

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ
И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»**

На правах рукописи

Карачева Анастасия Николаевна

**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ/КАРБОНИЛЬНЫЙ СТРЕСС, ТЕЧЕНИЕ
БЕРЕМЕННОСТИ И ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЛОДА
ПРИ РАЗНОМ УРОВНЕ ФОСФАТИДИЛЭТАНОЛА У
БЕРЕМЕННЫХ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ**

3.3.3 Патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Д.б.н. Семёнова Наталья Викторовна

Научный консультант:

Д.м.н., доцент Марьян Анаит Юрьевна

Иркутск - 2025 г

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Современные представления о влиянии алкоголя на течение беременности и состояние плода.....	11
1.2 Методы лабораторной диагностики употребления алкоголя в пренатальном периоде.....	16
1.3 Процессы свободнорадикального окисления при употреблении спиртосодержащих напитков.....	20
1.4 Окислительный и карбонильный стрессы во время беременности.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	33
2.1 Дизайн исследования.....	33
2.2 Характеристика исследуемых групп.....	34
2.3 Методы исследования.....	38
2.3.1 Анкетирование.....	38
2.3.2 Инструментальные методы.....	38
2.3.3 Лабораторные методы исследования.....	39
2.3.4 Методы статистической обработки данных.....	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	43
3.1 Сравнительный клинико-лабораторный анализ употребления алкоголя женщинами в первом триместре беременности.....	43
3.2 Особенности изменений параметров окислительной модификации биосубстратов у женщин с разным уровнем фосфатидилэтанола в первом триместре беременности.....	47
3.3 Особенности изменений параметров системы антиоксидантной защиты у женщин с разным уровнем фосфатидилэтанола в первом триместре беременности.....	51
3.4 Наиболее информативные параметры окислительного и карбонильного	

стрессов у беременных, употребляющих алкоголь в первом триместре беременности	63
3.5 Особенности течения беременности, состояние плода и исходы родов при разном уровне фосфатидилэтанола у беременных в первом триместре...	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	81
ВЫВОДЫ.....	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93

Введение

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Здоровье будущей матери, в особенности репродуктивное благополучие, определяет физическое и психическое состояние детей – здоровье будущего поколения. На сегодняшний день употребление алкоголя выходит за рамки катастрофичного не только среди мужчин, но и женщин, в том числе беременных (Subramoney S. et al., 2018). Отмечается крайне пагубное влияние алкоголя на состояние организма ребенка, формирование негативных последствий, в том числе фетального алкогольного синдрома (Кузнецова О.С., Чернышев А.В., 2014; Poroova S. et al., 2020). Крайне негативно алкоголь влияет на плод на начальном сроке гестации, именно в это время интенсивно формируются многие внутренние органы, закладывается нервная трубка. Так как выделительная и ферментативная система на начальном сроке беременности работает несовершенно, то вследствие сильной интоксикации возможна внутриутробная гибель плода (Марьян А.Ю. и соавт., 2023; Шушпанова Т.В. и соавт., 2023).

Для диагностики употребления алкоголя проводится анкетирование (Балашова Т.Н. и др., 2012), однако информация, полученная таким путем, подвержена субъективизму, в связи с чем, для получения объективной картины необходимо использование биомаркеров, одним из которых является фосфатидилэтанол. На сегодняшний день установлено, что PEth:16:0/18:1 является информативным маркером для выявления факта употребления спиртосодержащих напитков (Hahn J. et al., 2021).

Исследования по изучению патогенетических механизмов развития осложнений беременности показали важную роль в этом окислительного стресса (Колесникова Л.И., 1993; Флоренсов В.В., 2004; Болотова Ц.Ц., 2005; Ишутина Н.А., Андриевская И.А., 2020). Употребление беременными даже малых доз алкоголя (по данным анкетирования) приводит к дисбалансу в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» не только у женщин,

но и у новорожденных. Отмечаются изменения в эритроцитах, гепатоцитах, кардиомиоцитах и ряде важнейших систем организма, которые наиболее существенны для беременной женщины (Марьян А.Ю., 2016).

Повышение уровня активных форм кислорода повреждает не только липиды, но также белки и нуклеиновые кислоты. В настоящее время нет данных, касающихся повреждений различных биосубстратов у беременных в зависимости от уровня лабораторно подтвержденных доз принимаемого алкоголя в первом триместре беременности и влияние этого на течение гестационного процесса и формирование разнообразных пороков развития плода.

Цель исследования

установить особенности процессов свободнорадикального гомеостаза, течения гестационного процесса и оценить состояние плода при разном уровне фосфатидилэтанола у беременных в первом триместре для разработки методов лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение негативного воздействия алкоголя.

Задачи исследования

1. Выявить информативность гомологов фосфатидилэтанола как маркеров употребления алкоголя у женщин в первом триместре беременности в сравнении с результатами анкетирования.
2. Определить наиболее информативные параметры окислительного и карбонильного стрессов у женщин с разным уровнем фосфатидилэтанола в первом триместре беременности и их корреляционные взаимосвязи.
3. Оценить особенности течения беременности, состояние плода и исходы родов у женщин при разном уровне потребления этанола (по концентрации фосфатидилэтанола) в первом триместре беременности.
4. Разработать принципы лечебно-профилактических мероприятий, направленные на снижение негативного воздействия алкоголя на течение беременности и состояние плода.

Научная новизна

Получены новые данные об информативности гомологов фосфатидилэтанола (PEth:16:0/16:0, PEth:18:1/18:1, PEth:16:0/18:1) и результатов анкетирования, свидетельствующие о возможности использования в качестве сигнального соединения для оценки факта и количества употребленного алкоголя только PEth:16:0/18:1 и неэффективности метода опроса.

Приоритетными являются новые данные о том, что употребление алкоголя в первом триместре беременности независимо от дозы сопровождается высоким уровнем промежуточных продуктов липопероксидации, альфа-токоферола и ретинола при снижении содержания глутатион S-трансферазы P (GSTP). При уровне PEth:16:0/18:1 от 8 до 45 нг/мл отмечается повышенная активность супероксиддисмутазы (СОД) при сниженном содержании конечных продуктов окисления белков (АОРР) и 8-ОН-дезоксигуанозина (8-ОНdG), в то время как содержание PEth:16:0/18:1 выше 45 нг/мл сопровождается повышением содержания глутатионпероксидазы (GPx). По результатам ROC-анализа установлены дискриминационные возможности и выявлены точки отсечения для данных параметров, позволяющие отнести беременных к группам с разным уровнем у них в плазме крови PEth:16:0/18:1 в первом триместре.

Впервые на основании корреляционного анализа установлены взаимосвязи прямой направленности между концентрацией PEth:16:0/18:1 с уровнем кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), ретинола, альфа-токоферола, GPx у беременной, а также функциональные взаимосвязи отрицательного характера с уровнем GSTP у беременной, окружностью головы и копчико-теменным размером плода в первой половине беременности, пульсационным индексом левой маточной артерии и индексом амниотической жидкости во второй половине беременности.

Впервые установлено, что функциональные взаимосвязи между ростовыми показателями новорожденного, а также баллами по шкале Апгар и

параметрами свободнорадикального гомеостаза беременной в первом триместре имеют особенности в зависимости от уровня P_{Eth}:16:0/18:1.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты диссертационной работы дополняют существующие представления об окислительной модификации липидов, белков, ДНК у женщин, употребляющих алкоголь в первом триместре беременности.

Получены новые сведения о наиболее информативных показателях продуктов свободнорадикального окисления, а также системы АОЗ, которые могут быть использованы в качестве дополнительного диагностического критерия для оценки факта употребления алкоголя беременными и служить основой для разработки подходов к патогенетической коррекции и профилактике алкоголь-зависимых нарушений матери и ребенка.

Материалы диссертационной работы внедрены в учебные процессы кафедр нормальной физиологии, патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО «ИГМУ» МЗ РФ, кафедры физиологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «ИГУ», а также включены в работу Центра инновационной медицины ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Исследовательская работа проводилась в соответствии с тематическими планами НИР ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ в рамках фундаментального научного исследования №121022500180-6 «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах», поискового научного исследования «Улучшение качества жизни, здоровья и долголетия: фундаментально-прикладные аспекты» №123051600012-7.

Методология и методы исследования

Исследование осуществлялось в три этапа с участием 309 беременных женщин в возрасте от 18 до 40 лет; проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, ред. 2013 г.) и одобрено

Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». Письменное информированное согласие было получено от всех участников. Все женщины прошли клинико-анамнестическое обследование, которое включало: сбор анамнеза, общеклиническое обследование, анкетирование. Распределение женщин по группам проводилось на основании уровня в плазме крови PEth:16:0/18:1 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Для изучения параметров свободнорадикального гомеостаза были использованы иммуноферментные, спектрофотометрические, флуориметрические методы анализа. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью методов описательной статистики, одномерного анализа с использованием параметрических и непараметрических методов, корреляционного анализа Спирмана и ROC-анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Анкетирование не является эффективным методом для установления факта употребления алкоголя во время беременности. Гомолог фосфатидилэтанола PEth:16:0/18:1 является наиболее приемлемым маркером, подтверждающим приём спиртосодержащих напитков и его уровень.

2. Интенсивность окислительной модификации биосубстратов зависит от концентрации PEth:16:0/18:1 с более высокими уровнями кетодиенов и сопряженных триенов у беременных, употребляющих алкоголь независимо от дозы, а также более низкими уровнями продуктов окисления белков и ДНК при употреблении менее одной дозы спиртосодержащих напитков.

3. Употребление беременными алкоголя оказывает влияние на систему антиоксидантной защиты: концентрация PEth:16:0/18:1 положительно коррелирует с содержанием ретинола, альфа-токоферола, активностью глутатионпероксидазы и имеет отрицательную взаимосвязь с активностью глутатион S-трансферазы, при этом активность супероксиддисмутазы повышается только при употреблении малых доз алкоголя.

4. Значимыми являются функциональные взаимосвязи между УЗИ-признаками (копчико-теменной размер и окружность головы плода в первой половине беременности, пульсационный индекс левой маточной артерии, индекс амниотической жидкости в третьем триместре) и концентрацией P_{Eth}:16:0/18:1, а также показателями состояния новорожденного и параметрами свободнорадикального гомеостаза в первом триместре беременности.

Степень достоверности

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объёмом выполненных исследований с использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов. В оценке результатов исследований использована интегрированная система для комплексного статистического анализа STATISTICA 6.1 Stat-Soft Inc., США (правообладатель лицензии – ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ). При статистическом анализе данных различия сравниваемых показателей считали значимыми при $p < 0,05$.

Апробация результатов

Результаты диссертационной работы обсуждены и представлены на научных заседаниях Учёного совета ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. Основные результаты работы представлены на: 44-й международной ежегодной конференции RSA (Research Society Alcoholism) (Сан-Антонио, США, June 19-23, 2021); ежегодной встрече и выставке Ассоциации общественного здравоохранения (Денвер, Колорадо, США, 2021); XXIII Всемирный конгресс гинекологии и акушерства FIFA, 21–28 октября 2021 г., P0060 (виртуальный) международный Конгресс XXIII Figo (Международная федерация акушеров и гинекологов); Международная онлайн-конференция «Встреча европейских исследователей, организованная Альянсом EUFASD», 21 октября 2021г, США; IV Научно-практической конференции с международным участием «Байкальские семинары по репродуктивной медицине» (Иркутск, 2023 г.), VIII Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донбасс, 2024 г.), XXXI Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы

биомедицины – 2025» (Санкт-Петербург, 2025), Научно-практической конференции с международным участием «От молекулы к системной организации физиологических функций» (Курск, 2025), IX Научно-практической конференции молодых ученых Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (Иркутск, 2025).

Личное участие автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении исходных данных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе, оформлении текста диссертационной работы.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 14 печатных работ, из которых 11 статей в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ, в том числе в отечественных и зарубежных рецензируемых журналах индексируемых в базах Russian Science Citation Index, Web of Science и Scopus, а также 2 свидетельства о регистрации баз данных.

Объем и структура диссертации

Диссертационная рукопись изложена на 117 страницах машинописного текста и включает в себя 22 рисунка и 19 таблиц; состоит из введения, глав "обзор литературы", "материалы и методы", "результаты и обсуждение", заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список цитированной литературы включает 210 источника, из которых 89 на русском языке и 121 – на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о влиянии алкоголя на течение беременности и состояние плода

Избыточное употребление алкогольных напитков, независимо от их крепости, рассматривается как значимая социальная проблема в Российской Федерации, оказывающая негативное влияние на демографическую ситуацию (Subramoney S. et al., 2018; Garrison L. et al., 2019). Этиловый спирт провоцирует развитие множества заболеваний, усугубляет состояние психического здоровья и особенно опасен для женщин фертильного возраста, поскольку негативно сказывается на процессе вынашивания и развитии плода (Колпаков Я.В. и др., 2017; Ноуме Н.Е. et al., 2016; Uban K.A. et al., 2020). Результаты опросов, проведённых среди женщин детородного возраста в России и за рубежом, свидетельствуют о том, что большинство из них употребляли алкогольные напитки как до наступления беременности, так и во время неё, полагая, что незначительные дозы не представляют опасности для будущего ребёнка (Subramoney S. et al., 2022; Poth L.D. et al., 2022; Gautam P. et al., 2015).

На ранних сроках беременности, особенно в первом триместре, из-за незрелости ферментативной системы плода, в частности — отсутствия достаточного уровня алкогольдегидрогеназы, этанол может сохраняться в его кровотоке продолжительное время (Flak A.L. et al., 2014). Особенно опасным считается воздействие алкоголя в течение первых четырёх недель эмбрионального развития, когда токсическое влияние спирта может спровоцировать тяжёлые врождённые пороки, включая несовместимые с жизнью (Easey K.E. et al., 2019). На более поздних стадиях внутриутробного развития этанол также оказывает вредное воздействие, способствуя формированию аномалий, задержке внутриутробного роста, незрелости органов и гипотрофии (Ichikawa K. et al., 2018).

Сотрудники Бристольского университета провели метаанализ 23 научных исследований, посвящённых влиянию потребления алкоголя во время беременности на её исход. Основное внимание в этих работах уделялось тесной корреляции между употреблением этанола и развитием осложнений, таких как самопроизвольные выкидыши, внутриутробная гибель, развитие гестационного диабета, гипертонические состояния, а также рождение детей с низкой массой тела (Loubaba M. et al., 2020).

Согласно результатам исследований Н.В. Протопоповой, Л.И. Колесниковой и их коллег, употребление алкоголя при вынашивании ребёнка существенно увеличивает вероятность неблагоприятных последствий. Так, преждевременные роды фиксировались в 34,5% случаев, невынашивание беременности — в 29,05%, токсикоз — в 26%, асфиксия новорождённых — в 12,5%, внутриутробная смерть — в 12%, патологическое течение родов — в 10,5%, а родовые травмы — в 8% (Протопопова Н.В. и др., 2013). Среди этих последствий особенно выделяется высокий процент самопроизвольных аборт. Однако мнение специалистов о воздействии алкоголя, употребляемого до зачатия, на риск невынашивания расходится. Например, одно масштабное исследование, в котором участвовали 18 тысяч женщин, не выявило связи между приёмом алкоголя и выкидышами у женщин без подобного анамнеза. В то же время другое исследование продемонстрировало, что при потреблении более двух стандартных порций алкоголя в день риск невынашивания возрастал (Mather M. et al., 2015; Burgess S. et al., 2014; Miyake Y. et al., 2014). Особенно выражено негативное влияние алкоголя отмечается у женщин, проходящих процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО): употребление алкоголя за неделю до процедуры увеличивало риск неудачи в четыре раза, а при приёме алкоголя за месяц до ЭКО — в три раза (Воронина И.Д. и др., 2016).

В исследовании, опубликованном британскими учёными, был подробно рассмотрен вред алкоголя для беременных женщин и будущих детей. В частности, специалисты зафиксировали увеличение риска рождения младенцев с дефицитом

массы тела на 8%. Также было установлено, что употребление всего двух стандартных доз алкоголя в неделю может повысить вероятность преждевременных родов примерно на 10% (Loubaba M., Hannah B.E., Jelena S. et al., 2017).

Алкоголь, поступающий в организм матери, с лёгкостью проникает через плацентарный барьер и гематоэнцефалический фильтр, накапливается в околоплодных водах и продолжительное время циркулирует в крови и тканях плода (Suttie M. et al., 2012; Kolesnikova L.I. et al., 2017; Darenskaya M.A. et al., 2018). Его токсическое воздействие реализуется через множество механизмов: подавляется синтез белка и нарушается процесс клеточного деления, что может спровоцировать генные мутации; тормозится миграция клеток, в частности нейронов, что нарушает формирование структур центральной нервной системы. Кроме того, у плода наблюдаются гипоксия, ишемия, снижение утилизации глюкозы и кислорода мозгом, угнетение биоэлектрической активности и дыхательной функции. Алкоголь также негативно влияет на процессы нейрогенеза, в частности — через антагонизм к рецепторам NMDA, что может привести к гибели клеток и аномалиям в развитии различных органов и систем (Kolesnikova L.I. et al., 2012).

Биохимические исследования, проведённые на потомстве самок крыс с алкогольной зависимостью, выявили серьёзные сбои в процессах энергетического обмена в мозге новорождённых. У этих животных зафиксированы признаки митохондриальной дисфункции: значительно снижена активность ферментов митохондриальной креатинфосфокиназы и малатдегидрогеназы, а также подавлена АТФазная активность. Эти изменения указывают на нарушение ключевых функций митохондрий, включая генерацию и транспорт энергии, что критически важно для развития нервной ткани (Kolesnikova L.I. et al., 2012).

Первое научное описание патологий у детей, рождённых от женщин, употреблявших алкоголь в период беременности, было представлено во Франции в 1967 году. Позднее, в 1973 году, введен в научный оборот термин «фетальный

алкогольный синдром» (ФАС), обозначающий совокупность нарушений, возникающих в результате воздействия этанола на развивающийся плод (Bariselli S., Lovinger D.M., 2021; Gil-Mohapel J. et al., 2011). ФАСН (фетальный алкогольный спектр нарушений) — более широкий термин, включающий различные степени врождённых дефектов, вызванных пренатальной алкогольной экспозицией. Эти нарушения сопровождаются задержкой психомоторного и умственного развития, расстройствами нервной системы, а также трудностями в обучении, коммуникации и адаптации в социуме. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), фетальный алкогольный синдром отнесён к XVII классу патологий: врождённые аномалии, пороки развития и хромосомные дефекты, обусловленные вредными воздействиями во внутриутробном периоде (Cook J.L. et al., 2016).

Токсическое влияние этанола определяется не только количеством потребляемого алкоголя, но и продолжительностью его употребления. При этом, объем этанола измеряется в дозах, которые выражаются в граммах этанола и различаются по странам. Например, в Австралии и Франции – 10 г; в Мексике – 13 г; в Великобритании – 8 г; в Аргентине и Чили – 14 г; в России – 10 г (что соответствует 250 мл пива, 100 мл вина (12%), 30 мл крепкого алкоголя (40%). Некоторые исследователи считают, что критической дозой этилового спирта, способной вызвать ФАС у новорожденных, может быть 30 г в сутки. Однако большинство ученых сходятся во мнении, что не существует даже минимально безопасного уровня потребления алкоголя во время беременности (Marianian A.Yu., Molchanova E.V., 2020; Burina E.A. et al., 2018).

При установлении диагноза фетального алкогольного синдрома (ФАС) врачи ориентируются на ряд характерных черт, в первую очередь — три ключевых лицевых аномалии: сглаженный носогубный желобок, узкая щель глаз и слабо выраженная верхняя губа. Среди дополнительных признаков часто встречаются вытянутое, асимметричное лицо, низкий лоб, эпикантус (внутренние складки век), глубоко посаженные уши, плоский затылок, малый нос с седловидной формой,

небные расщелины и аномальное положение зубов. Также нередко фиксируется косоглазие (Marianian AY. et al., 2013; Subramoney S. et al., 2018). Объем головного мозга у таких детей, как и его отдельные структуры — включая таламус и базальные ганглии — может быть заметно уменьшен по сравнению с нормой (May P.A. et al., 2000). Среди нейropsychологических нарушений у пациентов с ФАС и ФАСН отмечаются задержки речевого развития, дефицит внимания и ослабленная память (Cook JL. et al., 2016). Показано, что при взрослении структура коры головного мозга может сохранять общее количество нейронов, однако меняются их морфологические характеристики и расположение (CDC. Fetal alcohol syndrome – United States, 1979-1992). При этом в гиппокампе наблюдаются стойкие сбои нейрогенеза, снижается объем зубчатой извилины, нарушаются процессы пролиферации и миграции как нейрональных, так и глиальных клеток, что особенно сказывается на функционировании лимбической системы (Mattson S.N. et al., 2011). В мозжечке уменьшается количество клеток Пуркинью — ключевых нейронов, участвующих в координации движений. Одним из частых аномалий у детей с ФАС является частичное или полное отсутствие мозолистого тела — главного соединительного моста между полушариями мозга. Даже при его наличии, могут выявляться изменения формы и уменьшение толщины (Mattson J.T. et al., 2020).

У новорождённых с признаками фетального алкогольного синдрома в первые дни жизни в большинстве случаев (80–88%) выявляются нарушения в функционировании центральной нервной системы. Это может проявляться в виде мышечной гипо- или гипертонусности, нарушенной зрительно-моторной координации, повышенной возбудимости, выраженной двигательным беспокойством, тремором, проблемами со сном и беспричинным плачем. Нередко диагностируется гидроцефалия (Moore E.M. et al., 2021; Dicke G.B., Erofeeva L.V., 2012). Физическое развитие таких детей существенно отстаёт от возрастных норм: уже к первому году жизни задержка может достигать 40%. В дальнейшем они сталкиваются с целым рядом трудностей — от медицинских до поведенческих и

социальных: возникают сложности с обучением, концентрацией внимания, коммуникативными навыками и адаптацией в обществе.

Кроме поражения ЦНС, у детей с ФАС нередко диагностируются врождённые аномалии внутренних органов — сердца, почек, печени, а также костно-мышечной системы. Часто встречаются отклонения слуха и зрения, сниженная активность иммунной системы (Dicke G.B., Erofeeva L.V., 2012). Следует подчеркнуть, что не у всех младенцев, подвергшихся пренатальному влиянию алкоголя, формируется полный синдром ФАС. Однако у значительной части из них фиксируются отдельные признаки или менее выраженные формы нарушений.

Представленные данные наглядно демонстрируют, что употребление алкоголя женщинами в период беременности — это крайне острая и актуальная проблема как в медицинском, так и в социальном аспекте. Прекращение приёма алкоголя женщинами репродуктивного возраста — наиболее эффективная мера профилактики развития фетального алкогольного синдрома и связанных с ним спектров нарушений (Finlay-Jones A. et al., 2020). В условиях растущей обеспокоенности данным вопросом необходимы углублённые исследования механизмов тератогенного действия этанола, а также разработка действенных стратегий профилактики и раннего вмешательства.

1.2 Методы лабораторной диагностики употребления алкоголя в пренатальном периоде

Для постановки диагноза и выбора оптимальной стратегии важно точно знать объем и частоту употребления алкоголя человеком. С этой целью проводится анкетирование пациентов с использованием таких опросников, как AUDIT, ТОКО, TWEAK, которые помогают выявить группы риска среди лиц с алкогольной зависимостью, учитывая субъективную оценку самого пациента. Однако данные, получаемые таким способом, могут быть искажены из-за склонности человека к

преднамеренному искажению информации. Для более объективной оценки применяют биомаркеры, которые позволяют точнее определить потребление алкоголя (Петухов А.Е. и др., 2017). При этом выделяют прямые и непрямые биомаркеры, которые отличаются механизмами повышения их уровня, что влияет на аналитическую специфичность. Кроме того, на показатели влияют количество и продолжительность употребления алкоголя, а также период полувыведения из организма (Хапкина А.В. и др., 2019). При хроническом злоупотреблении алкоголем могут изменяться и некоторые биохимические показатели крови — уровень мочевой кислоты, активность ферментов, содержание триглицеридов.

Такие ферменты как гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), а также карбогидрат-дефицитный трансферрин (CDT) являются непрямыми биомаркерами. Повышение их уровня указывает на поражение печени, однако необходимо учитывать, что активность АСТ может увеличиваться при мышечных заболеваниях, физической нагрузке или при приеме некоторых препаратов. Точность АСТ и АЛТ при выявлении алкогольного поражения печени ниже, чем у ГГТ, поэтому они не считаются самостоятельными индикаторами хронического злоупотребления алкоголем (Мягкова М.А. и др., 2015).

Чувствительность теста на ГГТ при хроническом употреблении алкоголя варьирует от 37% до 95%, что делает его широко применяемым для выявления алкогольного поражения печени. Полувыведение фермента составляет около 3 недель, а концентрация нормализуется через 4-5 недель после прекращения употребления алкоголя. Главный недостаток ГГТ — низкая специфичность, так как уровень фермента может повышаться при заболеваниях поджелудочной железы, диабете 2 типа, ожирении, гипертонии, хронических болезнях печени и почек (Алиева А.М. и др., 2022).

Несмотря на простоту определения, непрямые биомаркеры не обладают высокой диагностической специфичностью. В связи с этим всё больше применяется карбогидрат-дефицитный трансферрин (CDT) — изоформы белка

трансферрина, отличающийся высокой чувствительностью и специфичностью. Его уровень повышается при употреблении от 60-80 г чистого этанола ежедневно в течение 1-2 недель и возвращается к норме через 2-3 недели после прекращения алкоголя. CDT считается наиболее точным маркером хронического алкоголизма и используется для профилактики и реабилитации. Трансферрин, синтезируемый в печени, состоит из трех структурных доменов с переменными N-гликановыми цепями. При хроническом злоупотреблении алкоголем нарушается гликозилирование, что ведет к увеличению низкосиалированных изоформ — собственно CDT (Алиева А.М. и др., 2022).

К прямым биомаркерам относятся метаболиты этанола — этилглюкуронид и фосфатидилэтанол (PEth). Этилглюкуронид образуется через 2 часа после употребления алкоголя путем конъюгации этанола с глюкуроновой кислотой, и может обнаруживаться в моче до 90 часов после приема алкоголя. Чувствительность и специфичность этилглюкуронида превышают 90%, однако он не подходит для диагностики хронического употребления (Петухов А.Е. и др., 2017).

Фосфатидилэтанол (PEth) — один из наиболее изученных прямых биомаркеров. В норме фермент фосфолипаза D превращает фосфатидилхолин в фосфатидную кислоту, но в присутствии этанола происходит образование PEth — группы изоформ, различающихся по остаткам жирных кислот. Количественное определение суммарного уровня PEth является наиболее перспективным методом лабораторной диагностики алкогольной зависимости (Walther L. et al., 2015). PEth представляет собой абнормальный глицерофосфолипид, образующийся в различных тканях в присутствии этанола из фосфолипида клеточной мембраны фосфатидилхолина под действием фосфолипазы D (Хапкина А.В. и др., 2019). Из 48 известных гомологов ФЭ наиболее частыми являются PEth 16:0/18:1 (38%) и PEth 16:0/18:2 (24%). PEth накапливается в мембранах эритроцитов, где отсутствует система его разрушения, что позволяет использовать его как маркер хронического употребления алкоголя (Siming W. et al., 2017; Andresen-

Streichert H. et al., 2018; Aboutara N. et al., 2021; Liu Z. et al., 2023). В настоящее время нет четких порогов для разграничения воздержания, умеренного и чрезмерного потребления на основе PEth. В исследовании 300 добровольцев концентрации PEth 16:0/18:1 ниже 10 нг/мл соответствовали воздержанию и легкому употреблению (до 10 г чистого алкоголя в день). Более высокие концентрации PEth ассоциировались с чрезмерным употреблением спитросодержащих напитков (Schröck A. et al., 2017; Casati S. et al., 2019; Hakim F. et al., 2019).

