.05.016. PMID: 35562051. PMCID: PMC9420798.

148. Foong K. W., Bolton H. Obesity and ovarian cancer risk: A systematic review. *Post Reproductive Health*. 2017. Vol. 23, N 4. P. 183–198. doi: 10.1177/2053369117709225. PMID: 28720017.

149. Hammad W. A. B., Gupta N., Konje J. C. An overview of contraception in women with obesity. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2023. Vol. 91. P. 102408. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102408. PMID: 37683520.

150. Obesity and hormonal contraception: an overview and a clinician's practical guide / S. Cipriani et al. *Eating and Weight Disorders*. 2020. Vol. 25, N 5. P. 1129–1140. doi: 10.1007/s40519-019-00774-w. PMID: 31515745.

151. Pregestational Obesity-Induced Embryopathy / G. Suárez-Román et al. *Reproductive Sciences*. 2016. Vol. 23, N 9. P. 1250–1257. doi: 10.1177/1933719116635279. PMID: 27089913.

152. Toxicological and Teratogenic Effect of Various Food Additives: An Updated Review / Sambu S. et al. *BioMed Research International*. 2022. Vol. 2022. P. 6829409. doi: 10.1155/2022/6829409. PMID: 35782077. PMCID: PMC9249520.

153. Helle E., Priest J. R. Maternal Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Congenital Heart Disease in the Offspring. *Journal of the American Heart Association*. 2020. Vol. 9, N 8. P. e011541. doi: 10.1161/JAHA.119.011541. PMID: 32308111. PMCID: PMC7428516.

154. Thanoon O., Gharaibeh A., Mahmood T. The implications of obesity on pregnancy outcome. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 2015. Vol 25, iss. 4. P. 102–105.

155. Боднарчук О. В. Аналіз клінічної ефективності превентивної терапії у вагітних жінок з помірним ожирінням і порушенням метаболізму вітаміну D. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2022. Т. 26, № 3. С. 397–404.

156. Broughton D. E., Moley K. H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and Sterility*. 2017. N 4. P. 840–847. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017. PMID: 28292619.

157. Cena H., Chiovato L., Nappi R. E. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020. Vol. 105, N 8. P. e2695–e2709. doi: 10.1210/clinem/dgaa285. PMID: 32442310. PMCID: PMC7457958.

158. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on maternal and infant complications. *BMC Pregnancy and Childbirth* / Sun Y. et al. 2020. Vol. 20, N 1. P. 390. doi: 10.1186/s12884-020-03071-y. PMID: 32631269. PMCID: PMC7336408.

159. Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples / van der Steeg J. W. et al. *Human Reproduction*. 2007. Vol. 22, N 2. P. 536–542. doi: 10.1093/humrep/del378. PMID: 16997935.

160. Champion M. L., Harper L. M. Gestational Weight Gain: Update on Outcomes and Interventions. *Current Diabetes Reports*. 2020. Vol. 20, N 3. P. 11. doi: 10.1007/s11892-020-1296-1. PMID: 32108283.

161. Safety of low weight gain or weight loss in pregnancies with class 1, 2, and 3 obesity: a population-based cohort study / Johansson K. et al. *Lancet*. 2024.

Vol. 403, N 10435. P. 1472–1481. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00255-1. PMID: 38555927. PMCID: PMC11097195.

162. Impact of preconception weight loss on fasting glucose and pregnancy outcomes in women with obesity: A randomized trial / Price S. A. L. et al. *Obesity (Silver Spring)*. 2021. Vol. 29, N 9. P. 1445–1457. doi: 10.1002/oby.23200. PMID: 34431233.

163. Occupational Physical Activity and Weight-Related Outcomes in Immigrant Mothers / Sliwa S. A. et al. *American Journal of Preventive Medicine*. 2016. Vol. 51, N 5. P. 637–646. doi: 10.1016/j.amepre.2016.04.017. PMID: 27291074.

164. Pilot Randomized Controlled Trial of a Partial Meal Replacement Preconception Weight Loss Program for Women with Overweight and Obesity / Muirhead R. et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 9. P. 3200. doi: 10.3390/nu13093200. PMID: 34579077. PMCID: PMC8469733.

165. Prepregnancy Healthy Lifestyle and Adverse Pregnancy Outcomes / Wang S. et al. *Obstetrics & Gynecology*. 2023. Vol. 142, N 6. P. 1278–1290. doi: 10.1097/AOG.0000000000005346. PMID: 37826849. PMCID: PMC10840639.

166. Poniedziałek-Czajkowska E., Mierzyński R., Leszczyńska-Gorzelak B. Preeclampsia and Obesity-The Preventive Role of Exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023. Vol. 20, N 2. P. 1267. doi: 10.3390/ijerph20021267. PMID: 36674022. PMCID: PMC9859423.

167. Carlson N. S., Hernandez T. L., Hurt K. J. Parturition dysfunction in obesity: time to target the pathobiology. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2015. Vol. 13. P. 135. doi: 10.1186/s12958-015-0129-6. PMID: 26684329. PMCID: PMC4683915.

168. Association between maternal pre-pregnancy obesity and preterm birth according to maternal age and race or ethnicity: a population-based study / Liu B. et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019. Vol. 7, N 9. P. 707–714. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30193-7. PMID: 31395506. PMCID: PMC6759835.

169. Ferris L., de Vries B., Sweeting A. Management of obesity in pregnancy. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2022. Vol. 62, N 5. P. 623–625. doi: 10.1111/ajo.13610. PMID: 36250401.
170. Ashraf R., Maxwell C., D'Souza R. Induction of labour in pregnant individuals with obesity. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2022. Vol. 79. P. 70–80. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.12.004. PMID: 35031244.
171. Железов Д. М. Роль оперативного розродження в практиці сучасного регіонального перинатального центру. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016. Вип. 2. С. 198–201.
172. VBAC: antenatal predictors of success / Trojano G. et al. *Acta Biomedica*. 2019. Vol. 90, N 3. P. 300–309. doi: 10.23750/abm.v90i3.7623. PMID: 31580319. PMCID: PMC7233729.
173. Neonatal outcomes of successful VBAC among obese and super-obese mothers / Belogolovkin V. et al. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012. Vol. 25, N 6. P. 714–718. doi: 10.3109/14767058.2011.596594. PMID: 21819319.
174. Inflammatory markers in human follicular fluid correlate with lipid levels and Body Mass Index / Gonzalez M. B. et al. *Journal of Reproductive Immunology*. 2018. Vol. 130. P. 25–29. doi: 10.1016/j.jri.2018.08.005. PMID: 30174020.
175. Zhang C. X. W., Candia A. A., Sferruzzi-Perri A. N. Placental inflammation, oxidative stress, and fetal outcomes in maternal obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2024. Vol. 35, N 7. P. 638–647. doi: 10.1016/j.tem.2024.02.002. PMID: 38418281.
176. Missed Opportunities for Early Diabetes Screening in Pregnancy / Battarbee A. N. et al. *American Journal of Perinatology*. 2021. Vol. 38, N 1. P. 23–27. doi: 10.1055/s-0039-1694727. PMID: 31421638.
177. Associations of ultrasound estimated early mid pregnancy visceral and subcutaneous fat depths and early pregnancy BMI with adverse neonatal outcomes / Lindberger E. et al. *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11, N 1. P. 4612. doi: 10.1038/s41598-021-84045-8. PMID: 33633228. PMCID: PMC7907247.

178. Michaelidou M., Pappachan J. M., Jeeyavudeen M. S. Management of diabetes: Current concepts. *World Journal of Diabetes*. 2023. Vol. 14, N 4. P. 396–411. doi: 10.4239/wjd.v14.i4.396. PMID: 37122433. PMCID: PMC10130896.

179. Schon S. B., Cabre H. E., Redman L. M. The impact of obesity on reproductive health and metabolism in reproductive-age females. *Fertility and Sterility*. 2024 Aug. Vol. 122, N 2. P. 194–203. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.04.036.

180. Reanalysis of human blastocysts with different molecular genetic screening platforms reveals significant discordance in ploidy status / Tortoriello D. V. et al. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2016. Vol. 33, N 11. P. 1467–1471. doi: 10.1007/s10815-016-0766-5. PMID: 27423662. PMCID: PMC5125143.

181. Correlation analysis of obesity phenotypes with leptin and adiponectin / Aisike G. et al. *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13, N 1. P. 17718. doi: 10.1038/s41598-023-43550-8. PMID: 37853077. PMCID: PMC10584881.

182. Snider A. P., Wood J. R. Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality. *Reproduction*. 2019. Vol. 158, N 3. P. R79–R90. doi: 10.1530/REP-18-0583. PMID: 30999278.

183. Obesity as disruptor of the female fertility / Silvestris E. et al. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018. Vol. 16, N 1. P. 22. doi: 10.1186/s12958-018-0336-z. PMID: 29523133. PMCID: PMC5845358.

184. Metabolic co-dependence of the oocyte and cumulus cells: essential role in determining oocyte developmental competence / Richani D. et al. *Human Reproduction Update*. 2021. Vol. 27, N 1. P. 27–47. doi: 10.1093/humupd/dmaa043. PMID: 33020823.

185. Armstrong A., Berger M., Al-Safi Z. Obesity and reproduction. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2022. Vol. 34, N 4. P. 184–189. doi: 10.1097/GCO.0000000000000794. PMID: 35895959.

186. Spermidine improves gut barrier integrity and gut microbiota function in diet-induced obese mice / Ma L. et al. *Gut Microbes*. 2020. Vol. 12, N 1. P. 1–19. doi: 10.1080/19490976.2020.1832857. PMID: 33151120. PMCID: PMC7668533.

187. Han L. Embryonic defects induced by maternal obesity in mice derive from Stella insufficiency in oocytes. *Nature Genetics*. 2018. Vol. 50, N 3. P. 432–442. doi: 10.1038/s41588-018-0055-6. PMID: 29459681.

188. DGRP78 Activity Moderation as a Therapeutic Treatment against Obesity / Pan D. et al. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022. Vol. 19, N 23. P. 15965. doi: 10.3390/ijerph192315965. PMID: 36498048. PMCID: PMC9739731.

189. Monounsaturated Fatty Acids in Obesity-Related Inflammation / Ravaut G. et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 22, N 1. P. 330. doi: 10.3390/ijms22010330. PMID: 33396940. PMCID: PMC7795523.

190. Yazıcı D., Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017. Vol. 960. P. 277–304. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_12. PMID: 28585204.

191. Zhang C. X. W., Candia A. A., Sferruzzi-Perri A. N. Placental inflammation, oxidative stress, and fetal outcomes in maternal obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2024. Vol. 35, N 7. P. 638–647. doi: 10.1016/j.tem.2024.02.002. PMID: 38418281.

192. Mitochondrial dysfunction in obesity / de Mello A. H. et al. *Nature Metabolism*. 2018. Vol. 192. P. 26–32. doi: 10.1016/j.lfs.2017.11.019. PMID: 29155300.

193. Friedman J. M. Leptin and the endocrine control of energy balance. *Nature Metabolism*. 2019. Vol. 1, N 8. P. 754–764. doi: 10.1038/s42255-019-0095-y. PMID: 32694767.

194. Studies in genetically modified mice implicate maternal HDL as a mediator of fetal growth / Rebholz S. L. et al. *The FASEB Journal*. 2018. Vol. 32, N 2. P. 717–727. doi: 10.1096/fj.201700528R. PMID: 28982731. PMCID: PMC6266630.

195. Gugliucci A. Biomarkers of dysfunctional visceral fat. *Advances in Clinical Chemistry*. 2022. Vol. 109. P. 1–30. doi: 10.1016/bs.acc.2022.03.001. PMID: 35953124.

196. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Ed. 9 / ed by : J. F. Strauss et al. Elsevier, 2023. 1040 p.
197. Signaling Regulating Endometrium-Blastocyst Crosstalk / Massimiani M. et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 21, N 1. P. 23. doi: 10.3390/ijms21010023. PMID: 31861484. PMCID: PMC6981505.
198. Henzen C. Hormone und Körpergewicht : Dichtung und Wahrheit. *Revue Médicale Suisse*. 2020. Vol. 16, N 679. P. 221. PMID: 31995314.
199. The Importance of Leptin to Reproduction / Childs G. V. et al. *Endocrinology*. 2021. Vol. 162, N 2. P. bqaa204. doi: 10.1210/endocr/bqaa204. PMID: 33165520. PMCID: PMC7749705.
200. Evans M. C., Lord R. A., Anderson G. M. Multiple Leptin Signalling Pathways in the Control of Metabolism and Fertility: A Means to Different Ends? *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, N 17. P. 9210. doi: 10.3390/ijms22179210. PMID: 34502119. PMCID: PMC8430761.
201. Bermejo-Alvarez P., Rosenfeld C. S., Roberts R. M. Effect of maternal obesity on estrous cyclicity, embryo development and blastocyst gene expression in a mouse model. *Human Reproduction*. 2012. Vol. 27, iss. 12. P. 3513–3522. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/des327>.
202. Jakubiak G. K. Oxidative Stress in Association with Metabolic Health and Obesity in Young Adults. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021. Vol. 2021. P. 9987352. doi: 10.1155/2021/9987352. PMID: 34257828. PMCID: PMC8257366.
203. Maternal Obesity Increases Oxidative Stress in Placenta and It Is Associated With Intestinal Microbiota / Hu C. et al. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021. Vol. 11. P. 671347. doi: 10.3389/fcimb.2021.671347. PMID: 34497775. PMCID: PMC8420882.
204. Determinants of pregnancy rate in the donor oocyte model: A multivariate analysis of 450 frozen-thawed embryo transfers. / Dessolle L., et al. (2009) *Hum Reprod* 2009 24: 3083-3089

205. Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance / Marinelli S. et al. *Acta Biomedica*. 2022. Vol. 93, N 4. P. e2022278. doi: 10.23750/abm.v93i4.13466. PMID: 36043953. PMCID: PMC9534231.
206. Lipid metabolism and endometrial receptivity / Yang T. et al. *Human Reproduction Update*. 2022. Vol. 28, N 6. P. 858–889. doi: 10.1093/humupd/dmac026. PMID: 35639910.
207. Broughton D. E., Jungheim E. S. A Focused Look at Obesity and the Preimplantation Trophoblast. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2016. Vol. 34, N 1. P. 5–10. doi: 10.1055/s-0035-1570032. PMID: 26696274.
208. Obesity as disruptor of the female fertility / Silvestris E. et al. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018. Vol. 16, N 1. P. 22. doi: 10.1186/s12958-018-0336-z. PMID: 29523133. PMCID: PMC5845358.
209. Overweight, obesity and assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis / Ribeiro L. M. et al. *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2022. Vol. 271. P. 117–127. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.01.019. PMID: 35183001.
210. Opening the black box: why do euploid blastocysts fail to implant? A systematic review and meta-analysis / Cimadomo D. et al. *Human Reproduction Update*. 2023. Vol. 29, N 5. P. 570–633. doi: 10.1093/humupd/dmad010. PMID: 37192834.
211. Юрченко С. В. Комплексне лікування неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок з незмінною масою тіла : дис... д-ра філософії : 222. Одеса, 2023. 264 с.
212. Role of Leptin and Adiponectin in Endometrial Cancer / Słabuszewska-Jóźwiak A. et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, N 10. P. 5307. doi: 10.3390/ijms23105307. PMID: 35628118. PMCID: PMC9141615.
213. Fetal programming of human energy homeostasis brain networks: Issues and considerations / Rasmussen J. M. et al. *Obesity Reviews*. 2022. Vol. 23, N 3. P. e13392. doi: 10.1111/obr.13392. PMID: 34845821. PMCID: PMC10308600.
214. Aguayo-Guerrero J. A., León-Cabrera S., Escobedo G. Molecular mechanisms involved in fetal programming and disease origin in adulthood. *Journal*

of *Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2023. Vol. 36, N 7. P. 615–627. doi: 10.1515/jpem-2022-0491. PMID: 37235772.

215. Effects of Synbiotic Supplement on Human Gut Microbiota, Body Composition and Weight Loss in Obesity / Sergeev I. N. et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 1. P. 222. doi: 10.3390/nu12010222. PMID: 31952249. PMCID: PMC7019807.

216. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? / Magne F. et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 5. P. 1474. doi: 10.3390/nu12051474. PMID: 32438689. PMCID: PMC7285218.

217. Discrepant gut microbiota markers for the classification of obesity-related metabolic abnormalities / Zeng Q. et al. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 13424. doi: 10.1038/s41598-019-49462-w. PMID: 31530820. PMCID: PMC6748942.

218. The Gut Microbiota during a Behavioral Weight Loss Intervention / Stanislawski M. A. et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 9. P. 3248. doi: 10.3390/nu13093248. PMID: 34579125. PMCID: PMC8471894.

219. Interaction between gut microbiota and sex hormones and their relation to sexual dimorphism in metabolic diseases / Santos-Marcos J. A. et al. *Biology of Sex Differences*. 2023. Vol. 14, N 1. P. 4. doi: 10.1186/s13293-023-00490-2. PMID: 36750874. PMCID: PMC9903633.

220. Sex- and Gender-Related Differences in Obesity: From Pathophysiological Mechanisms to Clinical Implications / Kocova A. et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, N 13. P. 7342. doi: 10.3390/ijms25137342. PMID: 39000449. PMCID: PMC11242171.

221. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut / Martin-Gallausiaux C. et al. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2021. Vol. 80, N 1. P. 37–49. doi: 10.1017/S0029665120006916.

222. Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota / Fusco W. et al. *Nutrients*. 2023. Vol. 15, N 9. P. 2211. doi: 10.3390/nu15092211. PMID: 37432351. PMCID: PMC10180739.

223. Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review / Verhaar B. J. H. et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 10. P. 2982. doi: 10.3390/nu12102982. PMID: 33003455. PMCID: PMC7601560.

224. Chee W. J. Y., Chew S. Y., Than L. T. L. Vaginal microbiota and potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microbial Cell Factories*. 2020. Vol. 19, N 1. P. 203. doi: 10.1186/s12934-020-01464-4. PMID: 33160356. PMCID: PMC7648308.

225. Mendling W. Vaginal Microbiota. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016. Vol. 902. P. 83–93. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_6. PMID: 27161352.

226. Smith S. B., Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *The Journal of Physiology*. 2017. Vol. 595, N 2. P. 451–463. doi: 10.1113/JP271694.

227. Zmora N., Suez J., Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019. Vol. 16, N 1. P. 35–56. doi: 10.1038/s41575-018-0061-2. PMID: 30262901.

228. The Gut Microbiome and Female Health / Siddiqui R. et al. *Biology (Basel)*. 2022. Vol. 11, N 11. P. 1683. doi: 10.3390/biology11111683. PMID: 36421397. PMCID: PMC9687867.

229. Beam A., Clinger E., Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 8. P. 2795. doi: 10.3390/nu13082795. PMID: 34444955. PMCID: PMC8398149.

230. The Human Microbiome and Obesity: Moving beyond Associations / Maruvada P. et al. *Cell Host & Microbe*. 2017. Vol. 22, N 5. P. 589–599. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.005. PMID: 29120742.

231. Intestinal microbiome and NAFLD: molecular insights and therapeutic perspectives / Hu H. et al. *Journal of Gastroenterology*. 2020. Vol. 55, N 2. P. 142–158. doi: 10.1007/s00535-019-01649-8.

232. Beckers K. F., Flanagan J. P., Sones J. L. Microbiome and pregnancy: focus on microbial dysbiosis coupled with maternal obesity. *International journal of obesity*. 2024. Vol. 48, N 4. P. 439–448. doi: 10.1038/s41366-023-01438-7.

233. Role of the Intestine and Its Gut Microbiota in Metabolic Syndrome and Obesity / Busch C. B. E. et al. *The American journal of gastroenterology*. 2024. Vol. 119, N 6. P. 1038–1046. doi: 10.14309/ajg.0000000000002730.

234. Berbets A. M. Мелатонін, прозапальні цитокіни та плацентарна недостатність. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018. № 2. С. 24–26. doi: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.2.8942>.

235. Жабченко І. А., Сюдмак О. Р., Коваленко Т. М. Ожиріння у жінки як причина репродуктивних проблем. *Здоров'я жінки*. 2017. № 10. С. 34–38.

236. Regulation of Placental Amino Acid Transport and Fetal Growth / Vaughan O. R. et al. *Progress in molecular biology and translational science*. 2017. Vol. 145. P. 217–251. doi: 10.1016/bs.pmbts.2016.12.008.