PEth не зависит от гематологических показателей, что делает его надежным маркером как разового, так и хронического употребления алкоголя. Он может обнаруживаться в крови до 28 дней после приема алкоголя благодаря длительному периоду полувыведения. Теоретически можно предположить 100% специфичность показателя, так как его образование напрямую зависит от содержания этанола в крови (Nguyen V.L., Fitzpatrick M., 2019). PEth активно используется для мониторинга ремиссии алкоголизма, выявления рецидивов и отнесения лиц к группам риска, особенно среди беременных женщин, которые склонны занижать сведения об употреблении алкоголя. Этот маркер позволяет выявлять алкоголь и в крови матери, и в крови новорожденного. В исследовании Kwak HS и соавторов, несмотря на заявление 188 беременных женщин о полном воздержании от алкоголя, у 4,8% уровень PEth выявил употребление (Kwak H.S. et al., 2014). Несмотря на высокую специфичность, применение PEth ограничено из-за отсутствия общепринятых порогов, недостатка данных по чувствительности и специфичности разных изоформ, а также отсутствия стандартизации (Lisa F. et al., 2022).

Таким образом, PEth превосходит другие биохимические маркеры по точности выявления хронического злоупотребления алкоголем, в отличие от непрямых ферментных маркеров (Andresen-Streichert H. et al., 2018). Его концентрация не зависит от пола, возраста и сопутствующих заболеваний. Основным ограничением в клинической практике является сложность методики

его определения. В настоящее время разработано несколько методов количественного анализа PEth, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией, позволяющую определять как суммарное содержание, так и отдельные гомологи в низких концентрациях.

1.3 Процессы свободнорадикального окисления при употреблении спиртосодержащих продуктов

Процессы свободнорадикального окисления (CPO) протекают в организме постоянно и с небольшой физиологической интенсивностью. Как следует из названия, запускают данный тип процессов свободные радикалы, образующиеся непрерывно в биологических реакциях, лежащих в основе процессов жизнедеятельности. При определенных условиях количество свободных радикалов в организме может увеличиваться, в результате чего возрастает интенсивность процессов CPO, ведущая к развитию свободнорадикальных патологий, в основе которых лежит окислительный стресс (ОС), а также другие виды метаболических стрессов, такие как карбонильный, галогенирующий, нитрозативный (Ланкин В.З. и др., 2018; Даренская М.А. и др., 2021). В свою очередь, ОС является неспецифическим механизмом повреждения различных типов макромолекул (липидов, белков, углеводов, нуклеиновых кислот) независимо от вида патологии, так как принимает участие в патогенезе большинства заболеваний (Колесникова Л.И. и др., 2017; Лысенко В.И., 2020; Hassan H.A. et al., 2024).

Для предотвращения последствий вызванных высокой реакционной способностью свободных радикалов в процессе эволюции сформировалась система антиоксидантной защиты (АОЗ), функционирование которой осуществляется на всех этапах окислительной цепи и заключается в инактивации свободных радикалов, ингибировании цепных реакций окисления и утилизации продуктов этих реакций. Система АОЗ состоит из неферментативных

антиоксидантов, включающих глутатион (GSH), витамины E, A, некоторые белки сыворотки крови и др., и собственно антиоксидантных ферментов (СОД, GPx, каталазы). От активности работы данной системы зависит исход интенсификации процессов СРО. При достаточном содержании антиоксидантов и активной работе антиоксидантных ферментов, избыток свободных радикалов своевременно инактивируется, а продукты реакций подвергаются дальнейшему преобразованию до инертных соединений, в результате чего процессы СРО подавляются до физиологического уровня. При негативном варианте развития событий на фоне преобладания окислительных реакций происходит истощение антиоксидантных ресурсов с последующим формированием свободнорадикальной патологии (Parthasarathy R. et al., 2015; Hassan H.A. et al., 2024).

Состояние свободнорадикального гомеостаза зависит от множества факторов, среди которых значительный интерес представляет употребление этилового спирта в составе алкогольной продукции. Этанол активирует несколько путей, в ходе которых происходит генерация активных форм кислорода (АФК), формируя благоприятные условия для развития свободнорадикальной патологии. Основной из них это сам метаболизм этанола, который осуществляется специализированной ферментативной системой, включающей алкогольдегидрогеназу (АДГ), цитохром Р450, семейство 2, подсемейство E, член 1 (СУР2Е1), каталазу и альдегиддегидрогеназу (АльдГ). Попадая в организм, большая часть этанола (75-90%) окисляется под действием АДГ, находящейся преимущественно в цитозоле. В меньшей степени принимает участие этанол-индуцируемая изоформа цитохрома СУР2Е1 и пероксисомальная каталаза. Объединяет эти реакции то, что все представленные ферменты расщепляют этанол до ацетальдегида, наиболее известного токсического продукта распада алкоголя, с генерацией различных АФК. Далее под действием АльДГ ацетальдегид преобразуется до уксусной кислоты (Moraes L. et al., 2023). Стоит отметить, что при высокой концентрации ацетальдегида, опосредованной хроническим употреблением алкоголя, преобразование альдегида до уксусной

кислоты протекает с участием ФАД-зависимой альдегидоксидазы, что приводит к дополнительному образованию свободных радикалов, соответственно усиливает ОС (Hyun J. et al., 2021). Кроме того, ацетальдегид активирует клетки Купфера (резидентные макрофаги печени), с последующим «респираторным взрывом» и высвобождением большого количества АФК (Panchenko L.F. et al., 2013; Barcia J.M. et al., 2015).

Помимо прямого действия этанола и его метаболита ацетальдегида в литературе описаны и специфические этанол-опосредованные пути, приводящие к формированию свободнорадикальной патологии. Так, установлено, что этанол и ацетальдегид нарушают работу дыхательной цепи митохондрий, а именно снижают скорость митохондриального дыхания на I и III комплексах электрон-транспортной цепи, что приводит к увеличению выработки АФК (Quintanilla M.E., 1992; Hoek J.V. et al., 2002).

Также доказано, что при биотрансформации этанола, за счёт накопления в организме ацетальдегида, ксантандегидрогеназа конвертируется в АФК-продуцирующую форму фермента – ксантинооксидазу, что усиливает сродство фермента к кислороду, в результате чего образуется супероксидный анион радикал и перекись водорода (Прокопьева В.Д., 2023).

Инициация процессов СРО может происходить и с участием металлов переменной валентности, таких как железо и медь. Проанализировав гомеостаз железа у людей, потребляющих алкоголь, были выявлены достоверные уровни увеличения всасывания железа в кишечнике (за счёт повышения уровня переносчика двухвалентных металлов-1 и ферропортина в двенадцатиперстной кишке), сывороточного ферритина и снижение уровня гепсидина. При этом содержание гемоглобина, железа и трансферрина может быть больше, меньше или аналогично содержанию групп контроля (Harrison-Findik D.D., 2007; Sylwik B. et al., 2008; Ferrao K. et al., 2022; Ali N. et al., 2023). В условиях избытка железа происходит дополнительная генерация свободных радикалов, индуцированная реакциями Фентона и Габера-Вейса (Шилов В.В. и др., 2023).

В исследованиях, посвященных изучению концентрации меди при употреблении алкоголя, встречаются противоречивые данные, свидетельствующие о снижении, увеличении или отсутствие разницы её концентраций. Предполагается, что уровень меди у больных алкоголизмом зависит от сопутствующей соматической патологии (Valko M. et al., 2016; Shibazaki S. et al., 2017; Grochowski C. et al., 2019).

Отмечено, что употребление спиртосодержащих продуктов может оказывать влияние и на другие микроэлементы, в том числе входящие в состав антиоксидантных ферментов, что может быть причиной изменения их содержания и активности. Например, в организме человека содержится две формы СОД – цитозольная, содержащая медь и цинк (Cu,Zn-СОД) и митохондриальная, включающая марганец (Mn-СОД). Если вопрос об уровне меди при употреблении алкоголя остается открытым, то в отношении содержания цинка данные согласованы и свидетельствуют о снижении уровня его всасывания в кишечнике (Butts M. et al., 2023), установленном алкогольном дефиците цинка в лёгких, печени, кишечнике, мозге, сыворотке, плазме и эритроцитах (Skalny A.V. et al., 2018; Vaj J. et al., 2020). Учитывая то, что цинк действует как стабилизатор биологических мембран, дефицит данного микроэлемента при употреблении алкоголя может служить триггером активации реакций липопероксидации, вносящих основной вклад в развитие свободнорадикальной патологии.

Исследования уровня марганца сообщают о повышенном его содержании при алкогольной болезни печени и у пациентов с циррозом печени, одновременно страдающих асцитом, но значительно более низком уровне микроэлемента в костной ткани у людей страдающих алкогольной болезнью. Среди возможных причин повышения уровня марганца авторы выделяют нарушение его секреции с желчью при холестатическом заболевании печени (Grochowski C. et al., 2019).

В тоже время общая активность СОД в плазме крови повышалась во время алкогольной интоксикации и в состоянии алкогольной абстиненции (Parthasarathy R.. et al., 2015; Прокопьева В.Д. и др., 2017; Asatiani N. et al., 2025). Однако, в

работе Huang M.C. и соавторов показано, что на ранней стадии синдрома отмены алкоголя активность СОД в сыворотке крови остается сниженной в течение 2-х недель (Huang M.C. et al., 2009). Эти данные могут свидетельствовать об активной работе фермента, что приводит к его истощению на раннем этапе алкогольной интоксикации и последующему компенсаторному повышению, характеризуя выраженную чувствительность показателя СОД при злоупотреблении спиртным, что также подтверждается экспериментально (Kado A. et al., 2024).

Достаточное содержание селена необходимо для функционирования ГП. Несмотря на то, что уровень всасывания селена, как и других биоэлементов, увеличен (Butts M. et al., 2023), у пациентов с алкогольной зависимостью наблюдается его снижение в сыворотке, которое коррелирует в первую очередь со снижением активности ГПЗ в сыворотке крови, а также со снижением активности ГП1 и экспрессии ГП1 и ГП4 в печени (Baj J. et al., 2020; Asatiani N. et al., 2025). Железо, метаболизм которого описан выше, - является кофактором фермента каталазы. Хотя этому ферменту и отводят незначительную роль в утилизации алкоголя и его продуктов, у каталазы есть неоспоримое преимущество: кроме элиминации спирта в реакции происходит превращение перекиси водорода в 2 молекулы воды. Таким образом, это единственный путь утилизации этанола, который препятствует увеличению концентрации АФК в клетке (Шилов В.В. и др., 2023). Анализ литературы по состоянию активности каталазы у людей употребляющих алкоголь показал следующие результаты: на ранней стадии синдрома отмены алкоголя активность каталазы равна контролю (Huang M.C. et al., 2009), в состоянии абстиненции может быть повышено (Прокопьева В.Д. и др., 2017) или понижено (Parthasarathy R. et al., 2015; Asatiani N. et al., 2025), в состоянии постабстинентного синдрома повышено (Бохан Н.А., 2010; Прокопьева В.Д., 2023). Повышение активности каталазы крови у больных в период абстиненции можно объяснить снижением стабильности эритроцитов, повышением проницаемости их мембран и усилением выхода каталазы в плазму крови (Бохан Н.А. и др., 2018).

Показано, что при употреблении алкоголя изменяется и уровень неферментативных антиоксидантов, в том числе нарушается усвоение водо- и жирорастворимых витаминов (Butts M. et al., 2023). Основным депо витаминов в организме человека является печень. Показано, что уровень ретинола, эфиров ретинола, ретиноевой кислоты и α -токоферола в печени снижен (Clugston R.D., 2012; Шейбак В.М., 2020). Вероятнее всего это связано с повышенной экспрессией специфических гидроксилаз ретиноевой кислоты CYP26A1 и CYP26B1, катаболизирующих ретиноиды, (Ferdouse A. et al., 2022) и стимуляцией активности токоферол- ω -гидроксилазы, катализирующей катаболизм токоферола (Russo A. et al., 2017).

Также у больных алкоголизмом установлено снижение уровня GSH в плазме крови и лизате эритроцитов (Прокопьева В.Д. и др., 2017; Ефременко Е.С. и др., 2019). Возможной причиной может быть его способность к связыванию и эффективному выведению ацетальдегида. В связи с этим добавки GSH рекомендуют для устранения похмельного синдрома (Hyun J. et al., 2021; Song G. et al., 2024).

Интересным представляется то, что небольшие концентрации эндогенного этанола, образующегося в процессе биохимических реакций, необходимы организму для поддержания жидкокристаллического состояния липидного слоя мембран, участия в регуляции синтеза холестерина, энергетического обмена клеток, метаболизма нейромедиаторов (серотонина, дофамина, норадреналина) и синтеза эндорфинов (Соловьева В.А., 2014). В тоже время экзогенный этанол, поступающий в дозах намного превышающих его эндогенное содержание, изменяет структуру мембран, делая их более проницательными для молекул кислорода, что облегчает доступ АФК к двойным связям полиненасыщенных жирных кислот в составе мембран, тем самым активируя процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) (Metro D. et al., 2022; Шилов В.В. и др., 2023). Исследование продуктов ПОЛ у людей, злоупотребляющих алкоголем, показали достоверно высокие уровни липидных гидропероксидов (LOOH), диеновых

конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в сыворотке и плазме крови (Мязин Р.Г., 2019; Yang M. et al., 2022; Metro D. et al., 2022; Moraes L. et al., 2023), а также двух последних в печени (Панченко Л.Ф. и др., 2013.), что свидетельствует о развитии не только местного (локализованного в печени), но и системного ОС.

Многие продукты липопероксидации имеют природу карбонильных соединений, поэтому активация процессов ПОЛ является одним из пусковых механизмов развития карбонильного стресса. Помимо продуктов окисления липидов, значительный вклад в развитие карбонильного стресса вносят карбонильные продукты, образуемые в результате окисления белков (Бричагина А.С. и др., 2022). В эксперименте на крысах было установлено значительное повышение окислительной модификации белков (ОМБ) у животных получавших дозы этанола (Сатаева Т.П. и др., 2009). Это подтверждается и в работах изучающих окислительное повреждение белков у людей больных алкоголизмом. В них выявлено повышение уровня гликированных белков крови, усиление их окислительной модификации и образование необратимых битирозиновых «сшивок», являющихся модификацией тирозиновых остатков. Также отмечено, что выраженность процессов ОМБ имеет взаимосвязь с тяжестью проявлений абстинентного синдрома и более выражена у лиц женского пола (Патышева Е.В. и др., 2009; Мингазов А.Х. и др., 2013; Ефременко Е.С. и др., 2020). В работе Перфильева П.Р. и коллег, авторы разделили продукты окисления аминокислот на ранние и поздние маркеры ОМБ в зависимости от принадлежности окисленных производных к группе альдегидов или кетонов, тем самым определив преобладание ранней окислительной деструкции белков при алкогольном делирии (Перфильев П.Р. и др., 2014).

Самым значительным молекулярным повреждением, ассоциированным с употреблением алкоголя, является модификация нуклеиновых кислот. При употреблении алкоголя существует два механизма ведущих к повреждению ДНК – модификация нуклеиновых кислот свободными радикалами и образование их аддуктов с ацетальдегидом. В первом случае маркером окислительного

повреждения ДНК является 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) – окисленное основание гуанина, обладающее самым неустойчивым окислительным потенциалом, уровень которого повышается в моче и плазме крови при употреблении алкоголя (Watanabe S. et al., 2019; Прокопьева В.Д. и др., 2019; Семёнова Н.В. и др., 2021). Во втором случае ацетальдегид напрямую взаимодействует с ДНК, вызывая точечные мутации, хромосомные повреждения и образует множество соответствующих аддуктов (Guidolin V. et al., 2021).

1.4 Окислительный и карбонильный стрессы во время беременности

Во время беременности в организме женщин происходит множество метаболических изменений, основная цель которых - создание новой жизни. В пределах нормально текущей беременности, метаболическая нагрузка хоть и становится выше, но, тем не менее, умеренна и не приводит к негативным последствиям ни со стороны матери, ни со стороны плода (Фабрикант А.Д. и др., 2023). Нарушение тонких сетей регуляции и значительный рост метаболической нагрузки часто приобретает патофизиологический характер, делает женщин более восприимчивыми к различного рода изменениям метаболизма и может сопровождаться осложнениями беременности. В связи с этим важно иметь представление о динамике изменений метаболических процессов, где особая роль в развитии патологий беременности принадлежит процессам, формирующим свободнорадикальный гомеостаз (Зуморина Э.М. и др., 2021; Бик-Мухаметова Я.И. и др., 2022).

В период беременности образуется уникальная функциональная система мать-плацента-плод, где каждое звено имеет определенные особенности функционирования, ассоциированные с состоянием свободнорадикального гомеостаза и меняющиеся в зависимости от стадии эмбриогенеза и потребностей плода. По этическим соображениям, а также в связи с доступностью получения биоматериала (венозная кровь) наибольшее число исследований процессов СРО-

АОЗ при беременности посвящено первому звену – матери (Тетелютина Ф.К. и др., 2021; Жолондзиовская О.Э. и др., 2022; Супрун С.В. и др., 2023).

В настоящее время показано, что в организме беременных женщин, по сравнению с небеременными, на протяжении всего периода гестации образуется избыточная продукция свободных радикалов – супероксидного аниона (O_2^-), пероксида водорода (H_2O_2), пероксинитрита ($ONOO^-$), активных форм галогенов (АФГ). К концу беременности генерация свободнорадикальных молекул становится интенсивнее и увеличивается более чем в 2 раза (Олемпиева Е.В., 2009; Красный А.М. и др., 2016). Тандем активных форм кислорода, азота и галогенов образуют фундамент для развития окислительного, нитрозативного и галогенирующего стрессов, лежащих в основе развития преэклампсии, гестационной гипертензии, гестоза и ряда других осложнений беременности (Прокопенко В.М., 2007; Myatt L., 2010; Gaikwad K.V. et al., 2017).

Интенсивность молекулярных повреждений, вызванная чрезмерным образованием свободных радикалов, можно оценить по накоплению окисленных продуктов. Так, установлено, что при физиологическом течении беременности активно окисляются липидные субстраты, на что указывает повышение уровня гидроперекисей липидов (Колесникова Л.И. и др., 2012), а также повышенный уровень МДА в сыворотке крови беременных женщин (Leal C.A. et al., 2011). При этом уровень МДА, наряду со свободными радикалами, повышается с увеличением срока гестации и к концу III триместра имеет самый высокий показатель (Yuksel S., 2015; Скрипниченко Ю.П. и др., 2017). Аналогично, увеличивается и содержание оксида азота, необходимого для участия в адаптации сосудов во время беременности (Owusu Darkwa E. et al., 2018).

Вместе с этим, у беременных женщин наблюдаются последствия интенсивного окисления белков, о чем свидетельствует повышенное образование карбонильных групп белков и высокий уровень окисленных белков (АОРР) в сыворотке крови, особенно выраженные в I и II триместрах (Fialová L. et al., 2006; Mihi D. et al., 2012; de Oliveira Restini L.A. et al., 2018). Некоторые авторы

связывают накопление АОРР с осложнениями беременности матери и плода (Piwowar A., 2014). Однако встречаются работы, в которых значимых изменений в карбонилировании белка выявлено не было (Leal C.A. et al., 2011).

При изучении системы АОЗ у беременных в большинстве работ отмечено, что при физиологически протекающей беременности увеличивается общая антиоксидантная активность крови (de Oliveira Restini L.A. et al., 2018) за счёт увеличения содержания в ней глутатиона, повышения активности СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, миелопероксидазы и снижения уровня аскорбиновой кислоты (Олемпиева Е.В., 2009; Leal C.A. et al., 2011; Колесникова Л.И. и др., 2012). Но встречаются и единичные работы, в которых значимых отличий в уровне антиоксидантов выявлено не было (Красный А.М. и др., 2016). Такие результаты могли получиться из-за небольшого количества женщин в исследуемых группах, а также по причине состава групп только из беременных женщин, находящихся в 3 триместре. В тоже время низкий уровень антиоксидантов на ранних сроках беременности достоверно связан с последующим развитием осложнений в данном периоде (Ramiro-Cortijo D. et al., 2016).

Интерес представляет недавно опубликованный обзор, в котором авторы проанализировали изменения свободнорадикального гомеостаза в период гестации и на основании работ, находящихся в открытом доступе, определили маркеры ОС при нормально протекающей беременности. В результате процессов липопероксидации достоверно повышается уровень изопростанов - первичных продуктов ПОЛ, а также МДА и соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой – конечных продуктов липопероксидации. Накопление МДА и активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП) указывает на развитие не только окислительного, но и карбонильного стрессов, так как являются карбонильными продуктами липопероксидации. Также наблюдается повышение числа окисленных гуанозиновых оснований - 8-OHdG, что говорит о повреждении ДНК в условиях формирования свободнорадикальной патологии. При этом выявлено увеличение

общей АОА и в частности активности СОД, что рассматривается как компенсаторно-приспособительный механизм. Таким образом, можно сделать вывод, что в организме женщин в период неосложненной беременности происходит умеренное увеличение окислительной нагрузки и адаптивный ответ системы АОЗ (Ibrahim A. et al., 2024).

Для успешного развития эмбриона и его адаптации к изменяющимся условиям в материнском организме, из зародышевых оболочек плода образуется временный орган – плацента, которая выполняет дыхательную, выделительную, трофическую, инкреторную и защитную функции, в том числе поддерживает оптимальный редокс-статус в диаде плацента-плод (Красный А.М. и др., 2016). Примечательно то, что плацента содержит большое количество митохондрий, необходимых для перфузии крови в ней и удовлетворения высоких метаболических потребностей растущего плода. В связи с чем плацента является источником свободных радикалов и, по-видимому, ей принадлежит основная роль в изменении редокс-статуса матери (Ванько Л.В. и др., 2010; Lu J. et al., 2018). В свою очередь, клетки эмбриона и плаценты очень чувствительны к повышению прооксидантов и в решающие периоды развития имеют разную потребность в кислороде, которая строго регулируется (Grzeszczak K. et al., 2023).

На начальных этапах плацентации, а затем и эмбриогенеза, необходима низкокислородная среда, в связи с чем, в период I триместра плацента находится в условиях гипоксии, что поддерживает её пролиферативный фенотип. Гипоксия в этом периоде обусловлена прорастанием трофобласта в просвет артерий с последующей их закупоркой, из-за чего кровообращение матери, в организме которой циркулирует множество свободных радикалов, не влияет на внутреннюю среду плаценты (Куликов И.А. и др., 2023). В условиях гипоксии происходит необходимая регуляция экспрессии генов эмбриона и его развитие до стадии бластоцисты, осуществляется метаболизм глюкозы, пролиферация клеток и ангиогенез, в том числе выработка индуцируемых гипоксией факторов (HIF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и плацентарного фактора роста (PGF)

(Grzeszczak K. et al., 2023). Для дальнейшего развития эмбриона, в конце I триместра отмечается пик развития ОС, необходимого для повреждения трофобласта и прогрессирующей дегенерации ворсин с последующим образованием плодных оболочек, ремоделированием плаценты и регуляции её эндокринной функции (Арутюнян А.В. и др., 2008).

С началом II триместра устанавливается общая цепь кровообращения мать-плацента-плод, с формированием единого свободнорадикального гомеостаза. С этого периода и до конца беременности содержания продуктов СРО в плаценте и амниотической жидкости имеет ту же тенденцию к изменениям, что и в крови матери. Также в плаценте изменяется содержание глутатиона, которое во II и III триместрах повышается более чем наполовину, а в амниотической жидкости возрастает в 2 раза (Колесникова Л.И. и др., 2012).

Сильная корреляция между окислительным статусом и состоянием матери и новорожденного, показывает, что высокий материнский уровень СРО соответствует еще более высокому уровню СРО у новорожденного. Несмотря на то, что плацента имеет собственные механизмы защиты от ОС, заключающиеся в динамической зональной и стадийно-зависимой экспрессии антиоксидантных генов (Jones M.L. et al., 2010; Панина О.Б., 2022), младенцы, в силу незрелости антирадикальных систем, имеют ограниченную защиту от ОС, поэтому тяжелее переносят подобные нарушения метаболизма (Marseglia L. et al., 2014; Вьюшина А.В., 2021). Также интересно то, что больше подвержены негативным изменениям плаценты принадлежащие плодам мужского пола (Gallou-Kabani C. et al., 2010; Chen P-Y. et al., 2013).

Таким образом, стремительно нарастающая окислительная нагрузка может приводить к нарушению функций плаценты и влиять на рост плода различными способами, включая модуляцию ключевых переносчиков питательных веществ, таких как Slc2a1 или Slc38a1, и гибель клеток. При значительном нарушении свободнорадикального баланса у плода может развиваться ишемия головного мозга,

гипоксия, ретинопатия, врождённые дефекты, макросомия и задержка внутриутробного развития (Lu J. et al., 2018; Grzeszczak K. et al., 2023).

Материалы данной главы изложены в обзорных статьях: Современный взгляд на тератогенное влияние алкоголя при беременности. Возможные меры профилактики / А.Ю. Марьян, А.Н. Калькова // *Акушерство, гинекология и репродукция*. - 2022. – Т. 16., №1. -С. 48-57; Отдаленные последствия влияния алкоголя на плод / А.Ю. Марьян, А.О. Анисимова, А.Н. Калькова, М.А. Рашидова, Л.В. Рычкова, А.Э. Мурадян // *Акушерство и гинекология*. -2023.- №6. –С. 16-22; Перспективы использования лабораторных биомаркеров в диагностике употребления алкоголя в пренатальном периоде / А.Ю. Марьян, А.Н. Карачева, М.А. Рашидова, В.И. Бахтаиров, А.Б. Ильина // *Доктор.Ру*. -2024.- Т23., №2. – С. 38-43.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая диссертационная работа выполнялась в период с 2021 по 2025 год в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск) (директор – д.м.н., член-корр. РАН, Л.В. Рычкова) на базе лаборатории социально значимых проблем в репродуктологии, лаборатории патофизиологии, лаборатории персонализированной медицины. Исследование проводилось в рамках фундаментального научного исследования №121022500180-6 «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах», поискового научного исследования «Улучшение качества жизни, здоровья и долголетия: фундаментально-прикладные аспекты» №123051600012-7 (руководитель тем – д.м.н., профессор, академик РАН Колесникова Л.И.). Проведение исследования было одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (выписка № 2 от 04.03.2021 г.) и соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, последний пересмотр – Форталеза, Бразилия, Октябрь 2013). Каждой женщиной было подписано информированное согласие на участие в проводимом исследовании.

2.1. Дизайн исследования

Исследование проходило в 3 этапа. На 1-ом этапе приняли участие 309 женщин, наблюдавшиеся в ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница» №8 (г. Иркутск). Были определены следующие критерии включения: возраст от 18-40 лет; подписанное информированное согласие; наблюдение в медицинском учреждении. На данном этапе было проведено клиничко-анамнестическое обследование. На 2-ом этапе исследования были отобраны женщины в первом триместре беременности, которым было проведено лабораторное определение

уровня гомологов фосфатидилэтанола, позволившее разбить исследуемую выборку на группы в зависимости от концентрации PEth:16:0/18:1: 1 группа - ≤ 8 нг/мл (непьющие), 2 группа - от 8 до 45 (пьющие менее 1 дозы), 3 группа – от 45 до 127 нг/мл (пьющие более 1 дозы), 4 группа - ≥ 127 нг/мл (пьющие более 1 дозы) (Bakhireva L. et al., 2014). На данном этапе была проведена сравнительная оценка и корреляционный анализ гомологов фосфатидилэтанола PEth:16:0/16:0; PEth:18:1/18:1 с PEth:16:0/18:1. На 3-ем этапе из подгрупп были исключены беременные с ВИЧ-инфекцией; вирусными гепатитами; сахарным диабетом; обострением хронических заболеваний; острой респираторной вирусной инфекцией; COVID-19; программой экстракорпорального оплодотворения; инфекциями, передаваемыми половым путем; артериальной гипертензией. Таким образом, были сформированы группа контроля, группа пьющих менее 1 дозы алкоголя, группа пьющих более 1 дозы алкоголя. Этим женщинам было проведено лабораторное исследование по определению параметров окислительного и карбонильного стрессов (рис. 1).

2.2 Характеристика исследуемых групп

После отбора испытуемых по критериям исключения на заключительном этапе исследования приняли участие 167 беременных женщин. Показатели возраста, ИМТ, параметров общего и биохимического анализа крови, коагулограммы представлены в таблице 1. Выявлено, что у женщин, употребляющих алкоголь независимо от дозы уровень эритроцитов в общем анализе крови выше, чем в контрольной группе. А также у этих женщин отмечаются высокие показатели степени отклонения размера эритроцитов от нормального и ширина распределения тромбоцитов по объему, в отличие от первой группы. Далее степень измерения размеров эритроцитов в 3 группе выше, чем в 1 и 2 группах. Тромбоцит повышен у женщин, употребляющих более одной дозы

алкоголя.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

критерии включения:

-возраст 18-40 лет;

-подписанное

информированное согласие;

-наблюдение в медицинском учреждении



Рисунок 1 - Дизайн исследования.

Таблица 1 - Характеристика исследуемых групп.

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	M ± σ		
Возраст, годы	28,39±6,09	28,65±5,44	28,32±5,82
ИМТ, кг/м ²	23,65±4,36	24,95±5,34	23,68±4,34
HGB (гемоглобин)	126,39 ± 9,00	128,53 ± 10,31	126,00 ± 14,50
WBC (лейкоциты)	8,05 ± 2,07	8,18 ± 1,90	8,15 ± 2,09
RBC (эритроциты)	4,24 ± 0,34	4,44 ± 0,38*	4,42 ± 0,41*
HCT,% (гематокрит)	36,32 ± 3,29	37,61 ± 4,84	36,92 ± 4,59
MCV (средний объем эритроцита)	86,21 ± 8,79	83,98 ± 8,31	83,55 ± 8,25
MCH сод (среднее содержание гемоглобина в одном эритроците)	29,70 ± 2,79	34,91 ± 44,85	28,38 ± 3,11
MCH кон (средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците)	347,84 ± 22,41	352,21 ± 45,29	341,90 ± 21,82
PLT (тромбоциты)	251,81 ± 54,19	254,93 ± 52,66	261,99 ± 55,68
RDW-SD (степень измерения размеров эритроцитов)	36,13 ± 8,21	38,49 ± 6,25	40,22 ± 5,11*
RDW-CV,% (степень отклонения размера эритроцитов от нормального)	14,17 ± 2,21	17,19 ± 4,00*	17,11 ± 3,09*
PDW-CV % (ширина распределения тромбоцитов по объему)	20,53 ± 9,92	38,87 ± 12,56*	36,77 ± 12,29*
MPV (средний объем тромбоцитов)	7,04 ± 2,08	6,64 ± 2,01	7,47 ± 1,91
P-LCR % (соотношение крупных тромбоцитов к общему количеству)	24,63 ± 8,75	25,19 ± 6,70	27,44 ± 8,82
PCT % (тромбокрит)	0,16 ± 0,14	0,15 ± 0,04	0,18 ± 0,06^
NEUT % (нейтрофилы)	63,26 ± 8,29	63,33 ± 7,84	65,61 ± 6,57
LYMPH % (лимфоциты)	27,89 ± 7,45	27,80 ± 6,75	25,74 ± 5,16
MONO % (моноциты)	6,25 ± 2,61	6,82 ± 4,27	6,29 ± 2,17
EO % (эозинофилы)	1,57 ± 1,40	1,73 ± 1,30	1,58 ± 1,18
BASO % (базофилы)	0,81 ± 0,38	0,87 ± 0,44	0,84 ± 0,43

СОЭ (скорость оседания эритроцитов)	11,19 ± 7,29	11,10 ± 9,97	12,40 ± 8,61
Глюкоза	4,73±0,51	4,64±0,58	4,64±0,48
Билирубин общий	9,90±3,50	10,24±5,47	9,90±6,11
Общий холестерин	4,17±0,79	4,38±0,87	4,45±0,73
Аспаргатаминотрансфераза	16,43±3,71	17,28±6,20	18,51±5,91*
Аланинаминотрансфераза	14,68±7,99	18,06±11,41*	18,30±12,37*
Общий белок	70,77±4,52	67,74±5,41*	68,31±7,04*
Креатинин	66,44±9,75	70,49±10,98*	65,80±10,32
Скорость клубочковой фильтрации	105,61±15,07	101,50±17,18	108,03±16,50
Протромбиновый индекс	98,18±14,26	90,63±10,78*	92,51±14,86*
Фибриноген	3,09±0,55	3,02±0,78	3,01±0,78
Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время	26,95±3,19	30,95±4,83*	32,57±5,79*

* - $p(T) < 0,05$ по сравнению с контролем; ^ - $p(T) < 0,05$ при сравнении 2-ой и 3-ей групп

Что касается биохимических показателей крови, то происходит повышение АЛТ у женщин, принимающих алкоголь независимо от дозы, в отличие от АСТ, который повышен у женщин, употребляющих более 1 дозы алкоголя. Происходит повышение креатинина во 2 группе, общий белок снижен во 2 и 3 группах. Результаты коагулограммы указывают на наличие гипокоагуляции у женщин, употребляющих алкоголь независимо от дозы.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Анкетирование

Для выявления факта употребления алкоголя во время беременности были использованы опросники ТОСО (Т-АСЕ), ТОПАС (ТWEAK), АУДИТ (AUDIT) (Sampson P.D. et al., 1997; Chang G. et al., 1999; Балашова Т.Н., Волкова Е.Н., 2012; Дикке Г.Б., 2011).

2.3.2 Инструментальные методы исследования

Программа наблюдения за течением беременности и развитием плода включала заполнение гравидограммы. Также женщины были осмотрены терапевтом и неврологом. Для оценки внутриутробного состояния плода согласно общепринятому стандарту применяли ультразвуковое исследование с измерением маточно-плацентарного и плодового кровотока на аппарате VolusonE 8, «Phillips» 22; 11, работающих в реальном масштабе времени. Амниотический индекс определяли по Т.К. Moore, J.E. Gaule (1990), недельный прирост фетометрических показателей – во время беременности (Deffer H., Harrist J., 1992). Полученные фактические материалы в виде количественных и качественных клинических и параклинических признаков регистрировались в компьютерной базе данных.

2.3.3 Лабораторные методы исследования

Для проведения лабораторных исследований была использована венозная кровь, забор которой проводили с 8.00 до 9.00 ч. натощак в соответствии с общепринятыми требованиями в пробирки с ЭДТА-К3 для получения плазмы и лизата эритроцитов; активатором свертывания - для получения сыворотки. Образцы центрифугировали в течение 10 минут при 1500 об./мин., плазму и сыворотку крови собирали в пробирку Эппендорфа и замораживали. Эритроциты промывали три раза 0,9% NaCl и центрифугировали в течение 5 минут при 1500 g после каждой промывки. Затем эритроциты ресуспендировали в бидистиллированной воде в соотношении 1:2, инкубировали в течение 10 мин при температуре от 2 до 8 °С, а затем центрифугировали при 1500 g в течение 5 мин; строму удаляли, а конечный лизат объемом 100 мкл смешивали с 1,9 мл 0,9% NaCl и замораживали. Сыворотку использовали для оценки содержания субстратов с Дв.Св., ДК, КД и СТ, ТБК-АП, GSTP, GPx, 8-OHdG, ретинола, альфа-токоферола. Плазму использовали для оценки концентраций PEth:16:0/18:1, PEth:16:0/16:0; PEth:18:1/18:1, AOPP. Гемолизат использовали для определения уровней GSH, GSSG, СОД. Образцы хранили при температуре -40 °С до проведения анализов.

Фосфатидилэтанол

Для выявления факта и количества употребления алкоголя проводили количественное определение прямых биомаркеров алкоголя PEth:16:0/16:0, PEth:18:1/18:1, PEth:16:0/18:1. Хроматографическое разделение и детектирование проводили методом ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе Shimadzu Nexera X2 (LC-30AD) (Shimadzu, Kyoto, Japan), и tandemным масс-селективным детектором Shimadzu LCMS-8060 (Shimadzu, Kyoto, Japan) с гибридным источником ионизации DUIS. Для исследования были использованы следующие реактивы: стандартные образцы фосфатидилэтанола PEth:16:0/16:0 серия SKU-840514P; PEth:16:0/18:1 серия SKU-840512P и PEth:18:1/18:1 серия

SKU-840513P (Avanti Polar Lipids, Алабастер, Алабама, США). Ацетнитрил сорт «0» (Криохром, Россия), метанол (HPLC-grade, Scharlau, Сентменат, Испания), кислота муравьиная, 2-пропанол и аммония формиат были приобретены в Sigma-Aldrich (HPLC-grade, Штайнхайм, Германия). Вода высокого качества была получена в лаборатории при помощи системы очистки воды Simplicity (Sartorius, Göttingen, Germany). Исходные стандартные растворы PEth готовили растворением навесок в метаноле; рабочие стандартные растворы – разведением и смешиваем исходных стандартных растворов. Исходные стандартные растворы хранили при температуре -40°C , а рабочие стандартные растворы при $+4^{\circ}\text{C}$. Валидированный нижний предел количественного определения составил 1 нг/мл по всем анализам.

Параметры окисления биосубстратов

Содержание изолированных двойных связей (Дв.св.), продуктов ПОЛ (конъюгированные диены (ДК), кетодиены и конъюгированные триены (КД-СТ)) определяли по методу Волчегорского И.А., основанном на интенсивном поглощении конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов в области 220 (Дв.св), 232 (ДК) и 278 (КД-СТ) нм на спектрофотометре СФ-2000 (Новосибирск, Россия). Для расчета ДК использовался молярный коэффициент экстинкции: $K=2,2 \cdot 10^5 \text{ Моль}^{-1} \text{ См}^{-1}$. Содержание Дв.св, КД-СТ, ДК выражали в отн. ед. и в мкмоль/л (ДК) (Волчегорский И.А. и др., 1989).

Для определения уровня ТБК-АП использовали коммерческие наборы «Агат» (Россия). Измерения проводили на спектрофотометре СФ-2000 (Новосибирск, Россия) и выражали в мкмоль/л.

Концентрации 8-OHdG определяли иммуноферментным методом с помощью наборов «Cloud-Clone Corporation» (США) на микропланшетном ридере MultiSkan ELX808, BioTek (США) при $\lambda = 450 \text{ нм}$. Концентрацию 8-OHdG выражали в нг/мл.

Уровни АОРР определяли с помощью спектрофотометрического анализа реагентами «Immundiagnostik» (Германия) на микропланшетном ридере MultiSkan

ELX808, BioTek (США) при $\lambda = 340$ нм. Концентрации АОРР выражали в нмоль/л.

Параметры системы АОЗ

Уровни GSH и GSSG определяли методом Hisin P.J., Hilf R. (1976) с помощью спектрофлуорофотометра Fluorate 02-ABFF-T, Bioanalytics (Россия), при этом тесты проводились при $\lambda = 350$ нм (возбуждение) и $\lambda = 420$ нм (поглощение). Концентрации выражали в ммоль/л.

Активность GPx анализировали с использованием коммерческих наборов «Cloud-Clone Corporation» (США) на микропланшетном ридере MultiSkan ELX808, BioTek (США) при $\lambda = 450$ нм. Концентрацию GPx выражали в нг/мл.

Концентрации GSTP (нг/мл) определяли с помощью иммуноферментного анализа реагентами «Blue Gene» (КНР) на микропланшетном ридере MultiSkan ELX808, BioTek (США) при $\lambda = 450$ нм. Концентрацию GSTP выражали в нг/мл.

Определение активности СОД проводили по методике Misra (1972) при $\lambda = 320$ нм. Метод основан на способности СОД тормозить реакцию аутоокисления адреналина при $\text{pH} = 10,2$. Реакцию в пробах, содержащих гемолизат эритроцитов, начинали добавлением адреналина. За условную единицу активности фермента принимали такое количество СОД, которое требовалось для ингибирования скорости аутоокисления адреналина на 50%. Активность СОД выражали в усл.ед. (Misra H.P., 1972).

Определение α -токоферола и ретинола проводили флуориметрическим методом (Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С., 1984) на флюорате 02 АБФФ-Т (Россия). В качестве внешнего стандарта использовались: D,L, α -токоферол фирмы "Serva" и all-trans-retinol фирмы "Sigma" (США). При этом альфа-токоферол обладает интенсивной флюоресценцией с максимумом возбуждения при $\lambda = 294$ нм и испускания при $\lambda = 330$ нм; ретинол - при $\lambda = 335$ нм и $\lambda = 460$ нм. Содержание альфа-токоферола и ретинола выражали в мкмоль/л.

2.3.4 Методы статистической обработки данных

Предварительный расчет размера выборки не производился. Полученные данные обрабатывали в программе STATISTICA 6.1. Близость к нормальному закону распределения количественных признаков оценивалась визуально-графическим методом, а также критериями Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка.

Данные по возрасту и ИМТ представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение ($m \pm \sigma$), для лабораторных показателей - медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]).

Анализ межгрупповых различий для независимых выборок проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks) и медианного теста (Median test) с последующими апостериорными сравнениями с использованием критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-Test). Качественные признаки представлялись в виде абсолютных величин и частоты событий (процента наблюдений), их сравнение проводили с помощью критерия χ^2 (для двух независимых переменных). Диагностическая ценность и оптимальные пороговые уровни изучаемых параметров определялись на основе ROC-анализа с использованием пакета программ MedCalc. Корреляции оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена с определением коэффициента корреляции (r). Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Сравнительный клинико-лабораторный анализ употребления алкоголя женщинами в первом триместре беременности

Проведенными ранее исследованиями было показано, что концентрация PEth:16:0/18:1 8 нг/мл является точкой отсечения, по которой определяется факт употребления спиртосодержащих продуктов (Bakhireva L.N. et al., 2014). В настоящем исследовании был оценен диапазон концентрации двух других маркеров PEth:16:0/16:0 и PEth:18:1/18:1 в группах женщин, которые были сформированы на основании значений концентрации PEth:16:0/18:1 (Bakhireva L.N. et al., 2014). В группах женщин, сформированных в зависимости от употребления разных доз алкоголя, диапазоны концентраций маркеров PEth:16:0/16:0 и PEth:18:1/18:1 перекрываются (рис. 2). В ряде случаев оказалось, что максимальное значение концентрации анализируемых биомаркеров алкоголя в группах непьющих больше, чем в группах употребляющих алкоголь. Так, у непьющих женщин диапазон значений PEth:16:0/16:0 от 0,00 до 45,82 нг/мл, а в группе пьющих значительно более одной дозы он составил от 0,00 до 27,37 нг/мл. Таким образом, в указанных группах диапазоны концентраций характеризовались высокой вариабельностью, большим размахом в определяемых значениях, значительным количеством выбросов, что косвенно указывает на тот факт, что образование этих биомаркеров может происходить не только под воздействием алкоголя, но и иных эндогенных факторов.

Для того чтобы оценить степень взаимосвязи концентрации биомаркеров PEth:16:0/16:0, PEth:18:1/18:1 и PEth:16:0/18:1, в группах женщин употребляющих и не употребляющих алкоголь был проведен корреляционный анализ (табл. 2).

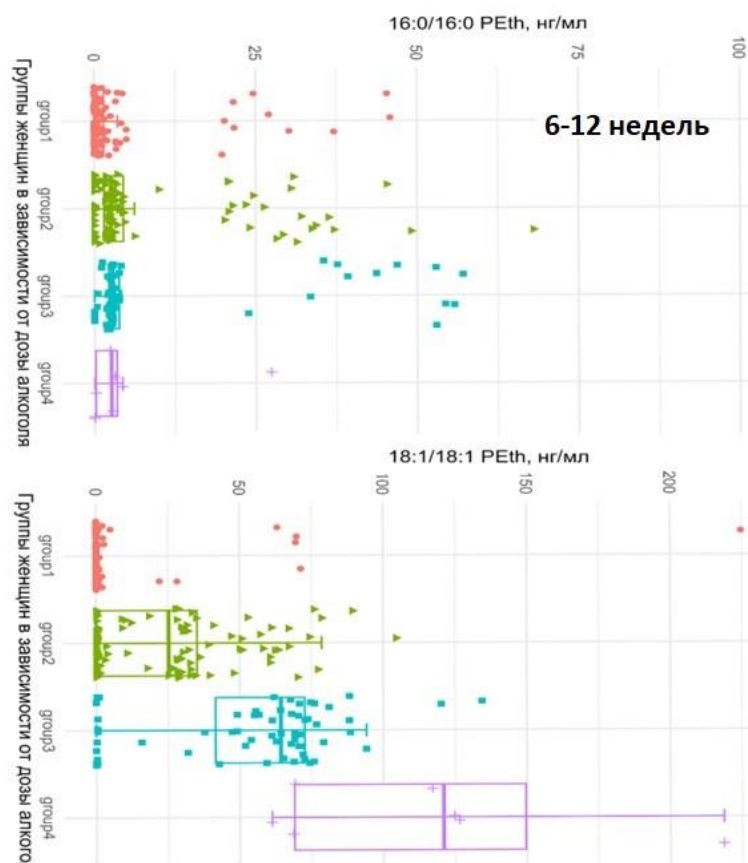


Рисунок 2 - Сравнительная оценка диапазона концентрации биомаркеров PEth:16:0/16:0, PEth:18:1/18:1 в плазме крови беременных женщин в зависимости от употребления разных доз алкоголя.

Таблица 2 - Коэффициент корреляции (r) при сравнении концентрации биомаркеров алкоголя в плазме крови в группах женщин употребляющих и не употребляющих алкоголь.

Переменные для корреляционного анализа	Группы женщин в зависимости от употребления алкоголя, сформированные в зависимости от концентрации 16:0/18:1PEth			
	1	2	3	4
	n=113	n=104	n=60	n=8
16:0/16:0PEth & 18:1/18:1PEth	-0,07	-0,37*	-0,80*	-0,42
16:0/16:0PEth & 16:0/18:1PEth	0,42*	-0,10	-0,53*	-0,09
18:1/18:1PEth & 16:0/18:1PEth	-0,05	0,34*	-0,78*	-0,16

Примечание: * - $p < 0,05$

Анализ таблицы 2 показывает, что между количественным содержанием маркеров PEth:16:0/16:0 и PEth:18:1/18:1 прослеживается отрицательная корреляционная связь. Сильная отрицательная связь между указанными маркерами наблюдается в группе женщин, употребляющих более 1 дозы алкоголя ($r = -0,80$). Умеренные отрицательные связи выявлены в группах женщин употребляющих менее одной дозы алкоголя ($r = -0,37$). Анализ взаимосвязи между маркерами PEth:16:0/16:0 и PEth:16:0/18:1 выявил наличие умеренной положительной связи в группе женщин, не употребляющих алкоголь ($r = 0,42$), и отрицательной связи в группе, употребляющих более 1 дозы алкоголя ($r = -0,53$). Кроме этого выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между маркерами PEth: 18:1/18:1 и PEth:16:0/18:1 в группе женщин, употребляющих более 1 дозы алкоголя ($r = -0,78$) и наличие умеренной корреляции положительного характера в группе употребляющих менее 1 дозы алкоголя ($r = 0,34$).

Таким образом, отсутствие чётко прослеживаемых, однонаправленных корреляционных связей в концентрациях изученных метаболитов и лабораторно подтверждённого факта приёма спиртосодержащих напитков (на основе концентратов PEth:16:0/18:1) не позволяет сделать однозначного вывода о возможности их использования в качестве сигнальных соединений для оценки факта и количества употребленного алкоголя.

Анализ лабораторно выявленной частоты употребления алкоголя в зависимости от дозы показал, что в первом триместре каждая пятая женщина употребляла более 1 дозы алкоголя (табл. 3). На следующем этапе был проведён сравнительный анализ частоты выявления лабораторно подтверждённого факта употребления алкоголя с данными, полученными при анкетировании. Частота лабораторно установленного факта употребления алкоголя женщинами в первом триместре значительно отличалась от данных анкетирования ($p < 0,001$). Так, при ответе на вопрос анкеты "В течение этого триместра текущей беременности Вы употребляли алкогольные напитки?" утвердительный ответ "Да" в I триместре

дали 13 женщин. Эти результаты подтверждают, что при анкетировании женщин для установления факта и количества принимаемых алкогольных напитков во время беременности выявляются заниженные данные по сравнению с лабораторным определением PEth:16:0/18:1.

Таблица 3 - Сопоставимость результатов анкетирования и лабораторного исследования выявления употребления алкоголя

Срок беременности	Концентрация PEth:16:0/18:1	Количество женщин		Факт употребления алкоголя беременными женщинами, %	
		n	%	лабораторно	анкетирование
6–12-я неделя	<8 нг/мл	113	39,65	60,35	6,88
	8–45 нг/мл	104	36,49		
	45–127 нг/мл	60	21,05	z = 11,589, p < 0,001	
	>127 нг/мл	8	2,81		

Также представляется интересным, что при ответе на вопрос анкеты "Вы когда-нибудь употребляли алкогольные напитки?" утвердительный ответ "Да" дали 60.62 % женщин, что сопоставимо с частотой лабораторно подтверждённого факта употребления алкоголя. Это свидетельствует о том, что по данным анкетирования женщины, употребляющие алкоголь до беременности, продолжают его употребление в первом триместре согласно лабораторным исследованиям, хотя и не подтверждают этого при анкетировании.

На 3-ем этапе исследования после исключения беременных из подгрупп согласно критериям исключения в третьей группе осталось 33 беременных женщины, а в четвертой группе, в которой уровень PEth:16:0/18:1 >127 нг/мл осталось три женщины. Принято решение объединить эти две группы, с диапазонами PEth:16:0/18:1 45–127 нг/мл и >127 нг/мл. Далее был определен уровень PEth:16:0/18:1 в этих группах. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Уровень PEth:16:0/18:1 в исследуемых группах женщин

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
PEth:16:0/18:1, нг/мл	0,40 (0; 3,02)	28,86 (18,78; 35,04)*	82,76 (55,2; 104,4) *,#	<0,001

Примечание. *- $p(U) < 0,05$ по сравнению с контролем (1-я группа); #, - $p(U) < 0,05$ между 2-й и 3-й группами.

Материалы данной подглавы изложены в статьях: Определение фосфатидилэтанола 16:0/18:1PEth как биомаркера употребления алкоголя беременными женщинами / Беляева Е.В., Карачева А.Н., Баирова Т.А., Семёнова Н.В. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2025. Т. 179. № 2. С. 214-217; Информативность гомологов фосфатидилэтанола как маркеров употребления алкоголя / Е.В. Беляева, А.Н. Карачева, Т.А. Баирова, Н.В. Семёнова и др. // Acta Biomedica Scientifica. -2025.- Т. 10, №2. – С. 48-56.

3.2 Особенности изменений параметров окислительной модификации биосубстратов у женщин с разным уровнем фосфатидилэтанола в первом триместре беременности

Результаты исследования содержания продуктов окисления липидов, белков и ДНК в исследуемых группах женщин отражены в Таблице 5.

Таблица 5 - Уровень продуктов ПОЛ в исследуемых группах женщин

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
Субстраты с	1,52	1,52	1,66
Дв.св., усл. ед.	(1,14; 2,07)	(0,90; 2,32)	(1; 2,2)
ДК, мкмоль/л	0,93 (0,60; 1,20)	0,98 (0,64; 1,49)	0,85 (0,64; 1,28)

КД и СТ, усл. ед.	0,26 (0,14; 0,46)	0,50 (0,24; 1,04)*	0,47 (0,22; 1,49)*
ТБК-АП, мкмоль/л	1,13 (0,92; 1,64)	1,18 (0,61; 1,64)	1,02 (0,82; 1,54)
АОРР, нмоль/л	26,57 (20,38; 33,78)	23,08 (18,07; 27,58)*	26,14 (21,99; 31,53) [#]
8-ОНдG, нг/мл	6,31 (5,83; 7,34)	4,49 (3,56; 6,03)*	6,83 (5,61; 7,63) [#]

Примечания: *, $p(U) < 0,05$ по сравнению с контролем (1-ая группа); [#], $p(U) < 0,05$ между 2-ой и 3-ей группами

Согласно полученным данным уровень КД и СТ во второй и третьей группах женщин достоверно выше, чем в контроле ($p=0,001$ и $p=0,003$ соответственно). При этом, в группе беременных, употребляющих менее одной дозы алкоголя, достоверно ниже содержание конечных продуктов окисления белков и окислительной модификации ДНК, как в сравнении с контролем ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно), так и группой с уровнем PEth:16:0/18:1 > 45 нг/мл ($p=0,014$ и $p<0,001$ соответственно). Более того, при анализе корреляционных связей между продуктами свободнорадикального окисления и уровнем PEth:16:0/18:1, данная связь выявлена только с КД и СТ (табл. 6, рис. 3).

Таблица 6 - Корреляционные связи между продуктами свободнорадикального окисления и уровнем PEth 16:0/18:1

Параметры	R	P
Субстраты с Дв. Св.	0,04	0,613
ДК	0,04	0,644
КД и СТ	0,26	0,001
ТБК-АП	-0,01	0,924
АОРР	0,03	0,779
8-ОНдG	0,08	0,413

Увеличение содержания промежуточных продуктов липопероксидации может указывать на интенсификацию распада ненасыщенных (ННЖК) и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). ННЖК необходимы для деления и роста клеток, ПНЖК принимают участие в образовании структурных липидов, а их разрушение приводит к изменению жирно-кислотного состава клеточных мембран (Орлова С.В. и др., 2022; Зайцева Л. В., 2010). Кроме того, соединения способствуют усвоению витаминов А, D и Е. ПНЖК нужны для синтеза эйкозаноидов, простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов, которые особенно важны для иммунологической защиты, в частности при беременности. Особенно

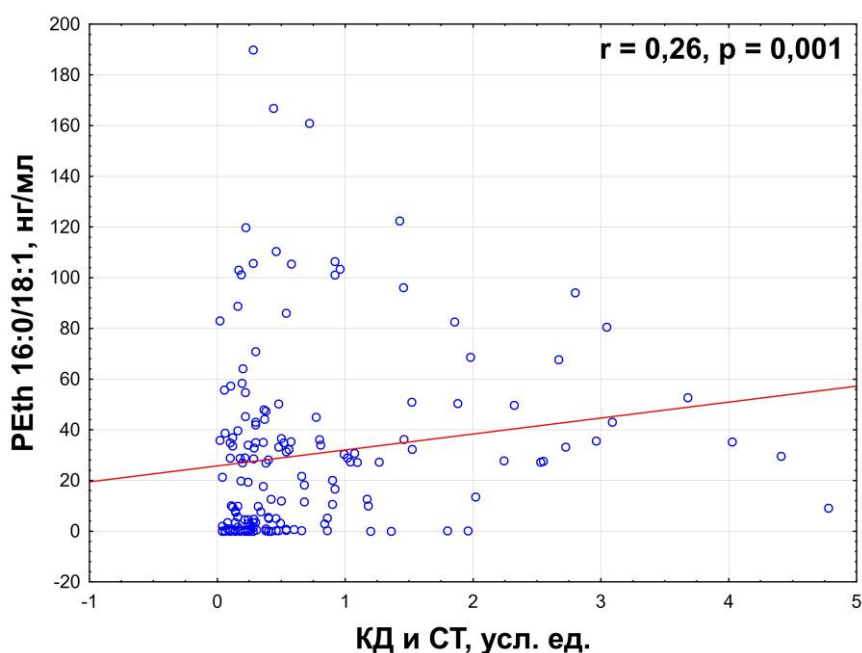


Рисунок 3 - Корреляционная взаимосвязь между PEth:16:0/18:1 и КД и СТ в общей выборке беременных.

ярко сказывается на организме будущей матери дефицит омега-3 ПНЖК, т.к. он способен изменять плацентарный ангиогенез и васкулогенез, влияя на развитие плода (Боровик Т.Э., Грибакин С.Г., Звонкова Н.Г., 2012).