237. Changes in Placental Nutrient Transporter Protein Expression and Activity Across Gestation in Normal and Obese Women / James-Allan L. B. et al. *Reproductive sciences*. 2020. Vol. 27, N 9. P. 1758–1769. doi: 10.1007/s43032-020-00173-y.

238. Hebert J. F., Myatt L. Placental mitochondrial dysfunction with metabolic diseases: Therapeutic approaches. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. 2021. Vol. 1867, N 1. P. 165967. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165967. PMID: 32920120. PMCID: PMC8043619.

239. Clinical guidelines for the management of weight during pregnancy: a qualitative evidence synthesis of practice recommendations across NHS Trusts in England / Goddard L. et al. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2023. Vol. 23, N 1. P. 164. doi: 10.1186/s12884-023-05343-9. PMID: 36906551. PMCID: PMC10007759.

240. Care of Women with Obesity in Pregnancy (Green-top Guideline No. 72). 2018. URL: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/care-of-women-with-obesity-in-pregnancy-green-top-guideline-no-72/> (Last accessed: 08.12.2025).

241. Adipositas und Schwangerschaft. 2019. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-081l_S3_Adipositas-Schwangerschaft_2020_06.pdf (Last accessed: 08.12.2025).

242. Ніщович І. Р. Акушерство та гінекологія. Т. 1. Фізіологічне акушерство : навч. посіб. Чернівці : ВДМУ, 2023. 322 с.

243. Validation of a modified obstetric comorbidity index for prediction of postpartum adverse events including fetal morbidity - a retrospective cohort study from Qatar / Chaalan F. et al. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2024. Vol. 24, N 1. P. 415. doi: 10.1186/s12884-024-06612-x. PMID: 38851669. PMCID: PMC11161943.

244. Diagnostic concordance between Amsel's criteria and the Nugent scoring method in the assessment of bacterial vaginosis / Challa A. et al. *Sex Health*. 2022. Vol. 18, N 6. P. 512–514. doi: 10.1071/SH21149. PMID: 34914580.

245. Клінічна лабораторна діагностика / Залюбовська О. І. та ін. 2015. 105 с.

246. Фізична та мікроскопічне дослідження сечі / Михалко Я. О. та ін. Ужгород, 2013. 31 с.

247. Практична мікробіологія / Климнюк С. І. та ін. Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. 439 с.

248. Чутливість до антибіотиків планктонних та біоплівкових культур *Staphylococcus epidermidis* / Сідашенко О. І. та ін. *Мікробіологія і біотехнологія*. 2014. № 1. С. 63–71.

249. Biernat-Sudolska M., Talaga-Ćwiertnia K., Gajda P. Vaginal Secretion Epithelium Count as a Prognostic Indicator of High Abundance of Ureaplasmas in Women with a Normal Nugent Score. *Polish journal of microbiology*. 2022. Vol. 71, N 1. P. 19–26. doi: 10.33073/pjm-2022-001. PMID: 35635162. PMCID: PMC9152915.

250. Prediction performance of serum placental growth factor (PLGF) human chorionic gonadotropin β (β -hCG) and PAPP-A levels in early pregnancy for pregnancy outcomes / Guo X. et al. *Pakistan journal of medical sciences*. 2022. Vol. 38, N 7. P. 1877–1882. doi: 10.12669/pjms.38.7.5248. PMID: 36246716. PMCID: PMC9532635.

251. Stenman U. H., Alfthan H. Determination of human chorionic gonadotropin. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 2013. Vol. 27, N 6. P. 783–793. doi: 10.1016/j.beem.2013.10.005. PMID: 24275190.

252. Principles of analytical validation of next-generation sequencing based mutational analysis for hematologic neoplasms in a CLIA-certified laboratory / Kanagal-Shamanna R. et al. *Expert review of molecular diagnostics*. 2016. Vol. 16, N 4. P. 461–472. doi: 10.1586/14737159.2016.1142374. PMID: 26765348.

253. Chaemsaitong P., Sahota D. S., Poon L. C. First trimester preeclampsia screening and prediction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022. Vol. 226, N 2S. P. S1071–S1097.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020. PMID: 32682859.

254. Placental leptin / Ashworth C. J. et al. *Reviews of reproduction*. 2000. Vol. 5, N 1. P. 18–24. doi: 10.1530/ror.0.0050018. PMID: 10711732.

255. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи» : наказ від 26.01.2022 р. № 170 / МОЗ України. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022_170_ykpmf_fizpology.pdf (дата звернення: 08.12.2025).

256. Стандарти медичної допомоги «Нормальна вагітність» : наказ від 09.01.2022 р. № 1437 / МОЗ України. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1437_smd_nv.pdf (дата звернення: 08.12.2025).

257. Основи практичної електрокардіографії / Фатула М. І. та ін. Ужгород : Вид-во УжНУ“Говерла”, 2020. 80 с.

258. Zaporozhan V., Marichereda V., Sitnik P. Inflammation biomarkers in pelvic inflammatory disease. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2019, Vol. 234. Pp. e43

259. Задержка внутриутробного роста плода, психическое и физическое развитие детей / Веропотелян Н. П. та ін. *Здоровье женщины*. 2016. № 2. С. 141–148.

260. Wax J. R., Pinette M. G. The amniotic fluid index and oligohydramnios: a deeper dive into the shallow end. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022. Vol. 227, N 3. P. 462–470. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.016. PMID: 35452652.

261. External validation of Fetal Medicine Foundation competing-risks model for midgestation prediction of small-for-gestational-age neonates in Spanish population / Albaiges G. et al. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2023. Vol. 62, N 2. P. 202–208. doi: 10.1002/uog.26210. PMID: 36971008.

262. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE / Tan M. Y. et al. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2018. Vol. 52, N 1. P. 52–59. doi: 10.1002/uog.19077. PMID: 29704277.

263. Ari Ylä-Outinen. Настанова 00564. Ультразвукове дослідження в період вагітності. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3392> (дата звернення: 08.12.2025).

264. Measurement of subcutaneous fat tissue: reliability and comparison of caliper and ultrasound via systematic body mapping / Hoffmann J. et al. *Scientific reports*. 2022. Vol. 12, N 1. P. 15798. doi: 10.1038/s41598-022-19937-4. PMID: 36138057. PMCID: PMC9500.

265. Ситникова В. О., Надворна О. М., Каштальян О. М. Морфологічне дослідження посліду в жінок із передчасними пологами. *Вісник наукових досліджень*. 2019. № 2. С. 58–61. doi: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.2.10272>.

266. Tsai P. J., Davis J., Bryant-Greenwood G. Systemic and placental leptin and its receptors in pregnancies associated with obesity. *Reproductive sciences*. 2015. Vol. 22, N 2. P. 189–197. doi: 10.1177/1933719114537718. PMID: 24899470. PMCID: PMC4287602.

267. Pastuszek A., Gajewski J., Buśko K. The impact of skinfolds measurement on somatotype determination in Heath-Carter method. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, N 9. P. e0222100. doi: 10.1371/journal.pone.0222100. PMID: 31491012. PMCID: PMC6730994.