Многие авторы подробно исследовали при беременности содержание и состав жирных кислот, структурно входящих в фосфолипиды печени. Установлено значительное снижение в микросомах содержания ненасыщенных и увеличение насыщенных жирных кислот. Данный процесс расценивается как компенсаторный

механизм. Жирные кислоты микросомных мембран возвращаются к прежнему уровню только спустя 2-3 недели после родов. Жирные кислоты выполняют значительный вклад в конформационное состояние мембран, а все изменения мембранной структуры могут быть связаны с модификацией ферментативной функции. Действие беременности предполагает такое изменение структуры и содержания ненасыщенных жирных кислот, которое ведет к снижению жидкостности мембран и может быть непосредственным механизмом подавления ферментативной активности эндоплазматического ретикула печени (Колесников С.И. и др., 1986).

Окислительный стресс во время гестации способствует высвобождению провоспалительных цитокинов, которые вместе с продуктами ПОЛ приводят к развитию осложнений беременности, токсически влияют на плод, вызывая полиорганные нарушения всевозможного характера (Шестопалов А.В. и др., 2009; Ишутина Н. А., Андриевская И.А., 2018; Андриевская И.А. и др., 2023). Противовоспалительный потенциал ПНЖК играет важную роль в профилактике преэклампсии. Препараты, которые содержат ω -3 ПНЖК, эйкозапентановую и докозагексановую кислоты, влияют на метаболизм арахидоновой кислоты. Их многостороннее положительное воздействие сказывается на гомеостазе сердечно-сосудистой системы, а также на липидный обмен и свободнорадикальное окисление (Мозговая Е. В., Рзаева Р.Н., 2016). Противовоспалительное, антиоксидантное, антиапоптотическое и антитромботическое действие ω -3 ПНЖК осуществляется только при условии необходимой концентрации в организме (Громова О.А. и др., 2018), поэтому уровень КД и СТ может являться в этом случае одним из значимых показателей риска развития осложнений беременности.

Материалы данной подглавы изложены в статье Содержание продуктов липопероксидации и активность супероксиддисмутазы в крови у женщин в зависимости от уровня фосфатидилэтанола в первом триместре беременности / Е.А. Новикова, Н.В. Семёнова, А.Н. Карачева, О.А. Никитина и др. // Acta Biomedica Scientifica. - 2024.- Т. 9., №6. – С. 130-137.

3.3 Особенности изменений параметров системы антиоксидантной защиты у женщин с разным уровнем фосфатидилэтанола в первом триместре беременности

Результаты исследования уровня параметров глутатионовой системы в исследуемых группах женщин отражены в таблице 7. Согласно полученным данным не выявлено межгрупповых различий в уровнях глутатиона и соотношений окисленной и восстановленной форм, однако концентрация GSTP во 2-й и 3-й группах женщин достоверно ниже, чем в контроле ($p=0,028$ и $p<0,001$ соответственно). При этом концентрация GSTP в третьей группе женщин ниже по сравнению со второй группой ($p<0,001$). Таким образом, чем больше концентрация прямого биомаркера этанола PEth:16:0/18:1, тем ниже уровень GSTP в крови женщин. Это подтверждает и отрицательная корреляционная взаимосвязь между данными показателями ($r = -0,48$, $p < 0,001$) (табл. 8, рис. 4).

Таблица 7 - Уровень глутатиона и ферментов глутатионовой системы в исследуемых группах женщин

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
GSH, ммоль/л	2,36 (2,10; 2,51)	2,35 (2,03; 2,54)	2,44 (2,24; 2,59)
GSSG, ммоль/л	1,94 (1,75; 2,09)	1,90 (1,66; 2,14)	1,89 (1,80; 2,12)
GSH/GSSG	1,22 (1,01; 1,37)	1,24 (0,91; 1,43)	1,22 (1,08; 1,38)
GSTP, нг/мл	11,09 (7,60; 11,43)	8,46 (7,87; 8,75)*	7,47 (7,30; 7,88)*.#
GPx, нг/мл	95,12 (79,67; 106,14)	78,85 (61,78; 108,02)	118,62 (101,98; 139,48)*.#

Примечание. *- $p(U) < 0,05$ по сравнению с контролем (1-я группа); #, - $p(U) < 0,05$ между 2-й и 3-й группами.

Таблица 8 - Корреляционные связи между параметрами глутатионовой системы и уровнем PEth 16:0/18:1

Параметры	r	P
GSH, ммоль/л	0,11	0,150
GSSG, ммоль/л	0,11	0,186
GSH/GSSG	-0,04	0,652
GSTP, нг/мл	-0,48	< 0,001
GPx, нг/мл	0,24	0,017

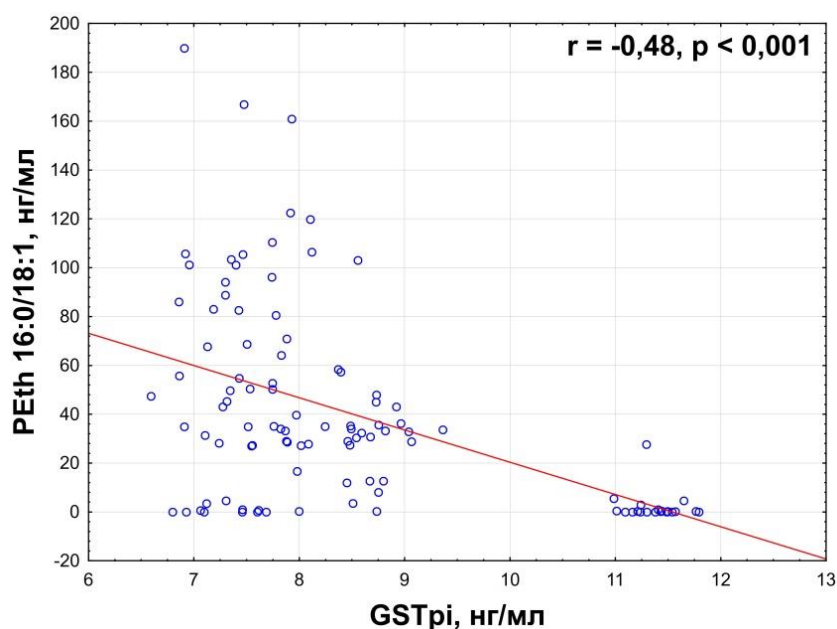


Рисунок 4 - Корреляционная взаимосвязь между PEth:16:0/18:1 и GSTP в общей выборке беременных.

В 3-й группе беременных женщин на фоне снижения концентрации GSTP, концентрация GPO значимо выше по сравнению как с контролем, так и со 2-й группой женщин ($p=0,001$ и $p<0,001$, соответственно).

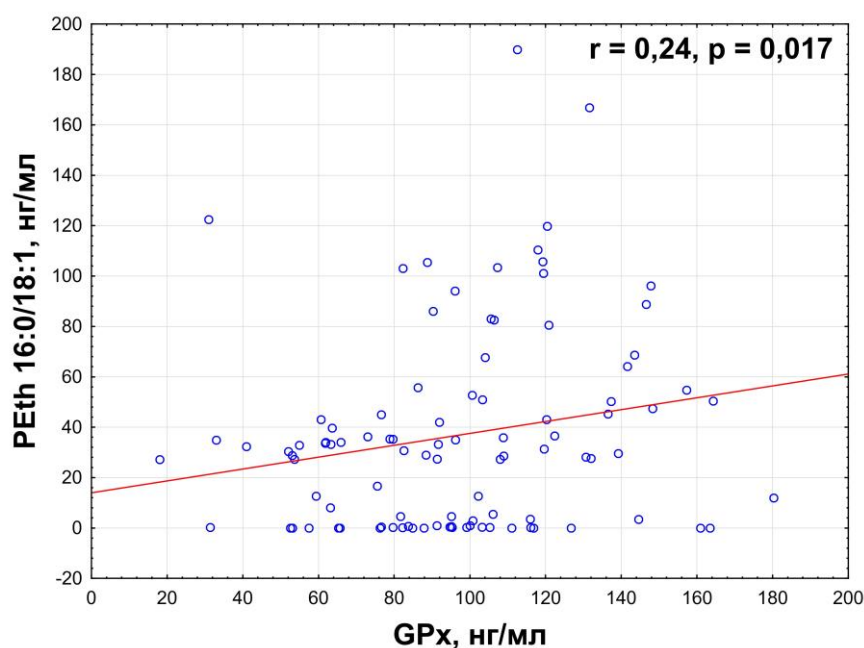


Рисунок 5 - Корреляционная взаимосвязь между PEth:16:0/18:1 и GPx в общей выборке беременных.

Трипептид глутатион принимает участие на всех этапах защиты организма, имея многогранное функциональное значение с превалирующим влиянием на свободнорадикальные процессы (Борисенок О.А. и др., 2019; Скребцова Н. В., 2024). Глутатион, как неферментный антиоксидант, максимальную деятельность проявляет кратковременно, в самом начале окислительного стресса. Для регуляции многих процессов в клетках важно постоянное соотношение окисленных и восстановленных SH-групп. Концентрация глутатиона в условиях пероксидации в большей степени зависит от изменения активности ферментов, регулирующих соотношение его форм (Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И., 2021; Semenova N.V. et al., 2024). Некоторыми исследованиями показано, что лекарственный препарат глутатион высокоэффективен в лечении алкогольной зависимости (Фецура И. В., 2023). Полученные данные в настоящем исследовании указывают на ферментативную нейтрализацию свободных радикалов у беременных, употребляющих алкоголь.

Третья линия ферментативной антипероксидной защиты предупреждает появление вторичных продуктов пероксидации (Жукова О. Ю., Диденко К.Н.,

2016). Определение фермента GSTP имеет важную диагностическую значимость, поскольку многие белки обладают глутатион-S-трансферазной активностью, локализуясь в различных тканях и внутриклеточных компартментах (Sharma R. et al., 2006). GSTP - незаменимый компонент системы АОЗ, использующий GSH для конъюгации с неполярными соединениями, принимающий участие в детоксикации продуктов окислительного стресса (Шуматова Т. А., Коваленко Д.В., Приходченко Н.Г., 2023). В исследовании В.Е.Высокогорского и соавт. (Высокогорский В.Е. и др., 2011) при изучении нарушения обмена глутатиона у людей, больных алкоголизмом, авторы отмечают неэффективность антиокислительной защиты, связанную с системой глутатиона. Е.С. Ефременко и соавт. (Ефременко Е.С. и др., 2019) при исследовании восстановленной формы глутатиона и ферментов глутатионовой системы у пациентов с алкоголизмом отмечают снижение уровня GSH и увеличение концентрации GPx и GR, что в свою очередь недостаточно для поддержания оптимального уровня GSH. По результатам настоящего исследования, изменение концентрации GSTP во второй и третьей группе женщин свидетельствует нам о том, что фермент расходуется и выполняет свои функции в полном объеме. Можно предположить, что тенденция к понижению концентрации GSTP в сыворотке, в зависимости от содержания в крови прямого биомаркера этанола PEth:16:0/18:1 свидетельствует о расходе фермента на процессы детоксикации метаболитов этанола.

В группе женщин, употребляющих более одной дозы алкоголя, повышение GPx отражает защитную реакцию глутатионовой системы. Глутатион-опосредованное восстановление гидропероксидов требует катализа GPx. Данный фермент катализирует восстановление глутатионом перекиси водорода, поскольку обладает высоким сродством с ней, в результате чего образуется H₂O и оксикислоты, которые далее могут быть метаболизированы клеточными системами (Скрипниченко Ю.П. и др., 2017). При физиологически протекающей беременности GPx связывает гидроперекиси липидов, лимитируя активность простагландин-Н-синтазы. Высокий уровень простагландин-Н-синтазы

увеличивает образование тромбоксана, что может привести к повреждению эндотелия сосудов плаценты с дальнейшим развитием тромбоза (Шуматова Т. А., Коваленко Д.В., Приходченко Н.Г., 2023).

Нарушения в обмене глутатион-зависимых ферментов могут быть обусловлены рядом причин, в том числе молекулярными событиями, связанными с образованием аддуктов глутатиона с ненасыщенными реактивными альдегидами, относящимся к маркерам ПОЛ клеток (Ефременко Е.С. и др., 2019). В большинстве реакций, катализируемых GSTP и GPx, дисульфидной связью соединяются две молекулы GSH, образуя GSSG. Учитывая контрольные уровни окисленной и восстановленной формы глутатиона в группах женщин, употребляющих алкоголь, можно предположить, что активность ферментативного звена глутатионовой системы достаточна для поддержания тиол-сульфидного равновесия. В любом случае, изменения глутатионового статуса могут способствовать большему увеличению окислительного стресса, что негативно отразится на здоровье матери и плода.

При оценке активности СОД выявлено ее повышение в группе беременных, употребляющих менее 1 дозы алкоголя (1,66 (1,60; 1,74) Ед/л) по сравнению с контролем (1,60 (1,51; 1,70) Ед/л) ($p=0,01$) и группой беременных, употребляющих 1 или более дозы алкоголя (1,59 (1,47; 1,68) Ед/л) ($p=0,026$) (рис. 6). Чаще всего повышение активности СОД отмечается на начальном этапе патологических процессов, далее наступает тенденция к снижению содержания фермента (Wdowiak A, Brzozowski I, Wojar I., 2015). Увеличение активности СОД отражает компенсаторную защитную реакцию на повышение нарушений окислительно-восстановительного статуса клеток, однако, ферментативная активность недостаточно компенсирует повышенное образование продуктов липопероксидации (Coughlana M. et al., 2004). Это может способствовать изменению структурно-функциональных свойств клеточных мембран, в том числе и в плаценте, со снижением в ней синтеза плацентарных гормонов, что может явиться одним из факторов угрозы прерывания

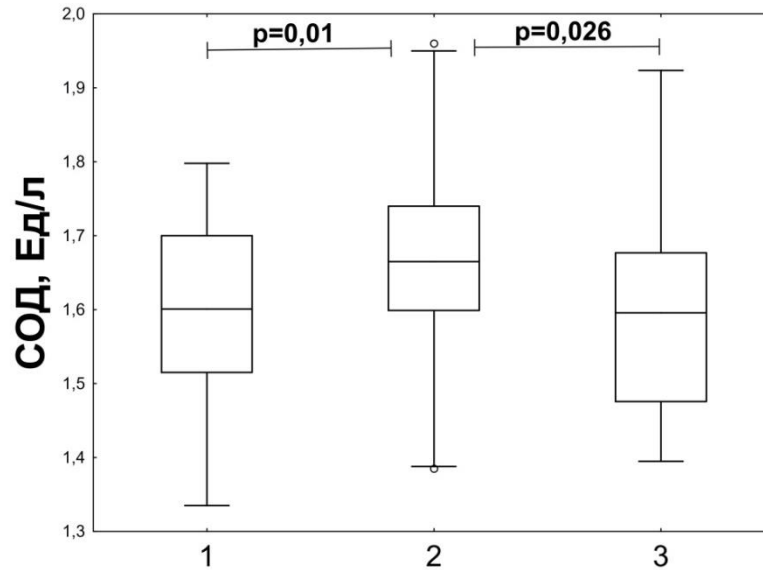


Рисунок 6 - Активность супероксиддисмутазы в исследуемых группах женщин (1 – контроль, PEth ≤ 8; 2 – 8 < PEth < 45; 3 – PEth ≥ 45).

беременности (Колесникова Л.И. и др., 2010). Кроме того, потребление алкоголя рассматривается как стрессовое воздействие на организм, приводящее к каскаду реакций в стресс-реализующих системах. Показано, что губительное воздействие этанола отражается на стимуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с вероятностью перенапряжения и срыва компенсаторных механизмов. Повышенная концентрация кортизола сохраняется в сыворотке крови пациентов даже после прекращения употребления спиртосодержащих продуктов, что говорит о неустойчивости нейрофизиологических механизмов. Секреция гормонов гипофизарно-тиреоидной оси эндокринной регуляции также имеет тенденцию к снижению у пьющих людей. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система тесно взаимосвязана с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, их совместное функционирование способствует адекватному ответу организма на стрессовые действия. Кроме того, установлено, что половые гормоны могут вызывать нейроадаптивные изменения, которые способны увеличивать чувствительность системы вознаграждения мозга к стимулирующему воздействию спиртосодержащих продуктов (Ветлугина Т.П. и др., 2020; Lu YL,

Richardson HN., 2014; Eriksson CJP, Etelälahti TJ, Apter SJ., 2017). Активация стресс-реализующей системы организма, повышение уровня кортизола и снижение уровня гормонов щитовидной железы, в свою очередь, способствуют изменениям окислительно-восстановительного гомеостаза в сторону развития окислительного стресса. Показано, что под влиянием кортизола, инсулина и соматотропного гормона происходит усиление АТФ-опосредованной индукции «дыхательного взрыва», что в свой черед стимулирует активную генерацию свободных радикалов (Корнакова Н.В. и др., 2007; Говорова Л.В. и др., 2014).

На рисунке 7 представлены результаты оценки содержания альфа-токоферола у женщин с разным уровнем фосфатидилэтанола в крови в первом триместре беременности. Так мы отмечаем, что уровень альфа-токоферола статистически значимо выше во второй (7,01 (5,17; 10,76) мкмоль/л) и третьей (9,09 (6,66; 10,99) мкмоль/л) группах по сравнению со значениями группы контроля (5,35 (3,97; 7,21) мкмоль/л) ($p < 0,001$). Прослеживается тенденция к росту содержания альфа-токоферола с увеличением концентрации PEth:16:0/18:1, но различия во второй и третьей группах не значимы.

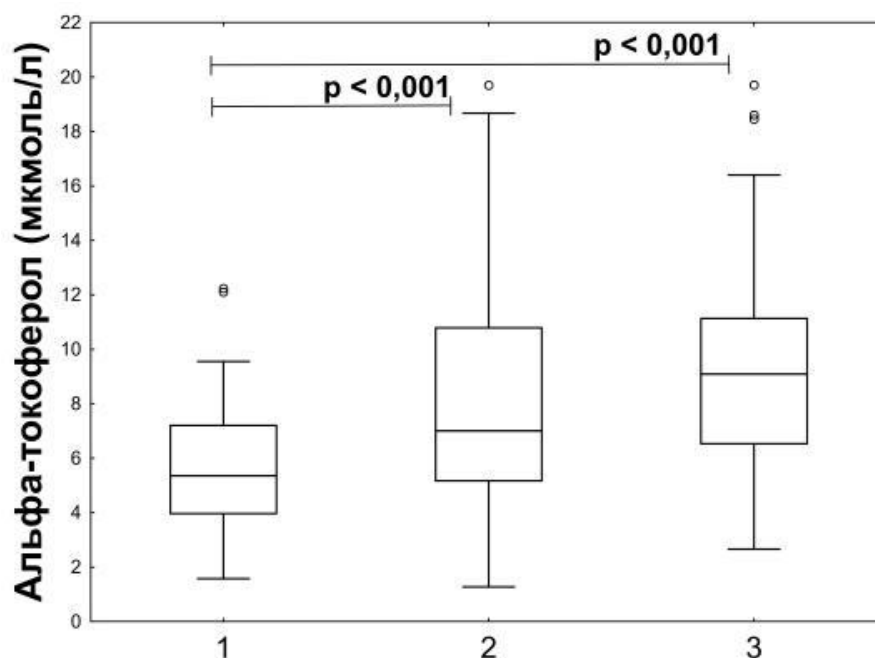


Рисунок 7 - Содержание альфа-токоферола у женщин с разным уровнем фосфатидилэтанола в крови в первом триместре беременности (1 – PEth ≤ 8; 2 – 8 < PEth < 45; 3 – PEth > 45)

По содержанию ретинола выявлены аналогичные альфа-токоферолу изменения (рис. 8). Так, уровень ретинола по сравнению с контролем (0,56 (0,3; 0,95) мкмоль/л) достоверно выше в группе беременных женщин с содержанием в крови PEth:16:0/18:1 8-45 нг/мл (0,84 (0,49; 1,07) мкмоль/л, $p=0,012$) и в группе с PEth:16:0/18:1 > 45 (0,96 (0,77; 1,16) мкмоль/л, $p<0,001$).

Выявлены корреляционные связи положительной направленности между содержанием ретинола и альфа-токоферола с уровнем PEth:16:0/18:1 (рис. 9, рис. 10).

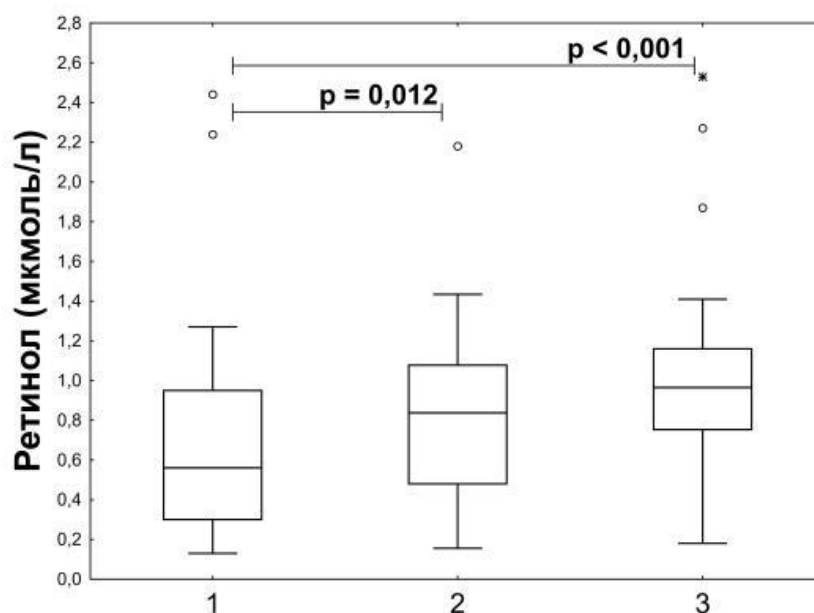


Рисунок 8 - Содержание ретинола у женщин с разным уровнем фосфатидилэтанола в крови в первом триместре беременности (1 – PEth ≤ 8; 2 – 8 < PEth < 45; 3 – PEth > 45)

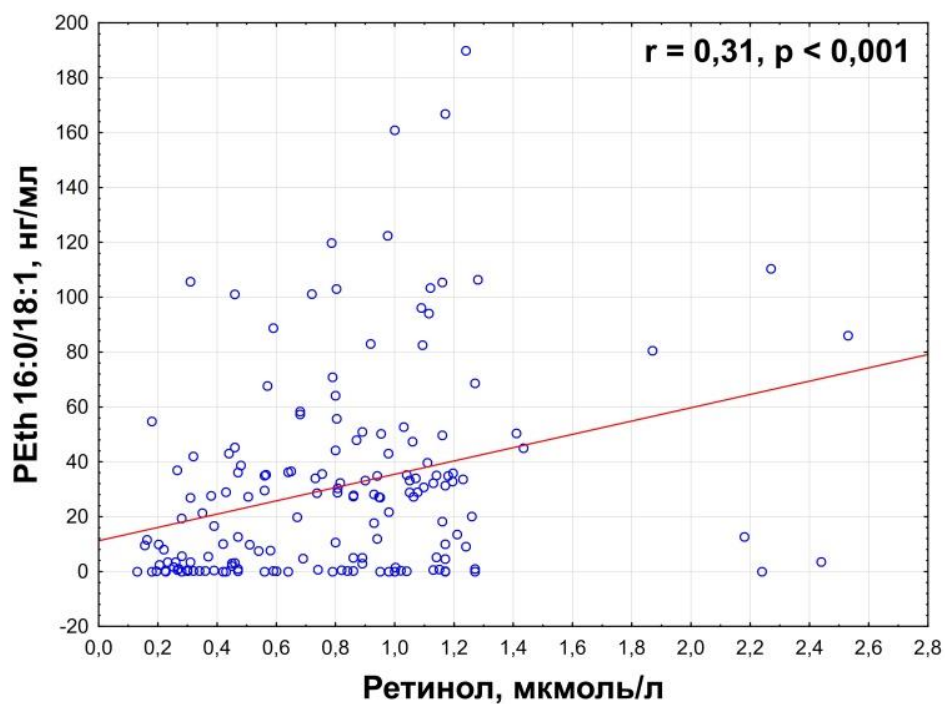


Рисунок 9 - Корреляционная взаимосвязь между PEth:16:0/18:1 и ретинолом в общей выборке беременных.

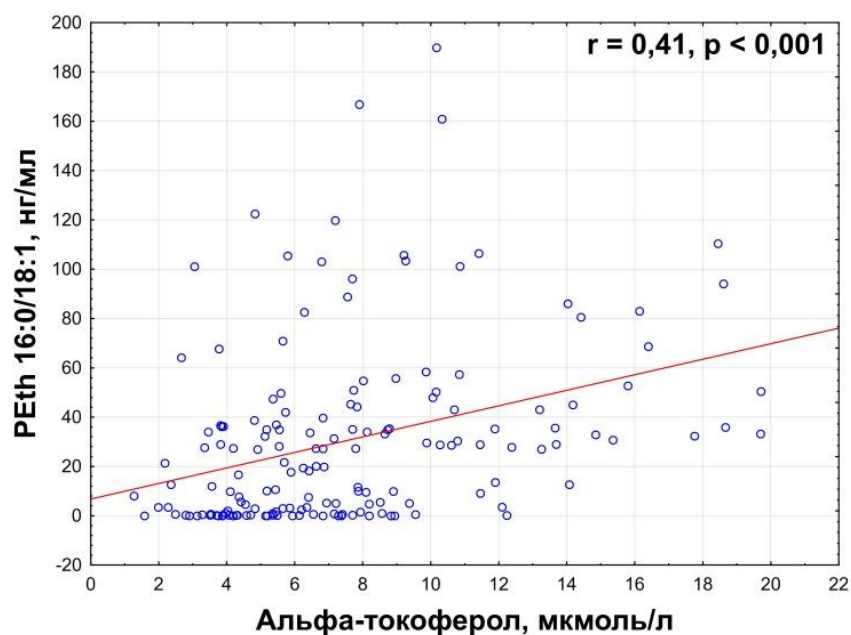


Рисунок 10 - Корреляционная взаимосвязь между PEth:16:0/18:1 и альфа-токоферолом в общей выборке беременных.

Снижение содержания ретинола и альфа-токоферола связано с их участием в защите от действия свободных радикалов, они активно расходуются, что

обусловлено нормальным течением процессов перекисного окисления липидов при физиологической беременности (Maia S.V. et al., 2019; Yang Y. et al., 2022; Тишкова О.Г., Дикарева Л.В., Теплый Д.Д., 2023). Благодаря наличию сопряженных двойных связей в молекуле, ретинол как эффективный антиоксидант взаимодействует со свободными радикалами различных видов и одновременно значительно усиливает антиоксидантное действие альфа-токоферола, обеспечивая его активный расход. Будучи минорными компонентами биомембран, витамины А и Е играют важную роль в обеспечении их структурно – функциональной полноценности. Защита липидов от перекисного окисления является наиболее изученной функцией альфа-токоферола. Ретинол участвует в стабилизации проницаемости клеточных мембран и также ограничивает развитие избыточного окисления, при этом он может проявлять и прооксидантное действие, а предохраняет ретинол от данной функции именно альфа-токоферол (Никитина О.А. и др., 2022).

Ретинол является жирорастворимым питательным веществом, необходимым для гармоничной, физиологической беременности (Slotkowski R. et al., 2023; Sapin V. et al., 2000; Tekgündüz K.S. et al., 2022). Отсутствие или избыток ретинола и его активных производных (ретиноевых кислот) может привести к аномальному развитию эмбриональных и внеэмбриональных (плацентарных) структур. Эмбрион не способен синтезировать ретинол и сильно зависит от материнской доставки самого ретинола или его предшественников: ретиниловых эфиров или каротиноидов. Прежде чем достичь эмбриональной ткани, ретинол или его предшественники должны пройти через плацентарные структуры. Во время этого плацентарного этапа может происходить простая диффузия ретинола между материнским и фетальным компартментами; но ретинол также может использоваться *in situ* после его активации в ретиноевую кислоту или храниться в виде ретиниловых эфиров. Все эти плацентарные и эмбриональные события транспорта и метаболизма ретинола строго регулируются. Тем не менее, некоторые генетические и экологические аномалии в транспорте и метаболизме

ретинола могут быть связаны с патологиями развития во время формирования плода (Marceau G. et al., 2007).