268. Anthropometric equations for studying body fat in pregnant women / Paxton A. et al. *The American journal of clinical nutrition*. 1998. Vol. 67, N 1. P. 104–110. doi: 10.1093/ajcn/67.1.104. PMID: 9440383.

269. McCombie W. R., McPherson J. D., Mardis E. R. Next-Generation Sequencing Technologies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2019. Vol. 9, N 11. P. a036798. doi: 10.1101/cshperspect.a036798. PMID: 30478097. PMCID: PMC6824406.

270. Optimisation of sample storage and DNA extraction for human gut microbiota studies / Kazantseva J. et al. *BMC microbiology*. 2021. Vol. 21, N 1. P. 158. doi: 10.1186/s12866-021-02233-y. PMID: 34051731. PMCID: PMC8164492.

271. Optimizing bacterial DNA extraction in urine / Munch M. M. et al. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, N 9. P. e0222962. doi: 10.1371/journal.pone.0222962. PMID: 31550285. PMCID: PMC6759279.

272. The vaginal eukaryotic DNA virome and preterm birth / Wylie K. M. et al. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018. Vol. 219, N 2. P. 189.e1–189.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.048. PMID: 29738749. PMCID: PMC6066425.

273. Douglas G. M., Langille M. G. I. A primer and discussion on DNA-based microbiome data and related bioinformatics analyses. *Peer Community Journal*. 2021. Vol. 1. P. e5.

274. Према. *Tabletki.ua* : вебсайт. URL: <https://tabletki.ua/Према/1008486/#productCardDescription> (дата звернення: 08.12.2025).

275. Wormer K. C., Bauer A., Williford A. E. Bishop Score. *StatPearls*. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. PMID: 29261961.

276. Кесарів розтин. *Державний Експертний Центр МОЗ України* : вебсайт. URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/kesariv-roztyn/> (дата звернення: 08.12.2025)

277. Razaz N. From Soranus score to Apgar score. *Acta paediatrica*. 2021. Vol. 110, N 3. P. 746–747. doi: 10.1111/apa.15629. PMID: 33135250. PMCID: PMC7984437.

278. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. 2024. URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>

279. Марічереда В. Г., Рогачевський О. П., Борщ В. І., Кривцова Н. В. Сучасні технології підвищення якості медичної освіти. Інтегративна антропологія, 2018. С. 74-78. URL: https://files.odmu.edu.ua/anthropology/2018/02/a182_74.pdf

280. Бабієнко В. В., Мокієнко А. В., Левковська В. Ю. Біостатистика : навч.-метод. посіб. Одеса : Прес-кур'єр, 2022. 180 с.

281. Антомонов М. Ю. Математична обробка та аналіз медико-біологічних даних. 2-ге вид. Київ : МІЦ «Медінформ», 2018. 579 с.

282. Фетісов В. С. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA : навч. посіб. Ніжин : НДУ ім. М. Гоголя, 2018. 114 с.

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Marichereda V. G., Adonina I. O. Perinatal consequences in pregnant women suffering from metabolic syndrome. *Архів клінічної медицини*. 2023. № 2 (29). С. 54–57. (Внесок здобувачки: клінічні спостереження, аналіз та узагальнення даних, формулювання висновків).

2. Марічереда В., Адоніна І., Рожковська Н. Клініко-патогенетичні паралелі гормонального профілю та якісного складу мікробіоценозу кишечника у вагітних. *Репродуктивна ендокринологія*. 2024. № 1 (71). С. 67–71. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.71.67-71> (Здобувачкою виконано клінічні спостереження, статистичну обробку отриманих даних, сформульовано висновки).

3. Марічереда В. Г., Адоніна І. О. Методи дослідження мікробіоти кишечника у вагітних. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2024. № 2. С. 118–122. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14339> (Здобувачці належать концепція роботи, огляд літератури, клінічні спостереження, узагальнення отриманих даних і співставлення їх зі світовим досвідом).

4. Адоніна І. О. Вагітність при метаболічному синдромі: ризики та наслідки. *Здоров'я жінки*. 2025. № 4 (179). С. 49–54. DOI: 10.15574/HW.2025.4(179).4954

5. Адоніна І. О., Марічереда В. Г. Роль симбіотиків у прегравідарній підготовці жінок з метаболічним синдромом. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2025. № 2 (56). С. 5–10. DOI: 10.35278/2664-0767.2(56).2025.355971 (Здобувачкою виконані клінічні спостереження, узагальнено результати, написано текст статті).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

6. Adonina I. Intestinal and vaginal microbiota in pregnancy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2025. Vol. 84. P. 65613.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалу дисертації:

7. Адоніна І. О. Особливості перебігу вагітності у жінок, що страждають на ожиріння. *Ожиріння: міждисциплінарний менеджмент* : наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Одеса, 24–25 листопада 2023 р. : тези доп. Одеса : ОНМедУ, 2024. С. 40–41.

8. Адоніна І. О. Динаміка вмісту лептину у крові вагітних з різним аліментарним статусом. *Збірник матеріалів Буковин. міжнар. медико-фармацевт. конгресу студентів і молодих учених*. ВІМСО–2024. Чернівці, 2024. С. 10.

9. Марічерда В., Адоніна І., Тодорова Т. Мікробіом і невиношування вагітності. *Читання ім. професора О. О. Зелінського. Від інновацій в акушерстві і гінекології до персоналізованої медицини* : III міждисциплін. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Одеса, 10–11 травня 2024 р. Одеса, 2024. (Здобувачкою підготовлено усну доповідь, проведено презентацію).

10. Adonina I. Clinical and Microbiological Predictors of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Metabolic Syndrome. *Science and education: synergy of innovation* : International scientific conference. Berlin, 1–3 sept. 2025. Berlin, 2025. P. 20–22.

11. Adonina I. Placental Pathomorphology and Hormonal Dysregulation in Metabolic Syndrome: Mechanistic Insights into Fetoplacental Insufficiency. *Science in the modern world: innovations and challenges* : International scientific conference. Toronto, 3–6 sept. 2025. Toronto, 2025. P. 18–21.

12. Adonina I. Symbiotic Therapy and Predictive Modeling in the Optimization of Pregnancy Management for Women with Metabolic Syndrome. *Science, technology and global challenges* : Proceedings of International scientific conference. Tokyo, 11–13 sept. 2025. Tokyo, 2025. P. 15–18.

13. Адоніна І. О. Прогностичне значення змін мікробіому кишечника при вагітності. *Могілянські читання — 2025: досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти* :

XXVIII Всеукр. щоріч. наук.-практ. конф. : тези доп. Миколаїв, 10–14 листопада 2025 р. Миколаїв, 2025. С. 5–6.

ДОДАТОК Б

АПРОБАЦІЯ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

1. Адоніна І. О. Особливості перебігу вагітності у жінок, що страждають на ожиріння. *Ожиріння: міждисциплінарний менеджмент* : наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Одеса, 24–25 листопада 2023 р. : тези доп. Одеса : ОНМедУ, 2024. С. 40–41. (Форма участі: дистанційна, тези).