Установленный в исследовании высокий уровень ретинола свидетельствует, о том, что его превращение в ретиноевую кислоту при приеме алкоголя нарушается. Ранее доказано негативное воздействие алкоголя на метаболизм ретиноидов (Marta M. et al., 2022). Соответственно, более высокие уровни витамина А в крови беременных женщин, употребляющих алкоголь, свидетельствуют о более низком содержании ретиноевых кислот, дефицит которых пагубно влияет на развитие эмбриона и плод. Последние данные показывают, что воздействия алкоголя самого по себе достаточно для того, чтобы вызвать дефицит ретиноевой кислоты у эмбриона (Berardino P. et al., 2019). Нарушения в превращениях ретиноевой кислоты из ретинола могут вызывать множественные и серьезные пороки развития. Доказано, что конкуренция между клиренсом этанола и биосинтезом ретиноевой кислоты является основным этиологическим компонентом фетального алкогольного синдрома (Fainsod A. et al., 2020).

Считается, что ретинол обладает гормоноподобным действием и принимает участие в синтезе кортикостероидных и половых гормонов. Метаболически активная форма витамина А (ретиноевая кислота) рассматривается в качестве липофильного гормона, который подобно стероидам взаимодействует с рецептором в ядре клеток-мишеней. Образовавшийся при этом комплекс связывается с определенными участками ДНК и стимулирует транскрипцию генов. Белки, образующиеся в результате стимуляции генов под действием ретиноевой кислоты, влияют на рост, дифференцировку и регенерацию тканей, что необходимо для реализации репродуктивной функции (Лабыгина А.В. и др., 2018). Также ретинол участвует в формировании скелета плода, обеспечивает обновление клеток эпителия кожи и слизистых оболочек, необходим для роста и развития клеток, так что нормализация уровня витамина А в организме способствует снижению риска врожденных дефектов. Существуют доказательства

необходимости ретинола для нормального начала мейоза в профазе овариальных зародышевых клеток (Clagett-Dame M., Knutson D., 2011). В исследовании связи между изменениями уровня витамина А, витамина Е, окислительного стресса и исходами беременности у пациенток с гестационным сахарным диабетом был проведен анализ модели безусловной многофакторной логистической регрессии, который показал, что уровни витамина А, витамина Е были независимыми факторами риска, влияющими на исходы беременности у таких пациенток (Ma H. et al., 2021).

Более высокий уровень альфа-токоферола и ретинола в крови беременных женщин, употребляющих алкоголь независимо от дозы говорит о том, что, скорее всего, данные антиоксиданты не реализуют своей защитной функции. Это может быть связано с развитием фетоплацентарной недостаточности.

Ранее было показано, что содержание альфа-токоферола и ретинола на фоне формирования плацентарной недостаточности в динамике развития беременности превышало аналогичные показатели при физиологическом течении беременности (Флоренсов В.В., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., 2005). Полученные авторами результаты свидетельствуют о том, что развитие беременности на фоне сопутствующих экстрагенитальных заболеваний сопровождается активацией системы АОЗ, что в дальнейшем может привести к истощению резервных сил организма и развитию глубоких метаболических нарушений в системе мать-плацента - плод.

Материалы данной подглавы изложены в статье Содержание ретинола и альфа-токоферола у женщин с разным уровнем фосфатидилэтанола в первом триместре беременности / Никитина О.А., Семёнова Н.В., Карачева А.Н., Новикова Е.А. и др. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2025. - Т. 74. - №2. – С. 50-58.

3.4 Наиболее информативные параметры окислительного и карбонильного стрессов у беременных, употребляющих алкоголь в первом триместре беременности

На следующем этапе был проведен ROC-анализ для определения дискриминационных возможностей параметров окислительного и карбонильного стрессов системы АОЗ в диагностике беременных, употребляющих алкоголь. Для ROC-анализа были изучены все показатели с целью выбора наиболее значимых из них. Информативность изучаемых биомаркеров между исследуемыми группами представлена в таблицах 8-10.

ROC-анализ показал диагностическую значимость КД и СТ ($p < 0,001$), AOPP ($p = 0,057$), 8-OHdG ($p < 0,001$), СОД ($p = 0,007$), GSTP ($p = 0,044$), альфа-токоферола ($p < 0,001$) и ретинола ($p = 0,010$) для группы беременных, употребляющих менее 1-ой дозы алкоголя по сравнению с контролем (табл. 9; рис. 11).

При сравнении 3-ей группы беременных и контроля информативность параметров была выявлена для КД и СТ ($p = 0,002$), GPx ($p < 0,001$), GSTP ($p < 0,001$), альфа-токоферола ($p < 0,001$) и ретинола ($p < 0,001$) (табл. 10, рис. 12).

При анализе беременных, употребляющих алкоголь, в зависимости от дозы информативность параметров была выявлена для AOPP ($p = 0,009$), 8-OHdG ($p < 0,001$), СОД ($p = 0,010$), GPx ($p < 0,001$) и GSTP ($p < 0,001$), (табл. 11, рис. 13).

Таким образом, интенсивность окислительной модификации биосубстратов зависит от концентрации PEth:16:0/18:1. У беременных, употребляющих алкоголь, наблюдаются более высокие уровни КД и СТ, независимо от дозы, а также более низкие уровни продуктов окисления белков и ДНК при потреблении менее одной дозы алкогольных напитков. Употребление алкоголя беременными женщинами влияет и на защитные механизмы организма от окислительного стресса. Чем выше уровень PEth:16:0/18:1, тем больше в организме витаминов, таких как ретинол и альфа-токоферол, а также активнее работает фермент глутатионпероксидаза, который помогает защищать клетки, однако наблюдается снижение активности

Таблица 9 - ROC-анализ исследуемых параметров между 1-ой и 2-ой группами беременных.

Показатель	AUC	<i>p</i> -value	Cut-off point	95% ДИ	Чувствительность	Специфичность
Субстраты с Дв.Св.	0,515	0,770	>0,852	0,426-0,604	78,8	7,9
ДК	0,554	0,295	>1,323	0,464-0,642	39,4	85,7
КД и СТ	0,679	<0,001	>0,494	0,591-0,758	53,0	81,0
ТБК-АП	0,511	0,828	>0,574	0,422-0,600	80,3	3,2
АОРР	0,624	0,057	≤25,896	0,507-0,732	72,1	55,9
8-ОНdG	0,789	<0,001	≤5,096	0,682-0,874	65,1	94,3
СОД	0,634	0,007	>1,597	0,543-0,719	76,2	49,2
GSH	0,522	0,678	>2,443	0,430-0,612	46,0	68,9
GSSG	0,512	0,824	>2,462	0,420-0,603	19,0	98,4
GSH/GSSG	0,506	0,907	≤0,960	0,415-0,597	27,0	85,2
GPx	0,609	0,113	≤79,662	0,485-0,724	54,1	75,8
GSTpi	0,653	0,044	≤9,363	0,529-0,763	97,3	57,6
Альфа-токоферол	0,680	<0,001	>7,697	0,592-0,760	48,5	82,0
Ретинол	0,629	0,010	>0,64	0,539-0,713	65,2	59,0

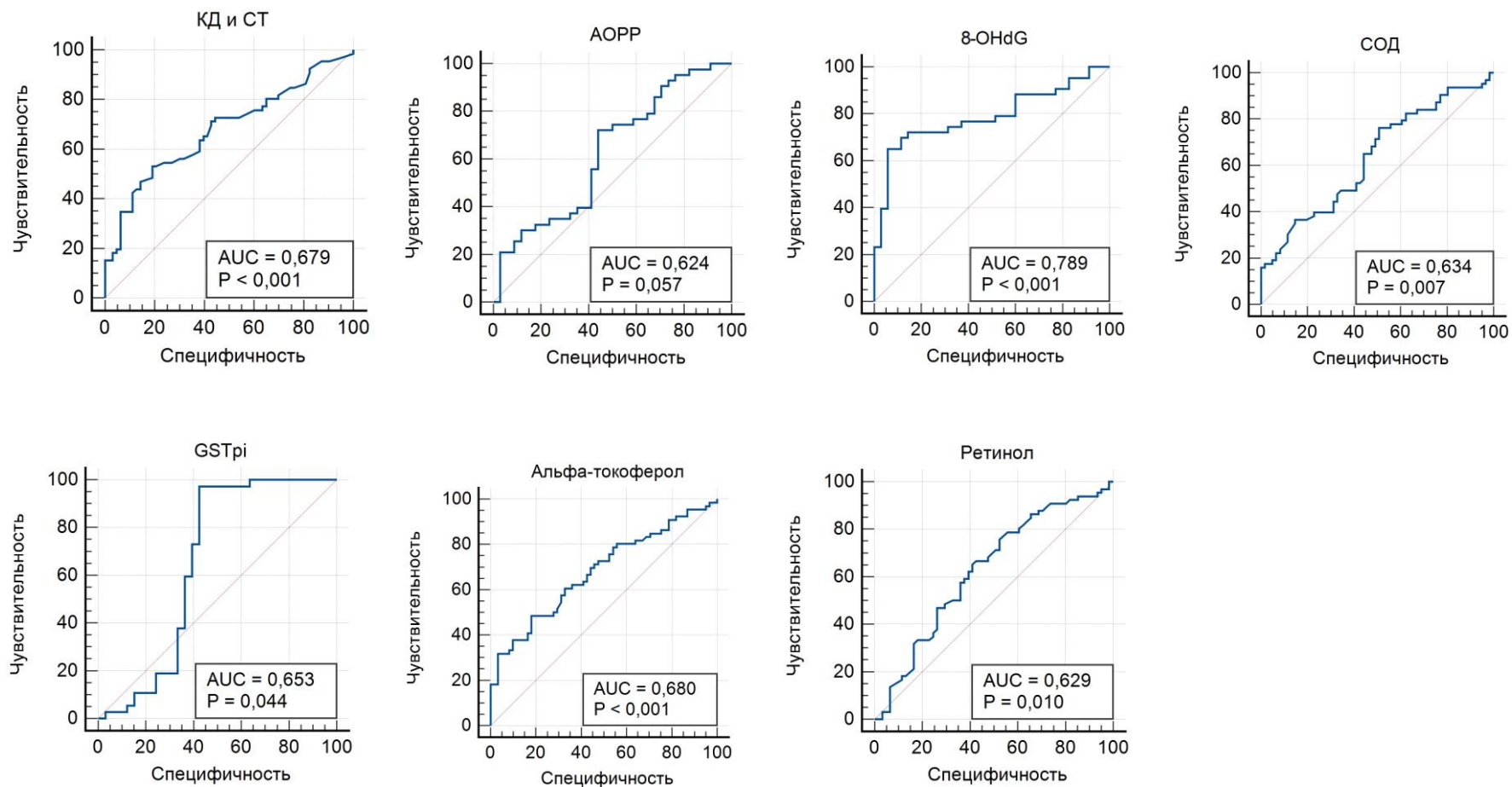


Рисунок 11 - ROC-кривые исследуемых биомаркеров у беременных 1-ой и 2-ой групп ($p < 0,05$).

Таблица 10 - ROC-анализ исследуемых параметров между 1-ой и 3-ей группами беременных.

Показатель	AUC	<i>p</i> -value	Cut-off point	95% ДИ	Чувствительность	Специфичность
Субстраты с Дв.Св.	0,525	0,692	>1,6	0,422-0,627	55,6	60,3
ДК	0,505	0,936	>1,654	0,403-0,607	19,4	95,2
КД и СТ	0,679	0,002	>0,86	0,577-0,769	38,9	93,7
ТБК-АП	0,530	0,634	≤2,871	0,427-0,632	85,7	1,6
АОРР	0,516	0,820	≥21,384	0,394-0,638	77,8	41,2
8-ОНdG	0,520	0,780	>5,044	0,397-0,641	77,1	5,7
СОД	0,516	0,803	≤1,653	0,411-0,619	73,5	42,6
GSH	0,591	0,142	>2,533	0,485-0,690	41,2	80,3
GSSG	0,520	0,743	>1,619	0,415-0,624	94,1	21,3
GSH/GSSG	0,507	0,912	>1,022	0,402-0,611	82,4	29,5
GPx	0,747	<0,001	>103,20	0,619-0,849	75,0	69,7
GSTpi	0,769	<0,001	≤8,732	0,651-0,862	100	60,6
Альфа-токоферол	0,793	<0,001	>7,4	0,698-0,868	69,4	80,3
Ретинол	0,725	<0,001	>0,64	0,625-0,811	83,3	59,0

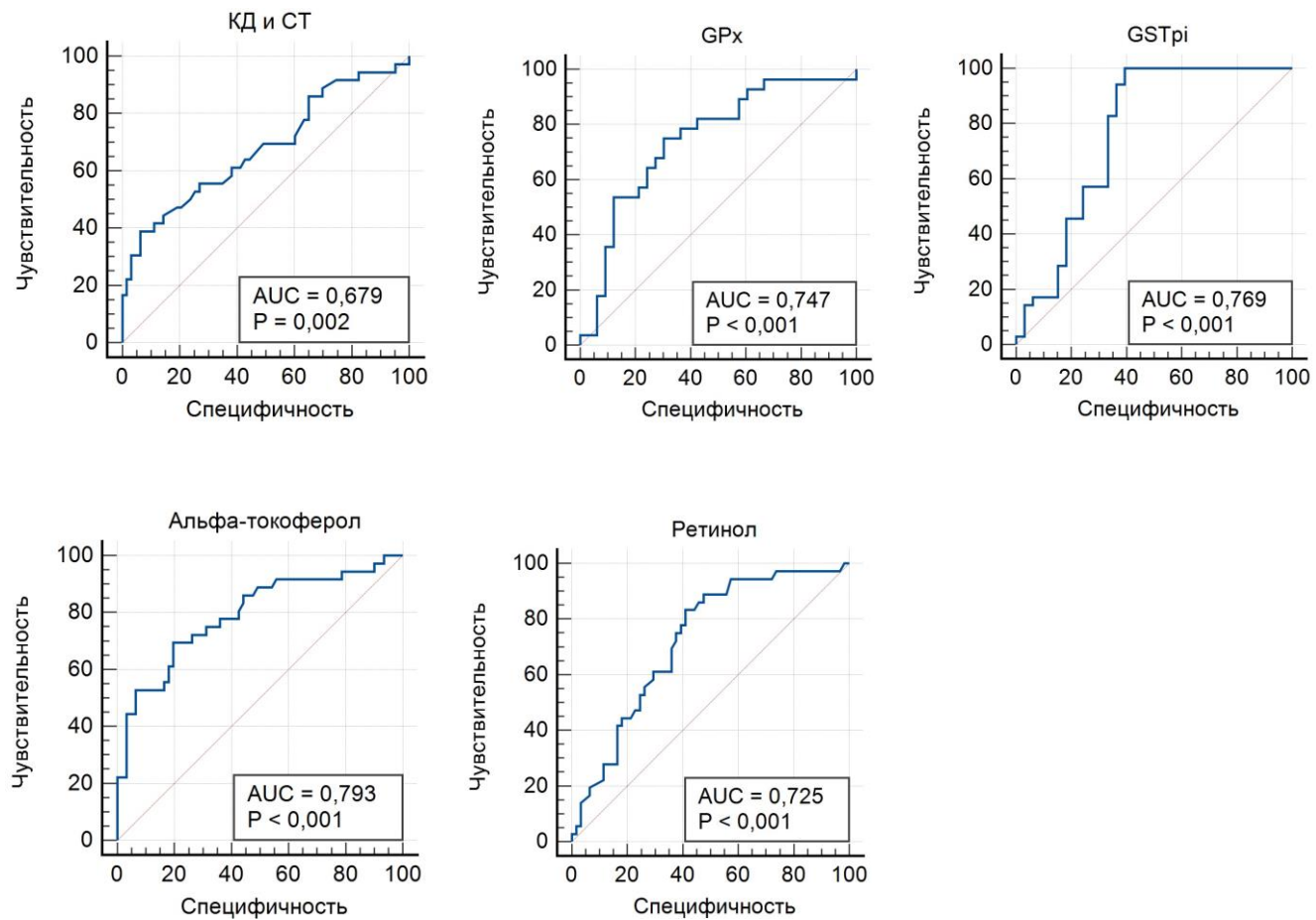


Рисунок 12 - ROC-кривые исследуемых биомаркеров у беременных 1-ой и 3-ей групп ($p < 0,05$).

Таблица 11 - ROC-анализ исследуемых параметров между 2-ой и 3-ей группами беременных.

Показатель	AUC	<i>p</i> -value	Cut-off point	95% ДИ	Чувствительность	Специфичность
Субстраты с Дв.Св.	0,503	0,955	>0,9	0,403-0,604	86,1	25,8
ДК	0,533	0,575	≤1,131	0,432-0,633	72,2	43,9
КД и СТ	0,508	0,899	>1,266	0,407-0,608	30,6	81,8
ТБК-АП	0,534	0,566	≤1,025	0,432-0,634	51,4	65,2
АОРР	0,660	0,009	>24,576	0,545-0,763	61,1	67,4
8-OHdG	0,774	<0,001	>4,832	0,665-0,861	85,7	62,8
СОД	0,652	0,010	≤1,597	0,549-0,746	52,9	76,2
GSH	0,565	0,281	>2,211	0,461-0,666	76,5	42,9
GSSG	0,538	0,522	>1,738	0,434-0,640	82,4	39,7
GSH/GSSG	0,501	0,987	≤1,037	0,398-0,604	17,6	65,1
GPx	0,784	<0,001	>79,662	0,664-0,876	96,4	54,1
GSTpi	0,806	<0,001	≤7,93	0,696-0,890	82,9	67,6
Альфа-токоферол	0,604	0,075	>7,15	0,502-0,699	72,2	51,5
Ретинол	0,609	0,061	>0,565	0,507-0,704	88,9	33,3

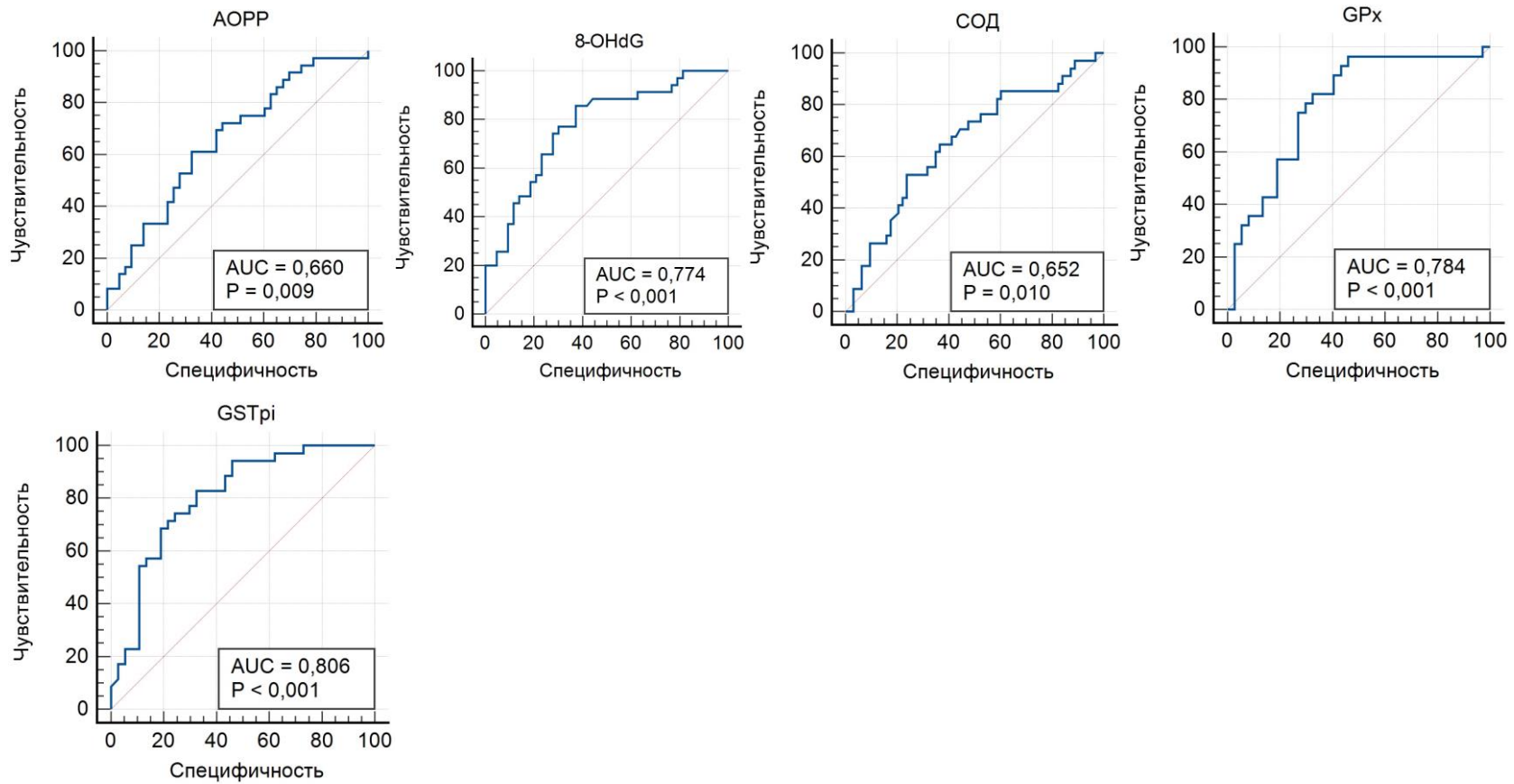


Рисунок 13 - ROC-кривые исследуемых биомаркеров у беременных 2-ой и 3-ей групп ($p < 0,05$).

другого фермента — глутатион S-трансферазы. Интересно, что активность фермента супероксиддисмутазы увеличивается только при употреблении небольших доз алкоголя.

3.5 Особенности течения беременности, состояние плода и исходы родов при разном уровне фосфатидилэтанола у беременных в первом триместре

При оценке течения беременности в исследуемых группах было установлено, что рвота встречалась одинаково часто в первом триместре во всех исследуемых группах, в то время как во втором триместре частота встречаемости выше у беременных, употребляющих алкоголь независимо от дозы ($p=0,013$). В третьем триместре рвоту отмечали достоверно чаще в группе с уровнем PEth:16:0/18:1 > 45 нг/мл ($p=0,038$) (табл. 12).

Таблица 12 - Частота встречаемости рвоты в разные сроки беременности

Показатель	1-ая группа	2-ая группа	3-ья группа	P
	%			
1 триместр	65,1	73,5	83,3	$\chi^2=3,891$; $p>0,05$
2 триместр	3,2	19,1	19,4	$\chi^2=8,845$; $p=0,013$
3 триместр	3,2	5,9	16,7	$\chi^2=6,545$; $p=0,038$

Анемия достоверно чаще регистрировалась в группе беременных, употребляющих более одной дозы алкоголя (табл. 13).

Таблица 13 - Частота встречаемости анемии в исследуемых группах

1-ая группа	2-ая группа	3-ья группа	p
7,9%	14,7%	25%	$\chi^2=7,091$; $p=0,029$

Результаты первого УЗИ-скрининга (гестационный возраст не отличался между группами и составил в 1-ой группе $12,9 \pm 1,59$ недель, во 2-ой группе - $12,5$

$\pm 1,79$ недель, в 3-ей группе - $12,5 \pm 1,57$ недель) показали отсутствие различий по преимущественной локации хориона (рис. 14), при этом структура хориона в группах была не изменена в 100% случаев. Зарегистрирован факт наличия *placenta circumvallata* в 3-ей группе в 3,8% случаев.

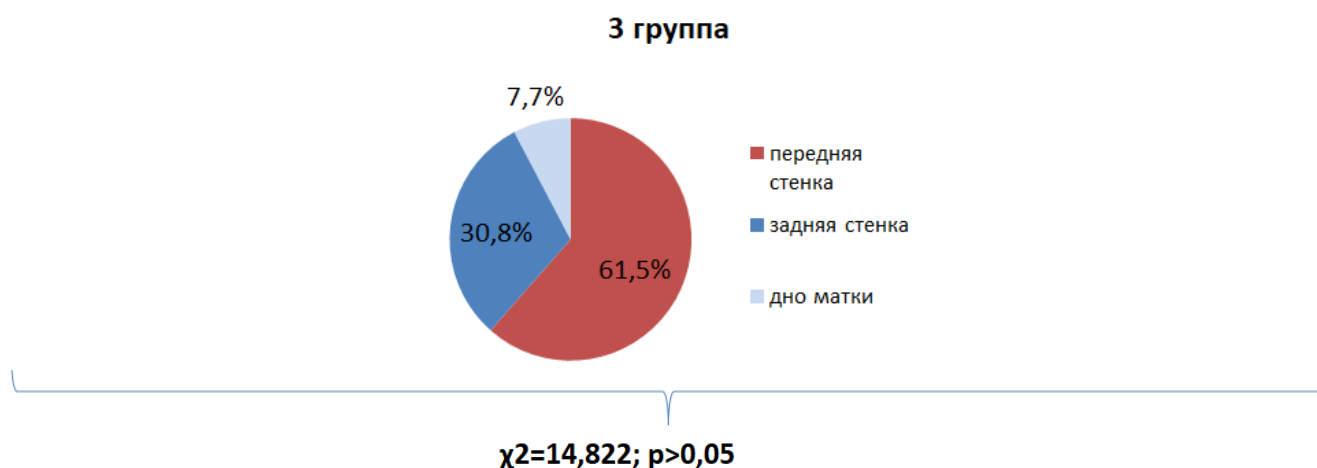


Рисунок 14 - Преимущественная локация хориона.

По результатам исследования фетометрических параметров плода при проведении УЗИ первого скрининга беременных установлено, что употребление женщиной менее одной дозы алкоголя приводит к снижению таких параметров как копчико-теменной размер ($p=0,042$) и окружность головы ($p=0,003$) по сравнению с контролем, при употреблении более одной дозы алкоголя отмечается уменьшение окружности головы плода ($p=0,002$) по сравнению с контролем (рис. 15). Кроме того, в общей выборке женщин выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем PEth:16:0/18:1 в плазме крови беременных и копчико-теменным размером ($r = - 0,22, p=0,011$), а также окружностью головы ($r = - 0,31, p<0,001$) плода.

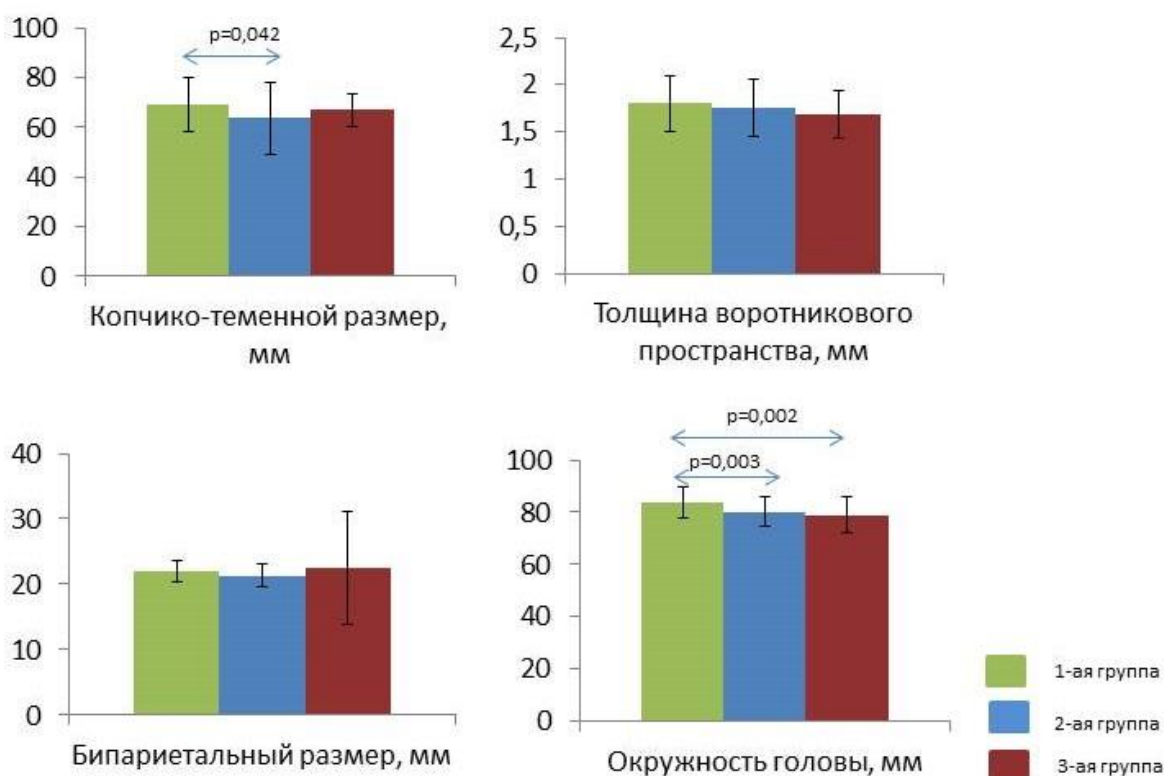


Рисунок 15 – Фетометрические параметры плода в разных группах.