2. Адоніна І. О. Динаміка вмісту лептину у крові вагітних з різним аліментарним статусом. *Збірник матеріалів Буковин. міжнар. медико-фармацевт. конгресу студентів і молодих учених. ВІМСО–2024*. Чернівці, 2024. С. 10. (Форма участі: дистанційна, тези).

3. Марічереда В., Адоніна І., Тодорова Т. Мікробіом і невиношування вагітності. *Читання ім. професора О. О. Зелінського. Від інновацій в акушерстві і гінекології до персоналізованої медицини* : III міждисциплін. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Одеса, 10–11 травня, 2024 р. Одеса, 2024. (Форма участі: усна доповідь, презентація, тези).

4. Adonina I. Clinical and Microbiological Predictors of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Metabolic Syndrome. *Science and education: synergy of innovation* : International scientific conference. Berlin, 1–3 sept. 2025. Berlin, 2025. P. 20–22. (Форма участі: дистанційна, тези).

5. Adonina I. Placental Pathomorphology and Hormonal Dysregulation in Metabolic Syndrome: Mechanistic Insights into Fetoplacental Insufficiency. *Science in the modern world: innovations and challenges* : International scientific conference. Toronto, 3–6 sept. 2025. Toronto, 2025. P. 18–21. (Форма участі: дистанційна, тези).

6. Adonina I. Symbiotic Therapy and Predictive Modeling in the Optimization of Pregnancy Management for Women with Metabolic Syndrome. *Science, technology and global challenges* : Proceedings of International scientific conference. Tokyo, 11–13 sept. 2025. Tokyo, 2025. P. 15–18. (Форма участі: дистанційна, тези).

7. Адоніна І. О. Прогностичне значення змін мікробіому кишечника при вагітності. *Могилянські читання-2025: досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти* : XXVIII Всеукр. щоріч. наук.-практ. конф. : тези доп. Миколаїв, 10–14 листопада 2025 р. Миколаїв, 2025. С. 5–6. (Форма участі: дистанційна, тези).

ДОДАТОК В

**АЛГОРИТМ ВИЗНАЧЕННЯ АКУШЕРСЬКОГО ІНДЕКСУ
КОМОРБІДНОСТІ ОВСМІ**

Ознака	Оцінка в балах
Прееклампсія	+5
Артеріальна гіпертензія	+2
Застійна серцева недостатність	+5
Легенева гіпертензія	+4
Ішемічна хвороба серця	+3
Гемодинамічно значущі порушення серцевого ритму	+3
Вроджені вади клапанів серця	+4
Завмерла вагітність в анамнезі	+2
Багатопліддя в анамнезі	+2
<i>Placenta previa</i> (susp. <i>Placenta increta</i>)	+4
Системний червоний вовчак	+2
Аутоімунні захворювання	+2
ВІЛ-інфекція / СНІД	+2
Коагулопатії	+3
Епілепсія	+2
Транзиторна ішемічна атака або гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі	+2
Хронічна хвороба нирок	+1
Астма	+1
Цукровий діабет із залежністю від інсуліну	+1

Залежність від алкоголю		+1
Вік, років	Після 44	+3
	40–44	+2
	35–39	+1
Індекс маси тіла, кг/м ²	≥ 50	+3
	≥ 40	+2

Примітка. При значенні індексу більше 5 балів визначають наявність високого ризику ускладнень вагітності та пологів.

ДОДАТОК Д

КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ БІОФІЗИЧНОГО ПРОФІЛЮ ПЛОДА

Параметри	Бали		
	2	1	0
Нестресовий тест (реактивність серцевої діяльності плода після його рухів за даними кардіотокографії)	5 і більше акцелерацій ЧСС амплітудою не менше 15 уд./хв, тривалістю не менше 15 с, пов'язаних із рухами плода за 20 хв спостереження	2–4 акцелерації ЧСС амплітудою не менше 15 уд./хв, тривалістю не менше 15 с, пов'язаних із рухами плода за 20 хв спостереження	1 акцелерація або відсутність її за 20 хв спостереження
Дихальні рухи плода (ДРП)	Не менше одного епізоду ДРП тривалістю 60 с і більше за 30 хв спостереження	Не менше одного епізоду ДРП тривалістю від 30 до 60 с за 30 хв спостереження	ДРП тривалістю менше 30 с або їхня відсутність за 3 хв спостереження
Рухова активність плода	Не менше 3 генералізованих рухів за 30 хв спостереження	1 або 2 генералізованих рухи за 30 хв спостереження	Відсутність генералізованих рухів
Тонус плода	Один епізод і більше екстензії з поверненням у згинальне	Не менше одного епізоду екстензії з поверненням у згинальне	Кінцівки в розгинальному положенні

	положення хребта та кінцівок за 30 хв спостереження	положення за 30 хв спостереження	
Об'єм навколоплідних вод	Води визначаються у матці, вертикальний діаметр вільної ділянки вод 2 см та більше	Вертикальний розмір вільної ділянки вод більше 1 см, але не менше 2 см	Тісне розташування дрібних частин плода, вертикальний діаметр вільної ділянки менше 1 см
Оцінка біологічного профілю плода (БПП)	7–10 балів — задовільний стан плода; 5–6 балів — сумнівний тест (повтор через 2–3 дні) 4 бали і нижче — патологічна оцінка БПП (показання до термінового розродження)		

ДОДАТОК Е

МЕТОДИКА ОЦІНКИ МОРФОТИПУ ЗА ХІТ — КАРТЕРОМ

Метод Хіт — Картера є стандартизованою антропометричною системою кількісної оцінки морфотипу людини, що ґрунтується на визначенні відносного внеску жирового, м'язово-скелетного та лінійного компонентів будови тіла. Морфотип описується трьома незалежними числовими компонентами: ендоморфією, мезоморфією та екторморфією, які подаються у вигляді тричленного індексу (наприклад, 3.5–4.2–2.1).

1. Ендоморфія (Endomorphy) Відображає ступінь розвитку жирової тканини та відносну округлість контурів тіла. Оцінюється на основі товщини шкірно-жирових складок (у мм), зазвичай у трьох стандартних точках: трицепсова, підлопаткова, надклубова (*suprailiac*). Сума складок коригується на зріст, після чого ендоморфія розраховується за регресійною формулою Хіт — Картера. Вищі значення відповідають більшому жировому компоненту.

2.

Крок 1. Корекція суми складок на зріст

$$\Sigma SF = (Triceps + Subscapular + Suprailiac) \times \frac{170.18}{Height (cm)}$$

Крок 2. Розрахунок індексу ендоморфії

$$Endomorphy = -0.7182 + 0.1451(\Sigma SF) - 0.00068(\Sigma SF)^2 + 0.0000014(\Sigma SF)^3$$

3. Мезоморфія (Mesomorphy) Характеризує розвиток скелетної мускулатури, масивність кістяка та пропорційність тулуба. Розраховується з урахуванням: ширини ліктьової кістки (*biepicondylar humerus breadth*), ширини колінної кістки (*biepicondylar femur breadth*), обхвату плеча у напруженому стані, обхвату гомілки, зросту (як коригувального чинника).