Визуализация носовой кости плода является важным аспектом пренатальной диагностики, особенно в контексте оценки риска хромосомных аномалий. Отсутствие визуализации носовой кости обнаружено в 7,1% случаев в группе беременных с уровнем PEth:16:0/18:1, соответствующим приему более одной дозы алкоголя ($p=0,032$) (рис. 16).

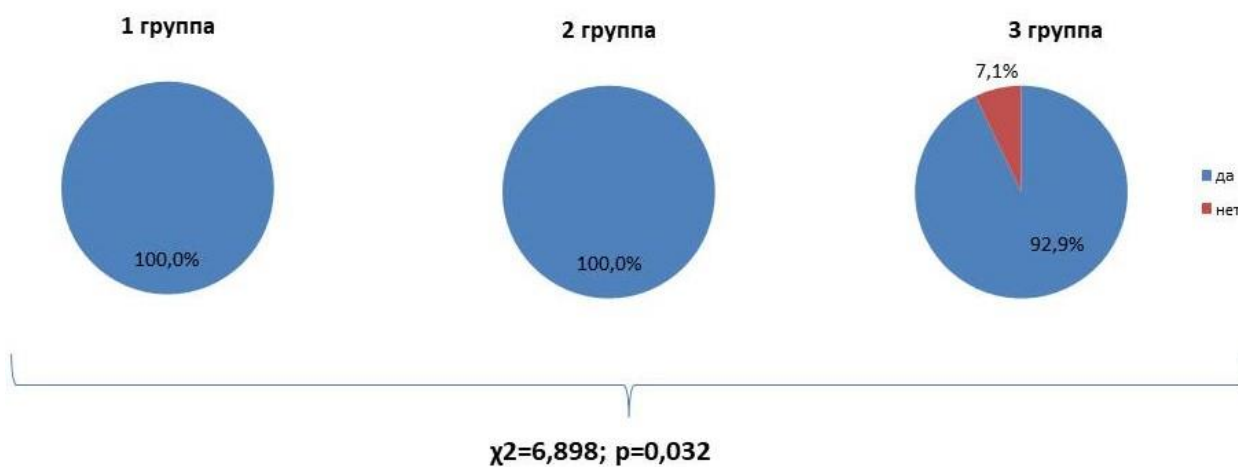


Рисунок 16 – Визуализация носовой кости плода в разных группах.

Далее были установлены функциональные взаимосвязи между показателями свободнорадикального гомеостаза беременной и фетометрическими параметрами плода. Выявлено, что в контрольной группе такие параметры как окружность головы и копчико-теменной размер плода находятся во взаимосвязи отрицательной направленности с альфа-токоферолом ($r = -0,28$, $p=0,048$ и $r = -0,27$, $p=0,042$ соответственно). При этом толщина воротникового пространства положительно взаимосвязана с уровнем глутатионпероксидазы ($r = 0,41$, $p=0,043$) и данная взаимосвязь сохраняется в группе беременных с уровнем PETH:16:0/18:1, соответствующим приему менее одной дозы алкоголя ($r = 0,41$, $p=0,027$). В 3-ей группе беременных данный фетометрический параметр плода находится во взаимосвязях с уровнем глутатион S-трансферазы ($r = -0,41$, $p=0,039$) и ретинола ($r = 0,45$, $p=0,017$), а окружность головы в отрицательной взаимосвязи с GSH/GSSG ($r = -0,42$, $p=0,035$) (табл. 14).

Результаты третьего УЗИ-скрининга (гестационный возраст не отличался между группами и составил в 1-ой группе $35,3 \pm 2,85$ недель, во 2-ой группе – $34,1 \pm 3,18$ недель, в 3-ей группе – $34,8 \pm 2,53$ недель) показали, что у беременных женщин, употребляющих более одной дозы алкоголя выше частота встречаемости нарушения маточно-плацентарного кровотока ($p=0,034$) (табл. 15).

Таблица 14 - Корреляции между показателями свободнорадикального гомеостаза беременной и фетометрическими параметрами плода (p<0,05)

Корреляция	r	p	r	p	r	p
	1-ая группа		2-ая группа		3-ья группа	
Толщина воротникового пространства – Глутатионпероксидаза	0,41	0,043	0,41	0,027		
Толщина воротникового пространства – GSSG			0,31	0,029		
Толщина воротникового пространства – Ретинол					0,45	0,017
Толщина воротникового пространства – Глутатион S-трансфераза					- 0,41	0,039
Окружность головы – Альфа-токоферол	- 0,28	0,048				
Окружность головы – GSH / GSSG					- 0,42	0,035
Копчико-теменной размер - Альфа-токоферол	- 0,27	0,042				
Бипариетальный размер - Альфа-токоферол			- 0,27	0,049		

Таблица 15 - Частота встречаемости нарушения маточно-плацентарного кровотока в исследуемых группах

1-ая группа	2-ая группа	3-ья группа	p
0%	1,9%	10,3%	$\chi^2=6,817$; $p=0,034$

Пульсационный индекс правой маточной артерии снижен в группе, употребляющей более одной дозы алкогольных напитков ($p=0,042$) по сравнению с контролем, в левой маточной артерии значимое снижение пульсационного индекса отмечалось в группе, употребляющих менее одной дозы алкоголя ($p=0,049$) (рис. 17). Корреляционный анализ показал отрицательную функциональную взаимосвязь между уровнем PEth:16:0/18:1 и пульсационным индексом левой маточной артерии ($r = -0,21$, $p=0,049$).

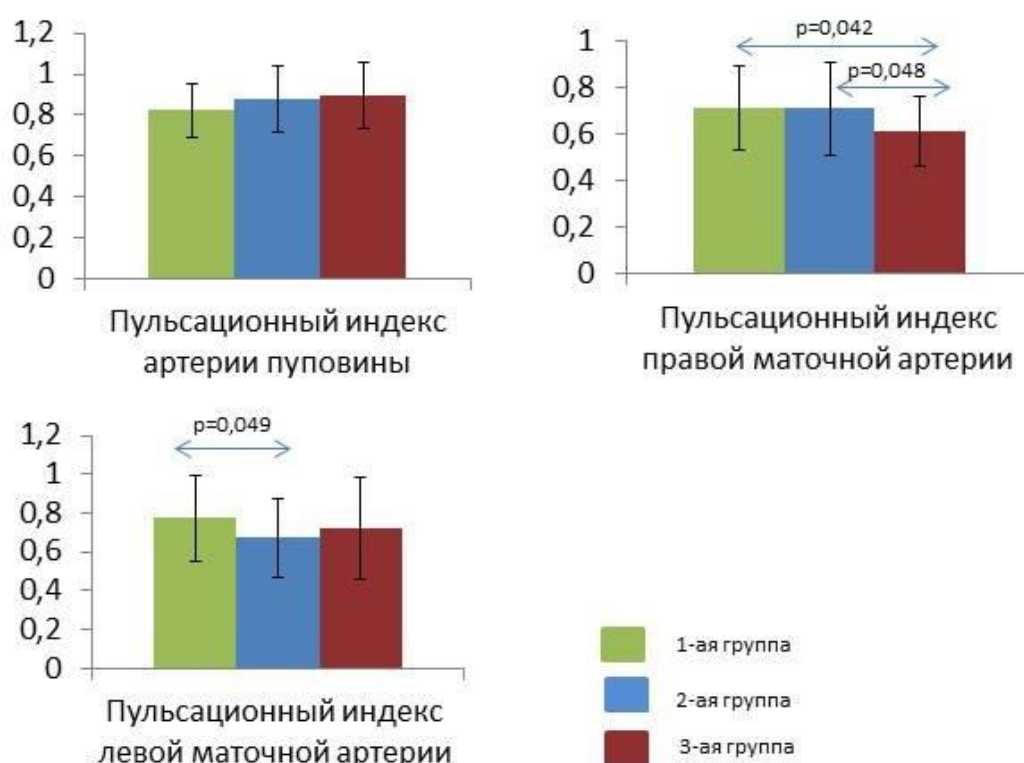


Рисунок 17 – Пульсационный индекс кровотока в маточных артериях и в артерии пуповины в третьем триместре беременности.

Установлено, что алкоголь и его метаболиты, выделяясь через почки и попадая в амниотическую жидкость, в которой «плавает» плод, могут быть заглочены плодом и вновь всасываться в кишечнике. Замедленное кровообращение в плаценте женщин и повторное поступление алкоголя в плод через кишечник создают условия для более длительной циркуляции этого яда в крови плода и усиления его токсического действия (Марьян А.Ю., 2015). Анализ индекса амниотической жидкости у плода значительно снижался при употреблении алкоголя независимо от дозы ($p > 0,05$) (рис. 18). При этом распределение по процентиям не различалось между группами (табл. 16).

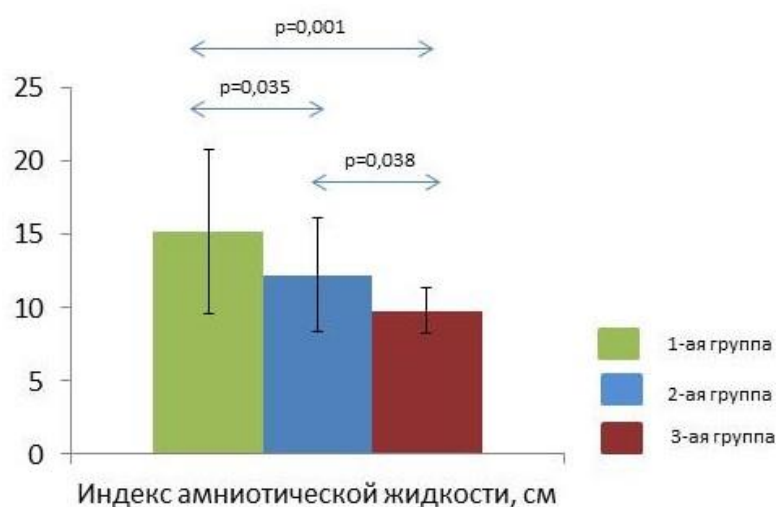


Рисунок 18 – Индекс амниотической жидкости в третьем триместре беременности.

Таблица 16 – Частота встречаемости беременных в группах с ИАЖ в соответствии с процентиями

группа	ниже 5-ого процентия	5 - 95 процентиль	выше 95-ого процентия
1	4%	88%	8% (многоводие – 100%)
2	8,3% (маловодие – 50%)	91,7%	-
3	7,7%	92,3%	-
$\chi^2=3,381; p > 0,05$			

Не было выявлено межгрупповых различий по срокам беременности, способу родоразрешения (рис. 19), вагинальным кровотечениям (рис. 20), неудачным исходам беременности (табл. 17).



Рисунок 19 – Сроки беременности и способ родоразрешения в исследуемых группах.

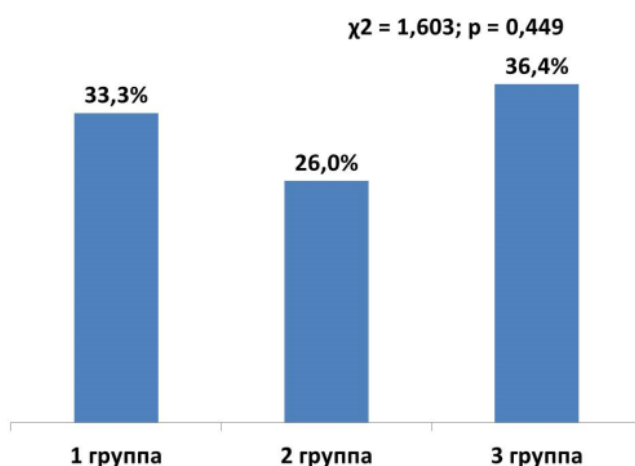


Рисунок 20 - Частота встречаемости вагинальных кровотечений в исследуемых группах.

Таблица 17 - Частота неудачных исходов беременности в исследуемых группах.

Группа	Выкидыш	замершая беременность
1	4,8%	4,8%
2	11,1%	1,5%
3	2,8%	0%
	$\chi^2=0,498; p>0,05$	$\chi^2=2,642; p>0,05$

При оценке основных показателей состояния новорожденного не установлено каких-либо различий между группами (табл. 18).

Таблица 18 - Показатели состояния новорожденного в исследуемых группах

Показатель	1-ая группа	2-ая группа	3-ья группа
	M ± σ		
Гестационный возраст, нед.	38,82±1,30	39,13±1,36	38,56±1,53
Вес, гр.	3410,87±489,22	3324,44±435,60	3247,58±550,33
Рост, см.	51,93±2,23	51,85±2,18	51,20±2,46
Окружность головы, см.	34,60±1,62	34,20±1,47	34,13±1,68
Окружность грудной клетки, см.	33,67±1,89	33,29±1,50	33,24±2,04
Шкала Апгар, 1 мин., баллы	7,97±0,74	7,98±0,83	8,03±0,56
Шкала Апгар, 5 мин., баллы	8,97±0,68	8,96±0,69	8,96±0,57
Шкала Апгар, 10 мин., баллы	9,02±0,53	9,01±0,62	9,00±0,60
Респираторный дистресс-синдром, %	4,35	1,85	6,89
	$\chi^2=1,331; p>0,05$		

Однако выявлены корреляции с параметрами свободнорадикального гомеостаза в первом триместре беременности ($p<0,05$): в контрольной группе

росто-весовые показатели коррелировали с ТБК-АП, баллы по шкале Апгар - с КД и СТ, GSTP, GPx; росто-весовые показатели коррелировали с GSTP в группе малопьющих и с ретинолом в группе, употребляющих более одной дозы алкоголя (табл.19).

Таблица 19 - Корреляции между показателями свободнорадикального гомеостаза беременной в первом триместре и состояния новорожденного ($p < 0,05$)

Корреляция	г	р	г	р	г	р
	1-ая группа		2-ая группа		3-ья группа	
КД и СТ – шк. Апгар 1	-0,31	0,039				
КД и СТ – шк. Апгар 2	-0,36	0,012				
КД и СТ – шк. Апгар 3	-0,38	0,01				
ТБК-АП - вес	0,36	0,014				
ТБК-АП - рост	0,28	0,047			-0,38	0,047
ТБК-АП – окружность грудной клетки	0,34	0,019				
GSTP – рост	-0,37	0,046				
GSTP – шк. Апгар 1	-0,40	0,032				
GSTP – шк. Апгар 2	-0,36	0,048				
GSTP – шк. Апгар 3	-0,36	0,048				
GSTP – окружность головы			0,52	0,001		
GSTP – окружность грудной клетки			0,53	0,001		
GPx – шк. Апгар 1	0,38	0,047				
GPx – шк. Апгар 2	0,41	0,026				
GPx – шк. Апгар 3	0,41	0,026				
Ретинол - вес					0,58	0,001
Ретинол – окружность грудной клетки					0,43	0,02

Из этого следует, что употребление алкоголя в больших количествах во время беременности может привести к различным проблемам. Это может вызвать анемию (низкий уровень железа в крови), рвоту у беременных в третьем триместре, нарушения кровообращения между маткой и плацентой, а также отсутствие видимости носовой кости у плода на УЗИ. Некоторые УЗИ-признаки, такие как размер головы плода и кровоток в маточной артерии, имеют отрицательную связь с уровнем РЕТН:16:0/18:1. Это значит, что если уровень этого вещества выше, то показатели УЗИ могут ухудшаться. Хотя результаты родов не зависят от уровня РЕТН:16:0/18:1, состояние новорожденного может быть связано с показателями свободных радикалов в первом триместре беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для поддержания оптимального функционирования клеток, тканей и органов в организме должен быть баланс между окислительными и восстановительными процессами. Когда происходит нарушение равновесия между прооксидантами и антиоксидантами в сторону первых, происходит образование большого количества свободных радикалов. Кратковременное повышение уровня свободных радикалов связано с процессами адаптации, однако их многократное избыточное образование приводит к возникновению окислительного стресса. Самым изученным видом свободнорадикального окисления является перекисное окисление липидов (Колесникова Л.И. и др., 2017). Исследования данного процесса проводятся не только при патологиях, но и при физиологических состояниях, в частности при беременности (Колесникова Л.И., 1993; Флоренсов В.В., 2004; Болотова Ц.Ц., 2005; Ишутина Н.А., Андриевская И.А., 2020).

Хорошо известно, что беременность усиливает окислительный стресс, в основном вызванный нормальной системной воспалительной реакцией, что приводит к большому количеству циркулирующих АФК, играющих важную роль в качестве вторичных мессенджеров во многих внутриклеточных сигнальных каскадах. Во время беременности физиологическая генерация АФК участвует в различных процессах развития, начиная от созревания ооцитов до лютеолиза и имплантации эмбриона (Das A., Roychoudhury Sh., 2022). Однако они также могут оказывать критическое воздействие на патологические процессы, в которых участвует беременная женщина (Chiarello D.I. et al., 2020). Повышенные уровни АФК могут быть связаны с осложнениями беременности, включая важные расстройства - преэклампсию и гестационный сахарный диабет. Реакция митохондрий на сигнализацию АФК является центральной для плацентарной адаптации, которая смягчает свободнорадикальные повреждения (Fisher J.J. et al., 2020). Хотя окислительный стресс неизбежен во время беременности, баланс

между выработкой оксидантов и антиоксидантов необходим на разных стадиях беременности (Hussain T. et al., 2021).

Употребление алкоголя является фактором риска развития неблагоприятных исходов, таких как гибель плода, выкидыш, ограничения роста плода и преждевременные роды. Метаболизм этанола создает окислительную среду, которая способствует окислению липидов и белков, вызывает повреждение ДНК и ведет к дисфункции митохондрий, все это в целом приводит к апоптозу и повреждению клеток. Повышение уровня активных форм кислорода разрушает не только белки, липиды и нуклеиновые кислоты, но и гетерополисахарид – гиалуроновую кислоту, входящую в состав соединительной ткани и являющуюся частью структур стромы матки и плаценты (Зиганшина М.М. и др., 2016).

Под действием алкоголя в плаценте происходят деструктивно-пролиферативные изменения, приводящие к нарушению её основных функций. В условиях хронической алкогольной интоксикации происходит снижение массы плаценты, а также происходят дистрофические и некротические изменения хорионального эпителия, что в дальнейшем может проявиться хронической фетоплацентарной недостаточностью, гипоксией и гипотрофией плода (Щеголев А.И., Туманова У.Н., 2018; Burd L. et al., 2007; Popova S. et al., 2023). На протяжении всей беременности плацента является одним из важнейших органов для здоровья женщины и развития плода, поскольку она секретирует многочисленные гормоны, необходимые для подходящей внутриутробной среды.

Результаты некоторых исследований показали, что алкоголь нарушает различные сигнальные каскады, в т.ч. участвующие в пролиферации, миграции и дифференциации клеток, а также в плацентации (Martín-Estal I. et al., 2021; Asp J. et al., 2022; Shukrun N. et al., 2019).

Актуальность проблематики позволили сформулировать цель и определить задачи настоящего исследования. Для этого были обследованы 309 беременных женщины в возрасте от 18 до 40 лет. Исследование осуществлялось в три этапа, в ходе которого сформировалось 3 основных группы: 1-я группа – концентрация

PEth \leq 8 нг/мл, 2-я группа – концентрация PEth от 8 до 45 нг/мл, 3-я группа – концентрация PEth \geq 45 нг/мл. Всем участницам исследования было проведено клиничко-анамнестическое обследование, которое включало: сбор анамнеза, общеклиническое обследование, анкетирование. Для изучения параметров свободнорадикального гомеостаза были использованы иммуноферментные, спектрофотометрические, флуорометрические методы анализа.

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что наиболее достоверный биомаркер для выявления факта употребления алкоголя – PEth:16:0/18:1. Недостаток значимых и однозначных корреляционных связей между концентрациями PEth:16:0/16:0, PEth:18:1/18:1 и гомологом фосфатидилэтанола, который подтверждает потребление спиртных напитков — PEth:16:0/18:1 — делает невозможным использование этих соединений в качестве маркеров для оценки факта и объема употребленного алкоголя. В ходе исследования выявили, что интенсивность окислительной модификации биосубстратов зависит от концентрации PEth:16:0/18:1, причем у беременных, употребляющих алкоголь, наблюдаются более высокие уровни промежуточных продуктов липопероксидации – кетодиенов и сопряженных триенов независимо от дозы. В то же время, при потреблении менее одной дозы спиртосодержащих напитков фиксируются более низкие уровни продуктов окисления белков и ДНК. Так как происходит увеличение содержания промежуточных продуктов липопероксидации, осуществляется увеличение интенсивности распада ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот. В свою очередь полиненасыщенные жирные кислоты принимают участие в образовании структурных липидов, а их разрушение приводит к изменению состава жирных кислот в клеточных мембранах. Кроме того, соединения способствуют усвоению витаминов А, D, Е. Таким образом, в настоящем исследовании употребление беременными алкоголя оказывает влияние на систему антиоксидантной защиты: концентрация PEth:16:0/18:1 положительно коррелирует с содержанием ретинола, альфа-токоферола, активностью глутатионпероксидазы и имеет отрицательную

взаимосвязь с активностью глутатион S-трансферазы. Изменение концентрации глутатион S-трансферазы во второй и третьей группе женщин свидетельствует нам о том, что фермент используется полностью и выполняет свои функции. Можно сделать вывод, что тенденция к понижению концентрации глутатион S-трансферазы в сыворотке в зависимости от содержания в крови прямого биомаркера этанола Peth:16:0/18:1 указывает о расходе фермента на процессы детоксикации метаболитов этанола.

При приеме менее одной дозы алкоголя отмечается повышенная активность супероксиддисмутазы при сниженном содержании конечных продуктов окисления белков и 8-OHdG, в то время как прием более одной дозы алкоголя сопровождается повышением содержания глутатионпероксидазы. Глутатионпероксидаза отражает защитную реакцию глутатионовой системы. Учитывая контрольные уровни окисленной и восстановленной формы глутатиона в группах женщин, употребляющих алкоголь, можно предположить, что активность ферментативного звена глутатионовой системы достаточна для поддержания тиол-сульфидного равновесия. В любом случае, изменения глутатионного статуса могут способствовать большему увеличению окислительного стресса, что негативно отразится на здоровье матери и плода.

По результатам ROC-анализа установлены дискриминационные возможности и выявлены точки отсечения для данных параметров, позволяющие охарактеризовать беременных в зависимости от уровня у них в плазме крови Peth:16:0/18:1 в первом триместре.

Беременность, сопровождающаяся употреблением более одной дозы алкоголя, может привести к анемии, рвоте у беременных в третьем триместре, нарушению маточно-плацентарного кровотока и отсутствию визуализации носовой кости плода. УЗИ-признаки, такие как копчико-теменной размер и окружность головы плода в первой половине беременности, пульсационный индекс левой маточной артерии и индекс амниотической жидкости в третьем триместре, имеют отрицательные функциональные взаимосвязи с концентрацией

PEth:16:0/18:1. Исходы родов не зависят от уровня PEth:16:0/18:1, не было выявлено межгрупповых различий по срокам беременности, способу родоразрешения, вагинальным кровотечениям и неудачным исходам беременности. Однако состояние новорожденного связано с параметрами свободнорадикального гомеостаза в первом триместре беременности: в контрольной группе росто-весовые показатели коррелировали с ТБК-АП, баллы по шкале Апгар - с КД и СТ, GSTP, GPx; росто-весовые показатели коррелировали с GSTP в группе малопьющих и с ретинолом в группе, употребляющих более одной дозы алкоголя. Полученные в ходе исследования результаты позволили составить концептуальную схему изменения показателей окислительного / карбонильного стрессов, фетометрических параметров плода и показателей маточно-плацентарного кровотока у женщин в зависимости от уровня PEth:16:0/18:1 в первом триместре беременности (рис. 21).

Для диагностики употребления алкоголя проводится анкетирование (Балашова Т.Н. и др., 2012), однако информация, полученная таким путем, подвержена субъективизму, что и доказывают полученные результаты в данной работе. После проведенных лабораторных исследований было выявлено, что в первом триместре каждая пятая женщина употребляла более 1 дозы алкоголя, что сопоставимо с утвердительным ответом «ДА» на вопрос анкеты « Вы когда-нибудь употребляли алкогольные напитки?». Это указывает на то, что согласно данным анкетирования, женщины, употребляющие алкоголь до беременности, продолжают его потребление в первом триместре, что подтверждается лабораторными исследованиями, хотя они не признают этого в анкетах. Следовательно, женщины недостаточно информированы о возможных рисках и осложнениях, связанных с употреблением алкоголя во время беременности, что свидетельствует о необходимости разработки алгоритма действия врача в случае лабораторно подтвержденного факта употребления алкоголя женщиной в пренатальном периоде, а также планирующей беременность (рис. 22).



Рисунок 21 - Концептуальная схема изменения показателей окислительного / карбонильного стрессов, фетометрических параметров плода и показателей маточно-плацентарного кровотока у женщин в зависимости от уровня PEth:16:0/18:1 в первом триместре беременности

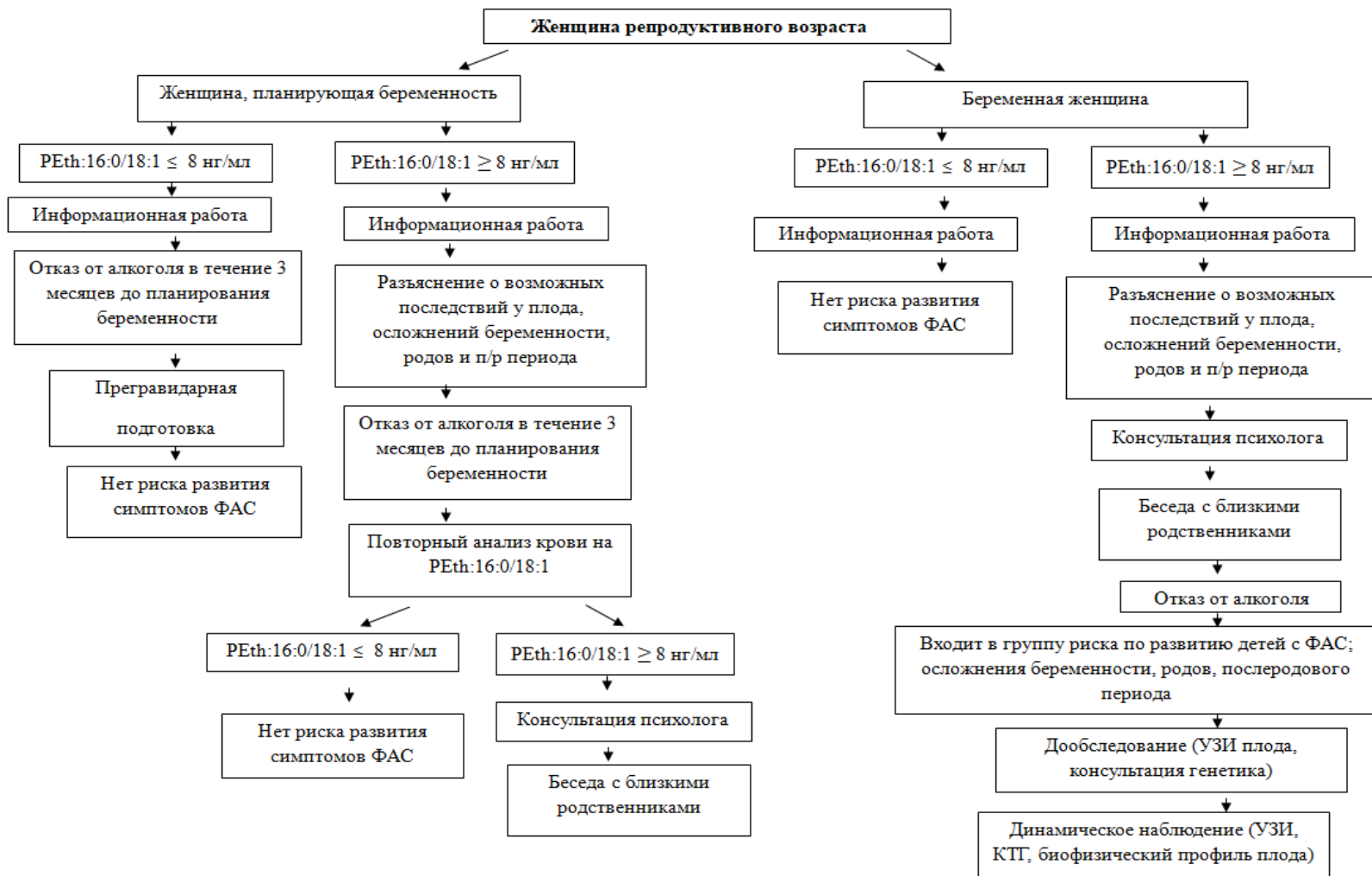


Рисунок 22 – Алгоритм действия врача в случае лабораторно подтвержденного факта употребления алкоголя женщиной репродуктивного возраста и в пренатальном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее достоверным гомологом фосфатидилэтанола как маркера употребления алкоголя является PEth:16:0/18:1, уровень выявления которого подтверждает факт употребления алкоголя женщинами в I триместре и значимо отличается от данных анкетирования (60,4% и 6,9% соответственно, $p < 0,001$).
2. Информативными параметрами свободнорадикального гомеостаза для беременных, употребляющих менее одной дозы алкоголя, по сравнению с контролем являются: КД и СТ, AOPP, 8-OHdG, СОД, GSTP, альфа-токоферол, ретинол; для беременных, употребляющих более одной дозы алкоголя и контроля: КД и СТ, GPx, GSTP, альфа-токоферол, ретинол; для групп с разной дозой употребления алкоголя: AOPP, 8-OHdG, СОД, GPx и GSTP ($p < 0,05$).
3. При всех исследованных дозах употребления алкоголя течение беременности сопровождается более высокой частотой встречаемости анемии, рвоты беременных во втором триместре, меньшим размером окружности головы плода при первом скрининге, снижением индекса амниотической жидкости ($p < 0,05$); при употреблении же более одной дозы алкоголя наблюдаются отсутствие визуализации носовой кости в первой половине беременности, рвота беременных в третьем триместре, нарушение маточно-плацентарного кровотока, снижение пульсационного индекса правой маточной артерии ($p < 0,05$).
4. Уровень потребления алкоголя положительно коррелирует с уровнем КД и СТ, ретинолом, альфа-токоферолом, GPx и отрицательно - с уровнем GSTP у беременной, окружностью головы и копчико-теменным размером плода в первой половине беременности, пульсационным индексом левой маточной артерии и индексом амниотической жидкости во второй половине беременности ($p < 0,05$).
5. В группах беременных, употребляющих алкоголь, установлена потеря функциональных взаимосвязей между основными показателями состояния новорожденного и параметрами свободнорадикального гомеостаза беременной в первом триместре, характерных для контроля, и появление новых корреляций за

счет активации GSTP в группе малопьющих и ретинола в группе, употребляющих более одной дозы алкоголя.

6. Патогенетически обоснованным в коррекции и профилактике нарушений свободнорадикального гомеостаза у беременных, употребляющих алкоголь в I триместре независимо от дозы, является применение антиоксидантного комплекса с глутатионом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью минимизации рисков осложнений беременности и формирования разнообразных пороков развития плода рекомендовано организационная работа по информированности врачей (акушеры-гинекологи, педиатры, терапевты), молодежи, женщин, планирующих беременность, беременных и их окружение о негативном воздействии алкоголя на фертильность, течение беременности и развитие плода.
2. Рекомендовано включить анализ крови на PETH:16:0/18:1 в перечень обследования при прегравидарной подготовке, а также при постановке на учёт по беременности.
3. В случае выявления употребления беременной алкоголя рекомендованы консультации с психологом, что может помочь в понимании причин такого поведения, а также в разработке стратегий для поддержки здоровья матери и ребенка.
4. Для профилактики алкоголь-зависимых нарушений свободнорадикального гомеостаза у беременных в I триместре рекомендовано применение препаратов глутатиона.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБФФ-Т – полуавтоматический люминесцентно-фотометрический
анализатор биологических жидкостей

АДГ – алкогольдегидрогеназа

Аль ДГ – альдегиддегидрогеназа

АОЗ – антиоксидантная защита

АСТ – Аспаратаминотрансфераза

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АФГ – активные формы галогенов

АФК – активные формы кислорода

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ГП – гликопротеид

Дв. Св. – двойные связи

ДК – диеновые конъюгаты

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ – индекс массы тела

КД - СТ – кетодиены и сопряженные триены

МДА – малоновый диальдегид

ННЖК – ненасыщенные жирные кислоты

ОМБ – окислительная модификация белков

ОС – окислительный стресс

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СРО – свободнорадикальное окисление

ТБК-АП – активные продукты тиобарбитуровой кислоты

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФАС – фетальный алкогольный синдром
ФАСН – фетальный алкогольный спектр нарушений
ФЭ – фосфатидилэтанол
ЭДТА-КЗ – трикальциевая соль этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
8-OHdG – 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин
AOPP – конечные продукты окисления белков
CDT – карбогидратдефицитный трансферрин
СОД – супероксиддисмутаза
COVID – коронавирусная инфекция
DUIS – двойная система ионизации
GPx – глутатионпероксидаза
GR – глутатионредуктаза
GSH – восстановленный глутатион
GSSG – окисленный глутатион
GSTP – глутатион S-трансфераза P
HIF – факторы индуцируемые гипоксией
H₂O – вода
H₂O₂ – пероксид водорода
LOOH – липидные гидропероксиды
Mn – СОД – марганец, содержащая супероксиддисмутаза
NaCl – хлорид натрия
NMDA – N-метил-D-аспартат
O₂⁻ – супероксидный анион
ONOO⁻ - пероксинитрита
PEth – фосфатидилэтанол
PGF – плацентарный фактор роста
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 8-Гидрокси-2'-деоксигуанозин как маркер окислительного стресса при инсомнии / Н. В. Семенова, И. М. Мадаева, А. С. Бричагина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 171, № 3. – С. 369-372.
2. Антиоксидантный профиль ретроплацентарной крови при физиологической беременности и преэклампсии / О. Б. Панина, А. Н. Самусевич, Л. Н. Щербакова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 19-27.
3. Бик-Мухаметова, Я.И. Роль оксидативного стресса в развитии внутрипечёночного холестаза беременных и его акушерских и перинатальных осложнений / Я.И. Бик-Мухаметова, Т.Н. Захаренкова, А.Е. Козлов //Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 278-282.
4. Биологическая роль глутатиона / О.А. Борисенок, М.И. Бушма, О.Н. Басалай [и др.] // Медицинские новости. – 2019. - Т. 7, № 298. – С. 3-8.
5. Болотова, Ц.Ц. Закономерности и механизмы перестройки систем перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты и гормональной регуляции при осложненном течении беременности у женщин Усть-Ордынского Бурятского автономного округа: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Ц.Ц. Болотова // Науч. центр мед. экол. ВСНЦ СО РАМН . - Иркутск, 2005. – С. 26.
6. Боровик, Т.Э. Питание и развитие мозга: роль длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот / Т.Э. Боровик, С.Г. Грибакин, Н.Г. Звонкова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 2. – С. 67–73.
7. Бохан, Н.А. Окислительный стресс при алкоголизме возможности метаболической коррекции на этапе формирования ремиссии / Н.А. Бохан, С.А. Иванова // Наркология. – 2010. Т. 10. – С. 45–49.
8. Бричагина, А. С. Возрастная менопауза и карбонильный стресс / А. С. Бричагина, Н. В. Семенова, Л. И. Колесникова // Успехи геронтологии. – 2022. – Т. 35, № 2. – С. 206-213.

9. Влияние кортизола и соматотропного гормона на развитие оксидативного стресса у детей при критических состояниях инфекционной природы. Л.В. Говорова, Л.А. Алексеева, А.А. Вильниц [и др.] // Журнал инфектологии. -2014. –Т. 6, № 2. – С. 25–31.

10. Вьюшина, А. В. Некоторые аспекты современного состояния проблемы пренатального стресса и роль окислительного стресса в реализации его последствий / А. В. Вьюшина, Н. Э. Ордян // Успехи современной биологии. – 2021. –Т.141, №2. –С.133-148.

11. Гамма-глутамилтранспептидаза - перспективный биологический маркер сердечной недостаточности / А.М. Алиева, И.Е. Байкова, К.В. Воронкова [и др.] // Клиницист. – 2022. – Т. 16. – С.12-18.

12. Гендерные особенности окислительной модификации белков плазмы крови больных алкоголизмом позднего возраста / А. Х. Мингазов, Е. Н. Кривулин, К. А. Бабин [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – Т. 3, № 78. – С. 9-13.

13. Гипоксия и окислительный стресс при COVID-19 как факторы, влияющие на течение заболевания и развитие осложнений беременности / И.А. Андриевская, Н.А. Ишутина, И.В. Довжикова [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2023. - Т. 90. – С. 74–82.

14. Глутатион-зависимые механизмы антиоксидантной защиты при алкоголизме / Е.С. Ефременко, О.Ю. Жукова, Д.С. Титов [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019, № 4. – С. 105-108.

15. Гормоны стресс-реализующей системы при алкогольной зависимости: возможность прогнозирования длительности ремиссии / Т.П. Ветлугина, О.А. Лобачева, В.Б. Никитина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2020. -Т.120, № 5. –С. 73–78.

16. Даренская, М. А. Окислительный стресс: патогенетическая роль в развитии сахарного диабета и его осложнений, терапевтические подходы к

коррекции / М.А. Даренская, Л.И. Колесникова, С.И. Колесников // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 171, № 2. – С. 136-149.

17. Действие микроволновой резонансной терапии на гемосодержащие белки крови больных алкоголизмом / Е.В. Патышева, В.Д. Прокопьева, Н.И. Кисель [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 5. – С. 53-55.

18. Демографические показатели, образ жизни и здоровье в семьях с естественной и индуцированной беременностью в России и Великобритании / И.Д. Воронина, Т.Г. Бохан, О.В. Терехина [и др.] // Теоретическая и экспериментальная психология. -2016. –С. 63-75.

19. Ефременко, Е. С. Необратимая окислительная модификация тирозиновых остатков белков крови больных алкоголизмом, находящихся в состоянии алкогольной абстиненции / Е. С. Ефременко, Д. С. Титов, Д. А. Никонов // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2020. – № 3. – С. 10-14.

20. Жолондзиовская, О. Э. Состояние антиоксидантной системы и ее генетические аспекты при беременности в юном возрасте / О.Э. Жолондзиовская, Н. В. Путилова, Т.Б. Третьякова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2022. – Т. 18, № 2 (95). – С. 17-24.

21. Жукова, О. Ю. Увеличение содержания восстановленной формы глутатиона в ткани печени как возможный фактор токсичности этанола / О.Ю. Жукова, К.Н. Диденко // Современные научные исследования и инновации. -2016. –Т.10, № 66. –С. 27-31.

22. Зайцева, Л. В. Роль различных жирных кислот в питании человека при производстве пищевых продуктов / Л. В. Зайцева // Пищевая промышленность. - 2010. –Т. 10. –С. 60–63.

23. Изучение состояния процесса липопероксидации у женщин различных этнических групп с угрозой прерывания беременности / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного

центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. -2010. -Т. 6-2, № 76. –С. 31–33.

24. Информативность гомологов фосфатидилэтанола как маркеров употребления алкоголя / Е.В. Беляева, А.Н. Карачева, Т.А. Баирова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. - 2025.- Т. 10, №2. – С. 48-56.

25. Использование лабораторных биомаркеров в диагностике хронического злоупотребления алкоголем / А.В. Хапкина, А.В. Михайлова, Д.М. Илюхина, Л.А. Желткова // Известия ТулГУ. Естественные науки. -2019. –Т 4. –С. 45-57.

26. Исследование эффектов солей лития в присутствии этанола на продукт окислительного повреждения ДНК плазмы крови здоровых лиц и больных алкоголизмом / В.Д. Прокопьева, Е.Г. Ярыгина, Е.В. Плотников [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2019. – Т. 1, №. 102. – С. 5-11.

27. Ишутина, Н. А. Изменение показателей свободно-радикального статуса, антиоксидантной защиты и морфологические изменения эритроцитов периферической крови беременных первого триместра с цитомегаловирусной инфекцией / Н.А. Ишутина, И.А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. -2018. – Т. 68. –С. 57–62. doi: 10.12737/article_5b18ba014d2d06.81485843

28. Ишутина, Н.А. Роль продуктов перекисного окисления липидов в развитии железодефицитной анемии при цитомегаловирусной инфекции у беременных первого триместра / Н.А. Ишутина, И.А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. -2020. - № 76. С. - 68-73.

29. Колесникова, Л.И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.03.03 / Колесникова Любовь Ильинична. - Иркутск, 1993. – 40 с.

30. Колесникова, Л.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, С.И. Колесников // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 16-29.

31. Краткое профилактическое консультирование в отношении употребления алкоголя: учебное пособие ВОЗ для первичного звена медико-санитарной помощи. – Всемирная организация здравоохранения, 2017; 121. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/364279/alcohol-training-manual-rus.pdf?ua=1 (Дата обращения 20.10.2018).
32. Кузнецова, О.С. Проблема фетального алкогольного синдрома в период пренатального развития плода (по данным литературы) / О.С. Кузнецова, А.В. Чернышев // Вестник российских университетов. -2014. –Т.19, № 2. –С. 758–60.
33. Лысенко, В. И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органных повреждений (обзор литературы и собственных исследований) //Медицина неотложных состояний. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 24-35.
34. Марянян, А.Ю. Патофизиологическое воздействие различных доз слабоалкогольных напитков на систему «мать – внезародышевые органы – плод» и здоровье новорожденных и детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.03.00 / Марянян Анаит Юрьевна. - Иркутск, 2016. – 38 с.
35. Марянян, А.Ю. Современный взгляд на тератогенное влияние алкоголя при беременности. Возможные меры профилактики / А.Ю. Марянян, А.Н. Калькова // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2022. – Т. 16., №1. - С. 48-57.
36. Методология диагностики фетального алкогольного спектра нарушений у детей младшего школьного возраста в России / Я.В. Колпаков, А.В. Ялтонская, В.М. Ялтонский [и др.] // Вопросы наркологии. -2017. –Т. 4-5. –С. 153-163.
37. Мозговая, Е. В. Опыт применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в комплексной профилактике преэклампсии (гестоза) у беременных / Е.В. Мозговая, Р.Н. Рзаева // Фарматека. -2016. –Т. 6, № 319. – С. 51–56.

38. Мязин, Р. Г. Алкогольная болезнь печени: современный взгляд на диагностику и лечение / Р.Г. Мязин, Д.Н. Емельянов // Медицинский совет. – 2019. – № 14. – С. 64-71.
39. Нарушение обмена глутатиона при алкоголизме / В.Е. Высокогорский, Е.А. Ефременко, Д.Е. Быков [и др.] // Омский научный вестник. -2011. –Т. 1, № 104. – С. 9-12.
40. Об использовании многокомпонентных витаминно-минеральных комплексов для профилактики железодефицитной анемии у беременных / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетруашвили [и др.] // Медицинский алфавит. -2018. –Т. 2, № 13. –С. 6–19.
41. Окислительно-восстановительные реакции у беременных - ключ к прогнозированию осложнений гестации / Ю.П. Скрипниченко, И.И. Баранов, М.Ю. Высоких [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. -2017. - № 2(16).
42. Окислительный и карбонильный стресс как фактор модификации белков и деструкции ДНК при сахарном диабете / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Г.Г. Коновалова // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 10. – С. 46-50.
43. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений / Л.В. Ванько, В.Г. Сафронова, Н.К. Матвеева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – С. 1-9.
44. Окислительный стресс в патогенезе алкогольной болезни печени / Л.Ф. Панченко, Б.В. Давыдов, Н.Н. Терехина [и др.] // Вопросы наркологии. – 2013. – № 2. – С. 82-91.
45. Окислительный стресс в патологии плацентации / А.В. Шестопапов, А.В. Арутюнян, М.М. Акуева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. –Т. 58, № 1. –С. 93–100.
46. Окислительный стресс и его коррекция у больных алкогольной зависимостью: итоги исследований в НИИ психического здоровья Томского

НИМЦ / Н. А. Бохан, В. Д. Прокопьева, С. А. Иванова [и др.] // Вопросы наркологии. – 2018. – Т. 3, № 163. – С. 27-59.

47. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор) / Л.И. Колесникова, Л.А. Гребенкина, М.А. Даренская [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2012. – Т. 32, № 1. – С. 58-66.

48. Окислительный стресс при преэклампсии и при нормальной беременности / А. М. Красный, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 5. – С. 90-95. DOI 10.18565/aig.2016.5.90-94

49. Олемпиева, Е. В. Биохимические механизмы повреждающего действия активных форм кислорода при беременности / Е. В. Олемпиева // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2009. – № 6. – С. 57-61.

50. Определение маркеров хронического злоупотребления алкоголя методом капиллярного электрофареза / М.А. Мягкова, В.В. Пушкина, С.Н. Петроченко [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. -2015. -№ 12-9. – С. 1640-1643.

51. Определение фосфатидилэтанола 16:0/18:1PEth как биомаркера употребления алкоголя беременными женщинами / Беляева Е.В., Карачева А.Н., Баирова Т.А. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2025. - Т. 179, № 2. - С. 214-217.

52. Особенности течения беременности у женщин при преэклампсии и плацентарной недостаточности / Ф.К. Тетелютина, Е.П. Сахабутдинова, М.В. Серова // Труды Ижевской государственной медицинской академии. – 2021. – С. 105-109.

53. Особенности течения окислительно-восстановительных реакций в крови у женщин с физиологически протекающей и осложненной беременностью / Ю.П. Скрипниченко, С.В. Пятаева, М.А. Володина [и др.] // Акушерство и Гинекология. -2017. –Т. 8. –С. 60-6.

54. Отдаленные последствия влияния на плод / А.Ю. Марьянн, А.О. Анисимова, А.Н. Калькова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2023. - № 6. – С. 16-22.
55. Оценка антиоксидантного статуса у женщин с эндокринным бесплодием / Л.И. Колесникова, Н.В. Семенова, А.В. Лабыгина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. -2010. -Т. 59, № 4. - С. 57-60.
56. Перспективы использования лабораторных биомаркеров в диагностике употребления алкоголя в пренатальном периоде / А.Ю. Марьянн, А.Н. Карачева, М.А. Рашидова [и др.] // Доктор.Ру. - 2024.- Т23., №2. – С. 38-43.
57. Перфильев, П. Р. Взаимосвязи между окислительной модификацией белков плазмы крови и нарушениями обмена катехоламинов при алкогольном делирии / П. Р. Перфильев, Д. Б. Виноградов, И. В. Паначев // Медицинская наука и образование Урала. – 2014. – Т. 15, № 3(79). – С. 32-34.
58. Показатели антиоксидантной системы и дофамина плазмы крови в динамике микроволновой резонансной терапии у больных алкоголизмом / В.Д. Прокопьева, Е.Г. Ярыгина, Н.М. Кротенко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – № 9. – С. 67–70.
59. Половая принадлежность плода и стереоизометрия женской репродуктивной системы в поддержании метаболического гомеостаза при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете / А.Д. Фабрикант, Т.Л. Боташева, А.Н. Рымашевский [и др.] // Физиология -актуальные проблемы фундаментальных и прикладных исследований. – 2023. – С. 62-67.
60. Прокопенко, В.М. Значение глутатион-зависимых ферментов антиоксидантной защиты в функциональной активности плаценты человека / В.М. Прокопенко, Н.Г. Павлова // Акушерство и гинекология. -2014. –Т. 11. –С. 62-67.
61. Прокопенко, В. М. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза / В. М. Прокопенко // Журнал акушерства и женских болезней. -2007. –Т. 7, № 4. – С. 31-34.

62. Прокопьева, В.Д. Особенности окислительного стресса при алкоголизме / В.Д. Прокопьева, Т.П. Ветлугина // Биомедхим. -2023. – Т. 69, № 2. – С. 83-96.
63. Протопопова, Н.В. Влияние алкоголя на плод и исход беременности. Фетальный алкогольный синдром и фетальный алкогольный спектр нарушений / Н.В. Протопопова, Л.И. Колесникова, А.Ю. Марьян // Acta biomedical scientifica. - 2013. -№ 6 (94). – С. 187-192.
64. Профилактика вреда, причиняемого употреблением алкоголя во время беременности. Экспресс-анализ ситуации и примеры из практики государств-членов // Всемирная организация здравоохранения// 2017. р. 46.URL:http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/330959/Prevention-harm-caused-alcohol-exposure-pregnancy-ru.pdf?ua=1 (Дата обращения 13.11.2018).
65. Роль кислорода и его метаболитов в развитии плаценты / А.В. Арутюнян, А.В. Шестопапов, М. Акуева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2008. –Т. 7, № 4. – С. 116-121.
66. Семёнова, Н.В. Активность системы глутатиона в крови женщин с избыточной массой тела в постменопаузе / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова // Клиническая лабораторная диагностика. -2021. –Т. 66, № 10. –С. 581-585.
67. Система антиоксидантной защиты: регуляция метаболических процессов, генетические детерминанты, методы определения / О.А. Никитина, М.А. Даренская, Н.В. Семёнова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. -2022. -Т. 42, № 3. - С. 1-17.
68. Скребцова, Н. В. Физиологическая роль глутатиона в организме // Российские биомедицинские исследования. -2024. –Т. 9, № 2. – С. 86-95. DOI: 10.56871/RBR.2024.97.48.010
69. Содержание продуктов липопероксидации и активность супероксиддисмутазы в крови у женщин в зависимости от уровня фосфатидилэтанола в первом триместре беременности / Е.А. Новикова, Н.В.

Семёнова, А.Н. Карачева [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. -2024.- Т. 9., №6. – С. 130-137.

70. Содержание ретинола и альфа-токоферола у женщин с разным уровнем фосфатидилэтанола в первом триместре беременности / Никитина О.А., Семёнова Н.В., Карачева А.Н. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2025. - Т. 74. - №2. – С. 50-58.

71. Содержание ретинола и репродуктивные нарушения у жителей Восточной Сибири (Обзор литературы) / А.В. Лабыгина, Л.И. Колесникова, Л.А. Гребенкина [и др.] // Экология человека. -2018. -№ 4. - С. 51-58.

72. Соловьева, В. А. Физиологическая роль эндогенного этанола //Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2014. - № 3. – С. 144.

73. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский [и др.] // Вопросы медицинской химии. -1989. –Т. 35. –С.127–131.

74. Состояние компенсаторных процессов в единственной почке и уровень перекисного окисления липидов и белков при введении в организм этанола в эксперименте / Т.П. Сатаева, К.Л. Лазарев, А.Н. Захарова [и др.] // СМБ. -2009. -№ 3-1.

75. Сравнительная морфологическая характеристика маточно-плацентарной области при аномальном прикреплении плаценты / И.А. Куликов, Н.В. Низяева, Т.В. Сухачёва [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2023. – Т. 8, № 4. – С. 68-79.

76. Страсти по омеге: роль омега-3 ПНЖК во время беременности для здоровья потомства / С.В. Орлова, Е.А. Никитина, Е.В. Прокопенко [и др.] // Медицинский алфавит. -2022. –Т. 4. –С. 8–12.

77. Супрун, С. В. Эколого-этнические своеобразия окислительного метаболизма (свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты) вне

и во время беременности у женщин приамурья / С.В. Супрун, О.С. Кудряшова, Г.П. Евсеева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2023. – №. 90. – С. 66-73.

78. Тишкова, О.Г. Роль процессов свободно-радикального окисления в патогенезе невынашивания беременности ранних сроков / О.Г. Тишкова, Л.В. Дикарева, Д.Д. Теплый // Астраханский медицинский журнал. - 2023. -Т. 18, № 1. - С. 27-38.

79. Фецура, И. В. Использование глутатиона в лечении алкогольной болезни печени // Вестник новых медицинских технологий. -2023. –Т. 30, № 3. - С. 34-8.

80. Флоренсов, В.В. Патогенетические механизмы задержки внутриутробного развития плода (профилактика, диагностика и акушерская тактика): автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.03.00 / Флоренсов Владимир Вадимович. - Иркутск, 2004. - 224 с.

81. Флоренсов, В.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиокислительной системы у беременных с неосложненным течением беременности и плацентарной недостаточностью / В.В. Флоренсов, Н.В. Протопопова, Л.И. Колесникова // Журнал акушерства и женских болезней. -2005. -Т. 54, № 2. - С. 44-49.

82. Формирование нейрональных элементов нейроиммунной системы эмбрионального мозга человека при пренатальном влиянии алкоголя / Т.В. Шушпанов, А.В. Солонский, С.Н. Шумилова [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. -2023. – Т. 1, № 118. – С. 14–22.

83. Фосфатидилэтанол как биомаркер злоупотребления алкоголем / А.Е. Петухов, А.В. Надеждин, С.Т. Богстранд [и др.] // Наркология. -2017. – Т. 16, № 2 (182). – С. 42-47.

84. Характеристика процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у женщин с бесплодием на фоне гиперпролактинемии / Н.В. Корнакова, Л.И. Колесникова, А.В. Лабыгина [и др.] // Бюллетень Восточно-

Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. -2007. –Т. 1, № 53. –С. 78–80.

85. Черняускене, Р. Ч. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови / Р.Ч. Черняускене, З.З. Варшкявичене, П.С. Грибаускас // Лабораторное дело. -1984. - № 6. - С. 362-365.

86. Шейбак, В. М. Сравнительная эффективность композиций аминокислот в метаболической коррекции алкогольной интоксикации / В.М. Шейбак, А.Г. Веницкая // ББК. – 2020. – С. 780.

87. Шилов, В. В. Свободнорадикальное окисление в патогенезе хронической алкогольной интоксикации / В.В. Шилов, А.Д. Чернобровин, В.А. Лукин // Гигиена питания в XXI веке: достижения и перспективы: сборник статей Всероссийской научно. – 2023. – С. 228.

88. Шуматова, Т. А. Роль полиморфных вариантов генов глутатион-S-трансфераз в патогенезе заболеваний с мультифакториальной направленностью / Т.А. Шуматова, Д.В. Коваленко, Н.Г. Приходченко // Дальневосточный медицинский журнал. -2023. –Т. 1. – С. 86-93.

89. Щеголев, А.И. Роль алкоголя в развитии повреждений плаценты / А.И. Щеголев, У.Н. Туманова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2018. - № 2. - С. 208-212.

90. Abraham Fainsod Retinoic acid signaling reduction recapitulates the effects of alcohol on embryo size / N. Shukrun, Y. Shabtai, G. Pillemer // Genesis. -2019. – Vol. 57. – P. 7-8.

91. Activity of lipid peroxidation in infertile women from different populations / L.I. Kolesnikova, M.A. Darenskaya, L.A. Grebenkina [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. -2012. – Vol.154(2). – P. 203-205.

92. Alcohol biomarkers in clinical and forensic contexts / H. Andresen-Streichert, A. Muller, A. Glahn [et al.] // DischArztebi Int. -2018. – Vol. 115. – P. 309-315.