4. Показник мезоморфії є найбільш чутливим до рівня фізичної активності та тренуваності.

Крок 1. Корекція обхватів на шкірні складки

$$Arm_{corr} = Arm_{flexed} - \frac{Triceps}{10},$$

$$Calf_{corr} = Calf - \frac{Calf\ skinfold}{10}$$

Крок 2. Розрахунок індексу мезоморфії

$$Mesomorphy = 0.858(Humerus\ breadth) + 0.601(Femur\ breadth) + 0.188(Arm_{corr}) + 0.161(Calf_{corr}) - 0.13$$

3. Ектоморфія (Ectomorphy) Відображає лінійність тіла, відносну стрункість і подовженість сегментів. Оцінюється через індекс стрункості як відношення зросту (см) до кубічного кореня з маси тіла (кг). Залежно від отриманого значення застосовують одну з формул Хіт — Картера для визначення рівня ектоморфії.

Крок 1. Індекс стрункості (HWR)

$$HWR = \frac{Height\ (cm)}{\sqrt[3]{Weight\ (kg)}}$$

Крок 2. Розрахунок індексу мезоморфії

Для $HWR \geq 40.75$ за формулою:

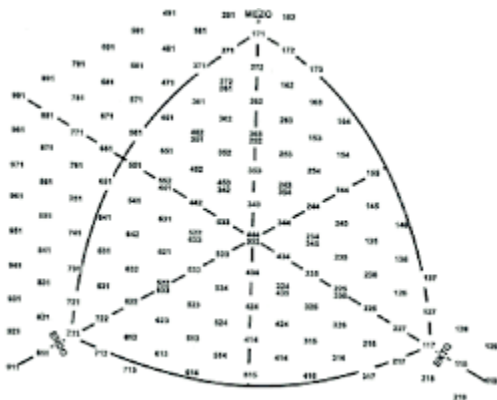
$$Ecto = 0.732 \cdot HWR - 28.58$$

Для $38.25 < HWR < 40.75$:

$$Ecto = 0.463 \cdot HWR - 17.63$$

Для $HWR \leq 38.25$ індекс приймається як 0,1

Одержані дані відображаються графічно на трикутнику Хіт — Картера



Точка всередині трикутника відповідає індивідуальному соматотипу, розрахованому за формулами (Endo–Meso–Ecto) та перенесеному в координати:

$$X = Ecto - Endo, \quad Y = 2 \cdot Meso - (Endo + Ecto)$$

У вагітних жінок з ожирінням соматотип за методом Хіт — Картера зазвичай локалізується у лівій нижній або лівоцентральної зоні трикутника, що відповідає домінуванню ендоморфного компонента.

ДОДАТОК Ж

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖЕНО»
Генеральний директор
КНП «Пологовий будинок № 5»
Ігор ШПАК
 «17» грудня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** алгоритм прегравідарної підготовки жінок з МС з урахуванням особливостей функціонування мікробіому
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок 2, Одеса Одеська область, 65001, Україна, кафедра акушерства та гінекології, д.мед.н., проф. Марічереда Валерія Геннадіївна, здобувачка третього освітньо-наукового рівня вищої освіти Адоніна Ірина Олексіївна
3. **Джерела інформації:**
 - Marichereda V. G., Adonina I. O. Perinatal consequences in pregnant women suffering from metabolic syndrome. *Архів клінічної медицини*. 2023. № 2 (29). С. 54–57.
 - Марічереда В. Г., Адоніна І. О. Методи дослідження мікробіоти кишечника у вагітних. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2024. № 2. С. 118–122. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14339>
 - Адоніна І. О., Марічереда В. Г. Роль симбіотиків у прегравідарній підготовці жінок з метаболічним синдромом. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2025. № 2 (56). С. 5–10. DOI: 10.35278/2664-0767.2(56).2025.355971
4. **Ефективність впровадження:** Впровадження алгоритму дозволило підвищити якість профілактичної та консультативної допомоги жінкам групи високого репродуктивного ризику. Забезпечило більш персоналізований підхід до прегравідарного консультування, включаючи оцінку індексу маси тіла, інсулінорезистентності, ліпідного профілю, стану вуглеводного обміну, особливостей харчування, мікробіому та репродуктивного анамнезу.
5. **Використання розробки** показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
6. **Зауваження, пропозиції:** немає. Запропонований алгоритм є доцільним для використання у клінічній практиці центрів перинатальної допомоги.

Відповідальний за впровадження:
 медичний директор, д. м. н., доцент

Дмитро ЖЕЛЕЗОВ

«16» грудня 2025 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
КНП "Миколаївська обласна клінічна лікарня"
Миколаївської обласної ради
Шабільянова І.В.
_____ 2026 р..



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Алгоритм прегравідарної підготовки жінок з метаболічним синдромом з урахуванням особливостей функціонування мікробіому.
2. **Заклад-розробник, адреса:** Одеський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології, Валіховський провулок 2, Одеса, 65001, Україна
Автори: д.мед.н., проф. Марічереда Валерія Геннадіївна, здобувачка третього освітньо-наукового рівня вищої освіти Адоніна Ірина Олексіївна
3. **Джерела інформації:**
 - Marichereda V. G., Adonina I. O. Perinatal consequences in pregnant women suffering from metabolic syndrome. *Архів клінічної медицини*. 2023. № 2 (29). С. 54–57.
 - Марічереда В. Г., Адоніна І. О. Методи дослідження мікробіоти кишечника у вагітних. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2024. № 2. С. 118–122. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14339>
 - Адоніна І. О., Марічереда В. Г. Роль симбіотиків у прегравідарній підготовці жінок з метаболічним синдромом. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2025. № 2 (56). С. 5–10. DOI: 10.35278/2664-0767.2(56).2025.355971
4. **Місце та строк впровадження:** КНП «МОКЛ» МОР Перинатальний центр, з 01.01.2025 р. по 31.12.2025 р.
5. **Результати впровадження:** Рекомендації включено у роботу жіночої консультації та акушерського відділення Перинатального центру.
6. **Результати впровадження:** Впровадження алгоритму дозволило підвищити якість профілактичної та консультативної допомоги жінкам групи високого репродуктивного ризику. Забезпечило більш персоналізований підхід до прегравідарного консультування, включаючи оцінку індексу маси тіла, інсулінорезистентності, ліпідного профілю, стану вуглеводного обміну, особливостей харчування, мікробіому та репродуктивного анамнезу. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає. Запропонований алгоритм є доцільним для використання у клінічній практиці Перинатального центру.

Відповідальний за впровадження
Завідувачка Перинатального центру
КНП "МОКЛ" МОР


Чебан О.А.

«ЗАТВЕРДЖЕНО»
Генеральний директор
КНП «Міська клінічна лікарня

№10» ОМР
Денис СЕБОВ
 «24» _____ 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** алгоритм прегравідарної підготовки жінок з МС з урахуванням особливостей функціонування мікробіому
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок 2, Одеса Одеська область, 65001, Україна, кафедра акушерства та гінекології, д.мед.н., проф. Марічереда Валерія Геннадіївна, здобувачка третього освітньо-наукового рівня вищої освіти Адоніна Ірина Олексіївна
3. **Джерела інформації:**
 - Marichereda V. G., Adonina I. O. Perinatal consequences in pregnant women suffering from metabolic syndrome. *Архів клінічної медицини*. 2023. № 2 (29). С. 54–57.
 - Марічереда В. Г., Адоніна І. О. Методи дослідження мікробіоти кишечника у вагітних. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2024. № 2. С. 118–122. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14339>
 - Адоніна І. О., Марічереда В. Г. Роль симбіотиків у прегравідарній підготовці жінок з метаболічним синдромом. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2025. № 2 (56). С. 5–10. DOI: 10.35278/2664-0767.2(56).2025.355971
4. **Впроваджено:** Центр перинатальної допомоги КНП «МКЛ №10» ОМР
5. **Ефективність впровадження:** Впровадження алгоритму дозволило підвищити якість профілактичної та консультативної допомоги жінкам групи високого репродуктивного ризику. Забезпечило більш персоналізований підхід до прегравідарного консультування, включаючи оцінку індексу маси тіла, інсулінорезистентності, ліпідного профілю, стану вуглеводного обміну, особливостей харчування, мікробіому та репродуктивного анамнезу.
6. **Використання розробки** показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає. Запропонований алгоритм є доцільним для використання у клінічній практиці центрів перинатальної допомоги.

Відповідальний за впровадження:

Директор Центру перинатальної допомоги КНП «МКЛ №10» ОМР

Тетяна МОСКАЛЕНКО

«23» _____ 03 _____ 2026 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ



В.о. ректора Одеського національного медичного університету

Член-кор. НАМН України, д. мед. н., професор

Станіслав ШНАЙДЕР

« 24 » травня 2026 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** нові прогностичні критерії перинатальних наслідків у жінок з МС, які враховують стан мікробіоценозів.
- Ким запропоновано:** д.мед.н., проф. Марічерда Валерія Геннадіївна, здобувачка третього освітньо-наукового рівня вищої освіти Адоніна Ірина Олексіївна.
- Джерела інформації:**
 - Марічерда В., Адоніна І., Рожковська Н. Клініко-патогенетичні паралелі гормонального профілю та якісного складу мікробіоценозу кишечника у вагітних. *Репродуктивна ендокринологія*. 2024. № 1 (71). С. 67–71. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.71.67-71>
 - Марічерда В. Г., Адоніна І. О. Методи дослідження мікробіоти кишечника у вагітних. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2024. № 2. С. 118–122. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14339>
- Місце та термін впровадження:** кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, 2025-2026 навчальний рік.
- Рекомендовано впровадити** до використання в освітньому процесі кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету у процесі викладання дисципліни «Акушерство та гінекологія».
- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Ефективність впровадження полягає у поглибленні підготовки здобувачів освіти та післядипломної освіти щодо сучасних підходів до ризик-орієнтованого ведення вагітності у жінок із метаболічним синдромом. Використання зазначених прогностичних критеріїв дозволяє інтегрувати в освітній процес актуальні знання про взаємозв'язок між метаболічними порушеннями, станом мікробіоценозів, запальними реакціями та ймовірністю несприятливих перинатальних наслідків.		
Запровадження таких матеріалів у викладання дисципліни «Акушерство та гінекологія» підвищує науковий рівень навчального контенту, посилює його доказову та практичну спрямованість, а також забезпечує зв'язок між сучасними науковими результатами й реальною клінічною практикою.		

- Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри акушерства та гінекології
Одеського національного медичного університету
Доктор медичних наук, професор

 Ігор ГЛАДЧУК

« 27 » травня 2026 року

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи

доц. Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

«28» 05 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** алгоритм прегравідарної підготовки жінок з МС з урахуванням особливостей функціонування мікріобіому; нові прогностичні критерії перинатальних наслідків у жінок з МС, які враховують стан мікріобіоценозів.
2. **Ким запропоновано:** д.мед.н., проф. Марічерда Валерія Геннадіївна, здобувачка третього освітньо-наукового рівня вищої освіти Адоніна Ірина Олексіївна.
3. **Джерела інформації:**
 - Марічерда В., Адоніна І., Рожковська Н. Клініко-патогенетичні паралелі гормонального профілю та якісного складу мікріобіоценозу кишечника у вагітних. *Репродуктивна ендокринологія*. 2024. № 1 (71). С. 67–71. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.71.67-71>
 - Марічерда В. Г., Адоніна І. О. Методи дослідження мікріоти кишечника у вагітних. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2024. № 2. С. 118–122. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14339>
 - Адоніна І. О. Вагітність при метаболічному синдромі: ризики та наслідки. *Здоров'я жінки*. 2025. № 4 (179). С. 49–54. DOI: 10.15574/HW.2025.4(179).4954
 - Адоніна І. О., Марічерда В. Г. Роль симбіотиків у прегравідарній підготовці жінок з метаболічним синдромом. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2025. № 2 (56). С. 5–10. DOI: 10.35278/2664-0767.2(56).2025.355971
 - Adonina I. Intestinal and vaginal microbiota in pregnancy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2025. Vol. 84. P. 65613.
4. **Місце та термін впровадження:** кафедра акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету, 2025-2026 навчальний рік.
5. **Рекомендовано впровадити до використання в освітньому процесі кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету у процесі викладання дисципліни «Акушерство та гінекологія», на до дипломному і післядипломному етапах навчання..**
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Ефективність впровадження полягає у підвищенні якості підготовки здобувачів медичної освіти щодо сучасних підходів до прегравідарної підготовки, прогнозування перинатальних ризиків та індивідуалізованого ведення жінок із метаболічним синдромом. Запровадження цих матеріалів у викладання дисципліни «Акушерство та гінекологія» посилює доказову та інноваційну складову освітнього процесу, забезпечує зв'язок між сучасними науковими результатами і реальною		

клінічною практикою, а також сприяє формуванню компетентностей у сфері превентивної, персоналізованої та перинатально орієнтованої акушерської допомоги.

Таким чином, ефективність впровадження полягає у підвищенні науково-практичного рівня викладання, удосконаленні клініко-аналітичних і прогностичних компетентностей здобувачів освіти, формуванні сучасного уявлення про роль мікробіому та мікробіоценозів у репродуктивному здоров'ї, а також у підготовці майбутніх лікарів до застосування індивідуалізованих підходів у веденні жінок із метаболічним синдромом на прегравідарному та перинатальному етапах.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології

Буковинського державного медичного університету

Доктор медичних наук, професор



Олена КРАВЧЕНКО

«28» 05 2026 року