93. Alcohol consumption during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study / Y. Miyake, K. Tanaka, H. Okubo [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. -2014. – Vol. 14. – P. 79.
94. Alcohol exposure prior to pregnancy-does hazardous consumption affect placenta- and inflammatory-mediated pregnancy outcomes? A Swedish population-based cohort study / J. Asp, L. Bergman, Susanne Lager [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2022. – Vol. 101(12). – P. 1386-1394.
95. Alcohol induced hepatic retinoid depletion is associated with the induction of multiple retinoid catabolizing cytochrome P450 enzymes / A. Ferdouse, R.R. Agrawal, M.A. Gao [et al.] // PLoS One. -2022/ - Vol. 14, № 17(1):e0261675. Ali N.
96. Liver Iron Loading in Alcohol-Associated Liver Disease // K. Ferrao, K. J. Mehta // Am J Pathol. -2023. –Vol. 193(10). – P. 1427-1439.
97. Alterations in oxidative stress status during early alcohol withdrawal in alcoholic patients / M.C. Huang, C.H. Chen, F.C. Peng [et al.] // J. Formos Med. Assoc. – 2009. – Vol. 108(7). – P. 560–569.
98. Altered adult hippocampal neuronal maturation in a rat model of fetal alcohol syndrome / J. Gil-Mohapel, F. Boehme, A. Patten [et al.] // Brain Res. -2011. – Vol. 1384. –P. 29-41.
99. Altered Placental Oxidative Stress Status in Gestational Diabetes Mellitus / M. Coughlana, P. Vervaartb, M. Permezela [et al.] // Placenta. -2004. -Vol. 25. – P. 78–84.
100. Analysis of six different homologues of phosphatidylethanol from dried blood spots using liquid chromatography-tandem mass spectrometry / N. Aboutara, H. Jungen, A. Szewczyk // Drug Test Anal. – 2021. –Vol. 13, № 1. –P. 140-147.
101. An automated sample preparation approach for routine liquid chromatography tandem-mass spectrometry measurement of the alcohol biomarkers phosphatidylethanol 16:0/18:1, 16:0/16:0 and 18:1/18:1 / S. Casati, A. Ravelli, I. Angeli [et al.] // J Chromatogr A. – 2019. –Vol. 29. – P. 1-9.

102. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction / J. Lu, Z. Wang, J. Cao [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol* 16. 80 -2018.
103. Antioxidant defenses in the rat placenta in late gestation: increased labyrinthine expression of superoxide dismutases, glutathione peroxidase 3, and uncoupling protein 21 / M.L. Jones, P.J. Mark, J.L. Lewis [et al.] // *Biol. Reprod.* -2010. -Vol. 83. -P. 254–260.
104. Antioxidant role of glutathione-S-transferases: protection against oxidant toxicity and regulation of stress-mediated apoptosis / R. Sharma, Y. Yang, A. Sharma [et al.] // *Antioxidants and Redox Signaling.* -2006. – Vol. 6. – P. 289-300.
105. A retinoic acid receptor β 2 agonist protects against alcohol liver disease and modulates hepatic expression of canonical retinoid metabolism genes / M. Marta, X.-H. Tang, N. Attarwala [et al.] // *Biofactors.* -2022. – Vol. 48, № 2. – P. 469-480.
106. Assessment of thyroid function, ioduria and oxidative stress in women in the first trimester of pregnancy / L.A.O. Restini, R. Dessordi, S.M.S. Ferreira [et al.] // *Nutr Hosp.* – 2018. – Vol. 3, № 35(6). – P. 1387-1393.
107. Assessing phosphatidylethanol (PEth) levels reflecting different drinking habits in comparison to the alcohol use disorders identification test - C (AUDIT-C) / A. Schröck, F.M. Wurst, N. Thon [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* -2017. – Vol. 1, № 178. – P. 80-86.
108. Bariselli, S. A hidden epidemic of fetal alcohol syndrome / S. Bariselli, D.M. Lovinger // *Biological Psychiatry.* – 2021. – Vol. 90. – P. 516-528.
109. Blood Catalase, Superoxide Dismutase, and Glutathione Peroxidase Activities in Alcohol- and Opioid-Addicted Patients / N. Asatiani, N. Sapojnikova, T. Kartvelishvili [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2025. – Vol. 24, № 61(2). – P. 204.
110. Burgess, S. Instrumental variable analysis with a nonlinear exposure-outcome relationship / S. Burgess, N.M. Davies, S.G. Thompson // *Epidemiology.* -2014. – Vol. 25. – P. 877–85.

111. Burina, E.A. The risk of fetal alcohol syndrome in pregnant women and women planning pregnancy / E.A. Burina, A.K. Kulieva, A.Y. Marianian // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2018. – Vol. 42(6). – P. 75.
112. CDC and Prevention. Saving Lives/Protecting People. Data and statistics. 2011–2018. 24/7. URL: <https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/data.html>.
113. CDC. Fetal alcohol syndrome – Alaska, Arizona, Colorado, and New York, 1995–1997. -2002. – Vol. (5)1. – P. 433-435.
114. CDC. Fetal alcohol syndrome – United States, 1979-1992. *MMWR* -1993. – N 42. – P. 239-241.
115. CDC. Surveillance for fetal alcohol syndrome using multiple sources – Atlanta, Georgia, 1981–1989. 1997. (4)6: 1118-1120.
116. Chiarello, D.I. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia / D.I. Chiarello, C. Abad, D. Rojas // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. – 2020. –Vol. 1;1866 (2). 165354.
117. Chistokhina, K. P. Female alcoholism. Intellectual potential of the XXI century: stages of cognition. *Social sciences* / K. P. Chistokhina // *Sociologicheskie nauki*. -2014. – P. 1-5.
118. Clagett-Dame, M. Vitamin A in Reproduction and Development / M. Clagett-Dame, D. Knutson // *Nutrients*. -2011. – T. 3, № 4. - P. 385–428.
119. Clugston, R.D. The adverse effects of alcohol on vitamin A metabolism / R.D. Clugston, W.S. Blaner // *Nutrients*. -2012. – Vol. 4(5). – P. 356-71.
120. Community Priority setting for Fetal Alcohol Spectrum Disorder Research in Australia / A. Finlay-Jones, M. Symons, W. Tsang, [et al.] // *Int J Popul Data Sci*. - 2020.
121. Copper deficiency caused by excessive alcohol consumption / S. Shibazaki, S. Uchiyama, K. Tsuda [et al.] // *BMJ Case Rep*. -2017. – Vol. 26:bcr2017220921.
122. Cross-sectional analysis of spatial working memory development in children with histories of heavy prenatal alcohol exposure / E.M. Moore, L. Glass, M.A. Infante [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res*. -2021. – Vol. 45, № 1. – P. 215-223.

123. Cylwik, B. Wpływ alkoholu na mechanizmy regulacyjne metabolizmu zelaza [The effect of alcohol on the regulation of iron metabolism] / B. Cylwik, L. Chrostek, M. Szmitkowski // *Pol Merkur Lekarski*. -2008. – Vol. 25(147). – P. 273-275.
124. CYP4F2 repression and a modified alpha-tocopherol (vitamin E) metabolism are two independent consequences of ethanol toxicity in human hepatocytes / A. Russo, D. Bartolini, P. Torquato [et al.] // *Toxicology in Vitro*. – 2017. – Vol. 40. – P. 124-133.
125. Das, A. Reactive Oxygen Species in the Reproductive System: Sources and Physiological Roles / A. Das, Sh. Roychoudhury // *Adv Exp Med Biol*. -2022. – Vol. 1358. – P. 9-40.
126. Decreased antioxidant-related superoxide dismutase 1 expression in peripheral immune cells indicates early ethanol exposure / A. Kado, K. Moriya, Y. Inoue [et al.] // *Sci Rep*. -2024. – Vol. 23, № 14(1). – P. 25091.
127. Determination of phosphatidylethanol in whole-blood by liquid chromatography- tandem mass spectrometry based on intelligent scheduled time-zone acquisition technology and the application to population level survey / Z. Liu, J. Dong, H. Li [et al.] // *Se Pu*. -2023. – Vol. 41(2). – P. 131-141.
128. Dicke, G.B. Fetal alcohol syndrome and spectrum of disorders / G.B. Dicke, L.V. Erofeeva // *Farmateka*. -2012. – Vol. 12. – P. 26-30.
129. Effects of Alcohol Consumption on Oxidative Stress in a Sample of Patients Recruited in a Dietary Center in a Southern University Hospital: A Retrospective Study / D. Metro, F. Corallo, F. Fedele [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. - 2022. – Vol. 18, № 58(11). – P. 1670.
130. Effects of GSH on Alcohol Metabolism and Hangover Improvement in Humans: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Clinical Trial / G. Song, H. Han, S. Park [et al.] // *Nutrients*. -2024. – Vol. 26, № 16(19). – P. 3262.
131. Effect of vitamin A status at the end of term pregnancy on the saturation of retinol binding protein with retinol / V. Sapin, M.C. Alexandre, S. Chaïb [et al.] // *Am J Clin Nutr*. -2000. – Vol. 71, № 2. – P. 537-43.

132. Eriksson C.P. Corticosteroid modulation and testosterone changes during alcohol intoxication affects voluntary alcohol drinking / C.P. Eriksson, T.J. Etelälahti, S.J. Apter // *Pharmacologia Biochem Behav.* -2017. – Vol. 157. – P.9–15.
133. Ethanol and the placenta: A review / L. Burd, D. Roberts, M. Olson [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2007. –Vol. 20(5). – P 361-375.
134. Evaluation of oxidative stress markers in ethanol users / L. Moraes, S.S. Dries, B.S. Seibert [et al.] // *Braz J Med Biol Res.* -2023. – Vol. 27, № 56:e12465.
135. Evidence of detrimental effects of prenatal alcohol exposure on offspring birthweight and neurodevelopment from a systematic review of quasi-experimental studies / M. Loubaba, J. Timothy, I. Sharea [et al.] // *International Journal of Epidemiology.* - 2020. – Vol. 49, № 6. – P. 1972-1995.
136. Facial dysmorphism across the fetal alcohol spectrum / M. Suttie , T. Foroud, L. Wetherill [et al.] // *Pediatrics.* -2013. – Vol. 131, № 3. – P. 779-788.
137. Factors associated with phosphatidylethanol (PEth) sensitivity for detecting unhealthy alcohol use: An individual patient data meta-analysis / J. Hahn, P. Murnane, E. Vittinghoft [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2021. – Vol. 45, № 6. – P. 1166–1187.
138. Factors that affect placental retinol transfer in preterm infants and mothers with retinol deficiency / K.S. Tekgündüz, D. Dilek, M. Kara [et al.] // *Turk J Med Sci.* - 2022. – Vol. 52, № 2. – P. 294-302.
139. Fainsod, A. Fetal Alcohol Spectrum Disorder: Embryogenesis Under Reduced Retinoic Acid Signaling Conditions / A. Fainsod, Liat Bendelac-Kapon, Yehuda Shabtai // *Subcell Biochem.* – 2020. –Vol. 95. –P. 197-225.
140. Fetal alcohol spectrum disorder: A guideline for diagnosis across the lifespan / J.L. Cook, C.R. Green, C.M. Lilley [et al.] // *CMAJ.* -2016. – Vol. 188(3). – P. 191-197.
141. Fetal alcohol spectrum disorders / S. Popova, M.E. Charness, L. Burd [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* -2023. – Vol. 23, № 9(1). – P. 11.

142. Forty Years of Assessing Neurodevelopmental and Behavioral Effects of Prenatal Alcohol Exposure in Infants: What Have We Learned? / L. Garrison, S. Morley, C.D. Chambers [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* -2019. – Vol. 43(8). – P. 1632-42.
143. Gaikwad, K.B. Study of Nitrosative Stress in 'Pregnancy Induced Hypertension' / K.B. Gaikwad, N.G. Joshi, S.P. Selkar [et al.] // *J Clin Diagn Res.* -2017. – Vol. 11(3). – P. 6-8.
144. Harrison-Findik, D.D. Role of alcohol in the regulation of iron metabolism / D.D. Harrison-Findik // *World J Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 7, № 13(37). – P. 4925-30.
145. Hassan, HA. Free radicals and oxidative stress: Mechanisms and therapeutic targets / H.A. Hassan, H.S. Ahmed, D.F. Hassan // *Hum Antibodies.* -2024. – Vol. 32(4). – P. 151-167.
146. Hoek, J.B. Alcohol and mitochondria: A dysfunctional relationship / J.B. Hoek, A. Cahill, J.G. Pastorino // *Gastroenterology.* -2002. – Vol. 122(7). – P. 2049-2063.
147. Identification of New Markers of Alcohol-Derived DNA Damage in Humans / V. Guidolin, E.S. Carlson, A. Carrà [et al.] // *Biomolecules.* -2021. – Vol. 27, № 11(3). – P. 366.
148. Implications of maternal systemic oxidative stress in normal pregnancy and in pregnancy complicated by preeclampsia / D. Miħu, L. Sabău, N. Costin [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* -2012. – Vol. 25(7). – P. 944-51.
149. Insights into retinoic acid deficiency and the induction of craniofacial malformations and microcephaly in fetal alcohol spectrum disorder / P. Berardino, L. Bendelac, G.G. Hicks [et al.] // *Genesis.* – 2019. – Vol. 57, № 1:e23278.
150. Intrauterine calorie restriction affects placental DNA methylation and gene expression / P.Y. Chen, A. Ganguly, L. Rubbi [et al.] // *Physiol. Genom.* - 2013. 15. - V. 45 (14). - P. 565–576.

151. Iron and iron-related proteins in alcohol consumers: cellular and clinical aspects / K. Ferrao, N. Ali, K.J. Mehta [et al.] // *J Mol Med (Berl)*. -2022. – Vol. 100(12). – P. 1673-1689.
152. Kolesnikova, L.I. Free radical oxidation: A view of a pathophysiologist / L.I. Kolesnikova, M.A. Darenskaya, S.I. Kolesnikov // *Bulletin of Siberian Medicine*. - 2017. –Vol. 16(4). – P. 16-29.
153. Low alcohol consumption and pregnancy and childhood outcomes: time to change guidelines indicating apparently ‘safe’ levels of alcohol during pregnancy? / M. Loubaba, B. E. Hannah, S. Jelena [et al.] // *A systematic review and meta-analyses*. - 2017. –P. 1-13.
154. Lu, Y.L. Alcohol, stress hormones, and the prefrontal cortex: a proposed pathway to the dark side of addiction / Y.L. Lu, H.N. Richardson // *Neuroscience*. – 2014. –Vol. 277. – P. 139–151.
155. Magnesium, Calcium, Potassium, Sodium, Phosphorus, Selenium, Zinc, and Chromium Levels in Alcohol Use Disorder: A Review / J. Baj, W. Flieger, G. Teresiński [et al.] // *J Clin Med*. -2020. – Vol. 18, № 9(6). – P. 1901.
156. Marianian, A.Y. Social and Economic Effect of Comprehensive Prevention of Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Spectrum Disorders in Children: A Review / A.Y. Marianian, E.V. Molchanova // *Journal of Pharmaceutical Research International*. -2020. – Vol. 32(23). – P. 115-23.
157. Marseglia, L. Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods / L. Marseglia, G. D’Angelo, S. Manti // *Oxid. Med. Cell. Longev*. -2014. Article ID 358375. 8 p.
158. Martín-Estal, I. The Placenta as a Target for Alcohol During Pregnancy: The Close Relation with IGFs Signaling Pathway / I. Martín-Estal, I. Castilla-Cortázar, F. Castorena-Torres // *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. -2021. – Vol. 180. – P. 119-153.

159. Matching diabetes and alcoholism: Oxidative stress, inflammation, and neurogenesis are commonly involved / J.M. Barcia, M. Flores-Bellver, M. Muriach, [et al.] // *Mediators Inflamm*, - 2015. 624287. CrossRef Scholar google search.
160. Maternal plasma antioxidant status in the first trimester of pregnancy and development of obstetric complications / D. Ramiro-Cortijo, T. Herrera, P. Rodríguez-Rodríguez [et al.] // *Placenta*. -2016. – Vol. 47. – P. 37-45.
161. Mather, M. Should women abstain from alcohol throughout pregnancy? / M. Mather, K. Wiles, P. O'Brien // *Google Scholar*. -2015.
162. Mattson, J.T. Relationship between task-based and parent report-based measures of attention and executive function in children with fetal alcohol spectrum disorders (FASD) / J.T. Mattson, J.C. Thorne, S.T. Kover // *J Pediatr Neuropsychol*. - 2020. – Vol. 6(3). – P. 176-188.
163. Mattson, S.N. Fetal alcohol spectrum disorders: Neuropsychological and behavioral features / S.N. Mattson, N. Crocker, T. Tanya // *Neuropsychol Review*. - 2011. – Vol. 21(2). – P. 81-101.
164. May, P.A. Epidemiology of fetal alcohol syndrome in a South African Community in the Western Cape Province / P.A. May, L.E. Brooke, J.P. Gossage // *Am J Publ Health*. -2000. – Vol. 90, № 12. – P. 1905-1912.
165. Menopausal women with moderate and asymptomatic COVID-19: antioxidant defense system biomarkers / N.V. Semenova, E.V. Vyrupaeva, S.I. Kolesnikov [et al.] // *Acta Biomedica Scientifica*. -2024 – Vol. 9, № 2. – P. 112-119.
166. Metabolism of retinol during mammalian placental and embryonic development / G. Marceau, D. Gallot, D. Lemery [et al.] // *Vitam Horm*. -2007. – Vol. 75:97. – P. 115.
167. Misra, H.P. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase / H.P. Misra // *J. Biol. Chem*. – 1972. – Vol. 247. – P. 3170–3175.
168. Myatt, L. Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta / L. Myatt // *Placenta*. -2010. – Vol. 31.

169. Nguyen, V.L. Should phosphatidylethanol be currently analysed using whole blood, dried blood spots or both? / V.L. Nguyen, M. Fitzpatrick // *Clin Chem Lab Med.* -2019. – Vol. 24, № 57(5). – P. 617-622.
170. Oxidative Status throughout Normal Gestation in Women with Uncomplicated Pregnancies / B. Jayasri, B. Bendek, E. Agamasu Placental [et al.] // *Obstet Gynecol Int.* – 2015. 276095.
171. Oxidative stress and antioxidant defenses in pregnant women / C.A. Leal, M.R. Schetinger, D.B. Leal [et al.] // *Redox Rep.* -2011. – Vol. 16(6). – P. 230-236.
172. Oxidative stress and antioxidant defense parameters in different diseases: Ethnic aspects / M.A. Darenskaya, S.I. Kolesnikov, L.R. Rychkova [et al.] // *Free Radic Biol Med.* -2018. – Vol. 120(20). – P. 60.
173. Oxidative stress and inflammation in pregnancy / L. Fialová, I. Malbohan, M. Kalousová [et al.] // *Scand J Clin Lab Invest.* -2006. – Vol. 66(2). – P. 121-7.
174. Oxidative stress biomarkers in pregnancy: a systematic review / A. Ibrahim, M.I Khoo, Ismail, [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol* -2024.
175. Oxidative Stress in Pregnancy / K. Grzeszczak, N. Łanocha-Arendarczyk, W. Malinowski [et al.] // *Biomolecules.* -2023. – Vol. 9, № 13(12). – P. 1768.
176. Oxidative stress in the alcoholic liver disease / L.F. Panchenko, B.V. Davydov, N.N. Terebilina [et al.] // *Biomeditsinskaya Khimiya.* -2013. – Vol. 59, № 4. – P. 452-458.
177. Parthasarathy, R. Oxidative stress during alcohol withdrawal and its relationship with withdrawal severity / R. Parthasarathy, S. Kattimani, M.G. Sridhar // *Indian J. Psychol. Med.* – 2015. – Vol. 37, № 2. – P. 175–180.
178. Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Liver / J. Hyun, J. Han, C. Lee [et al.] // *Int J Mol Sci.* -2021. – Vol. 27, № 22(11). – P. 5717.
179. Phosphatidylethanol blood analysis / F. Hakim, J.F. Wiart, O. Menard [et al.] // *Ann Biol Clin (Paris).* -2019. –Vol. 1:77, № 6. – P. 638-644.

180. Phosphatidylethanol in Maternal or Neonatal Blood to Detect Alcohol Exposure during Pregnancy: A Systematic Review / F. Lisa, P. Matteo, C. Allesandro [et al.] // *Life (Basel)* - 2022. – Vol. 12(10).
181. Phosphatidylethanol is Superior to Carbohydrate- Deficient Transferrin and γ -Glutamyltransferase as an Alcohol Marker and is a Reliable Estimate of Alcohol Consumption Level / L. Walther, E. Lof, T. Hansson [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. -2015. – Vol. 39, № 11. – P. 2200-2208.
182. Piwowar, A. Zaawansowane produkty utleniania białek jako potencjalny czynnik diagnostyczny i prognostyczny w chorobach o wskazywanym udziale stresu oksydacyjnego [The advanced oxidation protein products as potential diagnostic and prognostic factor in diseases of the indicated participation of oxidative stress] / A. Piwowar // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. -2014. – Vol. 8, № 68:446-58.
183. Placental mitochondria and reactive oxygen species in the physiology and pathophysiology of pregnancy / J.J. Fisher Lucy, A. Bartho, V. Anthony Perkins [et al.] // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. -2020. – Vol. 47(1). – P. 176-184.
184. Prenatal alcohol exposure and offspring mental health: A systematic review/ K.E. Easey, M.L. Dyer, N.J. Timpson [et al.] // *Drug Alcohol Depend*. -2019. – Vol. 1. – P. 344-353.
185. Quintanilla, M.E. Ethanol intake: Effect on liver and brain mitochondrial function and acetaldehyde oxidation / M.E. Quintanilla, L. Tampier // *Alcohol*. -1992. – Vol. 9, № 5. – P. 375-380.
186. Reactive Oxygen Species are Essential for Placental Angiogenesis During Early Gestation / Y. Yang, Huili Jin, Yuhan Qiu [et al.] // *Oxid Med Cell Longev*. -2022. – Vol. 1, 2022:4290922.
187. Redox-and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease / M. Valko, Klaudia Jomova, Christopher J Rhodes [et al.] // *Archives of toxicology*. – 2016. – Vol. 90. – P. 1-37.

188. Retinol and Pro-Vitamin A Carotenoid Nutritional Status during Pregnancy Is Associated with Newborn Hearing Screen Results / R. Slotkowski, M. Van Ormer, A. Akbar [et al.] // *Nutrients*. -2023. – Vol. 4, № 15(4). – P. 800.
189. Sensitive and precise monitoring of phosphatidylethanol in human blood as a biomarker for alcohol intake by ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction combined with liquid chromatography tandem mass spectrometry / W. Siming, Y. Ruiyue, J. Fusui [et al.] // *Contents list savaila bleat Science Direct*. -2017. – Vol. 166. – P. 315-320.
190. Serum iron, Magnesium, Copper, and Manganese Levels in Alcoholism: A Systematic Review / C. Grochowski, E. Blicharska, J. Baj [et al.] // *Molecules*. -2019. – Vol. 7, № 24(7). – P. 1361.
191. Serum nitric oxide levels in healthy pregnant women: a case- control study in a tertiary facility in Ghana / E. Owusu Darkwa, R. Djagbletey, D. Sottie [et al.] // *matern health, neonatol and perinatal*. -2018. – Vol. 4, № 3.
192. Sex and diet-specific changes of imprinted gene expression and DNA methylation in mouse placenta under a high-fat diet / C. Gallou-Kabani, A. Gabory, J. Tost [et al.] // *PLoS One*. -2010. -V. 5. -Iss. 12. -P. e14398.
193. Skagerstrym, J. Predictors of drinking during pregnancy: A systematic review / J. Skagerstrym, G. Chang, P. Nilsen // *J Womens Health*. -2011. – Vol. 20, № 6. – P. 901-913.
194. The association of mild, moderate, and binge prenatal alcohol exposure and child neuropsychological outcomes: a meta-analysis / A.L. Flak, S. Su, J. Bertrand [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res*. -2014. –Vol. 38 (1). – P. 214-226.
195. The early developmental outcomes of prenatal alcohol exposure: a review / S. Subramoney, E. Eastman, C. Adnams [et al.] // *Front Neurol*. -2018. – Vol. 9. – P. 1108.
196. The effect of low alcohol consumption during pregnancy on the lipid peroxidation-antioxidant defense system of women, their alcohol-exposed infants, and

growth, health, and developmental outcomes / A. Marianian, A. Atalyan, S. Bohora [et al.] // *Birth Defects Res.* -2019. – Vol. 112(1). – P. 40-53.

197. The impact of prenatal alcohol exposure on gray matter volume and cortical surface area of 2 to 3-year-old children in a South African birth cohort / S. Subramoney, S.H. Joshi, C.J. Wedderburn [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* -2022. – Vol. 46, № 7. – P. 1233-1247.

198. The Influence of Alcohol Consumption on Intestinal Nutrient Absorption: A Comprehensive Review / M. Butts, V.L. Sundaram, U. Murughiyan [et al.] // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 24, № 15(7). – P. 1571.

199. The relationship between changes in vitamin A, vitamin E, and oxidative stress levels, and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus / Ma Huashu, Zongxu Qiao, Na Li [et al.] // *Ann Palliat Med.* – 2021. – Vol. 10(6). – P. 6630-6636.

200. The Relationship Between Socioeconomic Status and Brain Volume in Children and Adolescents With Prenatal Alcohol Exposure / K.A. Uban, E. Kan, J.R. Wozniak [et al.] // *Front Hum Neurosci.* -2020. – Vol. 8, № 14. – P. 85.

201. The Role of Oxidative Stress and Antioxidant Balance in Pregnancy / T. Hussain, Ghulam Murtaza, Elsayed Metwally [et al.] // *Mediators Inflamm.* -2021. – Vol. 27:2021:9962860.

202. The Status of Oxidative Stress in Patients with Alcohol Dependence: A Meta-Analysis / M. Yang, X. Zhou, X. Tan [et al.] // *Antioxidants (Basel).* -2022. – Vol. 28, № 11(10). – P. 1919.

203. The validity of phosphatidylethanol in dried blood spots of newborns for the identification of prenatal alcohol exposure / L.N. Bakhireva, L. Leeman, R.D. Savich [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* - 2014. - Vol. 38, № 4. - P. 1078–1085.

204. Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders / H.E. Hoyme, W.O. Kalberg, A.J. Elliott [et al.] // *Pediatrics.* -2016. – Vol. 138. – P. 2.

205. Vitamin A and Pregnancy: A Narrative Review / S.B. Maia, Alex Sandro Rolland Souza, Maria de Fátima Costa Caminha [et al.] // *Nutrients*. -2019. – Vol. 22, № 11(3). – P. 681.

206. Volume changes and brain-behavior relationships in white matter and subcortical gray matter in children with prenatal alcohol exposure / P. Gautam, C. Lebel, K.L. Narr [et al.] // *Hum Brain Mapp*. -2015. – Vol. 36(6). – P. 2318-2329.

207. Wdowiak, A. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity in pregnancy complicated by diabetes / A. Wdowiak, I. Brzozowski, I. Bojar // *Ann Agric Environ Med*. -2015. – Vol. 22, № 2. – P. 297–300.

208. Workers' Lifestyles and Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine as an Oxidative Stress Marker / S. Watanabe, Y.S. Li, Y. Kawasaki [et al.] // *J UOEH*. -2019. – Vol. 41, № 4. – P. 431-436.

209. Yuksel, S. Malondialdehyde and nitric oxide levels and catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase levels in maternal blood during different trimesters of pregnancy and in the cord blood of newborns / S. Yuksel, A.A. Yigit // *Turk. J. Med. Sci.* - 2015. - Vol. 45. - P. 454-459.

210. Zinc deficiency as a mediator of toxic effects of alcohol abuse / A.V. Skalny, M.G. Skalnaya, A.R. Grabeklis [et al.] // *Eur J Nutr*. -2018. – Vol. 57, № 7. – P. 2313-2322.