

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА



Е. П. Ганчар, Л. В. Гутикова, А. В. Наумов, Е. М. Дорошенко, В. Ю. Смирнов

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Проблема антенатальной гибели плода представляет собой одну из ключевых задач современной медицины, требующую комплексного подхода, включающего развитие новых диагностических методов, улучшение акушерской помощи и обеспечение социальной и психологической поддержки для семей, столкнувшихся с перинатальной утратой. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на поиск комбинации новых прогностических биомаркеров, используя современные омикс-технологии.

Цель. На основании изучения метаболомного профиля свободных аминокислот у женщин в III триместре беременности создать метод прогнозирования антенатальной гибели плода.

Материал и методы. На I этапе произведен забор плазмы крови у 722 женщин с наличием одного и более факторов материнского риска по развитию фетоплацентарной недостаточности в сроке 28-38 недель беременности. Произведен анализ исходов беременности и родов у данных пациентов. На 2 этапе включены 34 пациента: 1-ю группу (основную) составили 12 пациентов, у которых произошла антенатальная гибель плода в III триместре беременности; 2-ю группу (контрольную) – 22 женщины с физиологическим течением беременности и рождением новорожденного без признаков хронической гипоксии. Анализ 48 аминокислот и их производных был осуществлен с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Выявлены статистически значимые различия концентрации 7 аминокислот и их производных в сравниваемых группах: цистеиновой кислоты (Cys), аспартата (Asp), глутатиона (GSH), глутамата (Glu), 3-метилгистидина (3MHis), карнозина (Car), таурина (Tau), $p < 0,05$. Методом логистической регрессии получена формула, включающая определение концентрации таурина и метионина в плазме крови женщин в III триместре беременности, при расчете индекса $p > 0,569$ прогнозируют высокую вероятность антенатальной гибели плода.

Выводы. Предложен метод прогнозирования антенатальной гибели плода в III триместре беременности с чувствительностью 95,5%, специфичностью – 91,7%.

Ключевые слова: антенатальная гибель плода, прогнозирование, аминокислоты, метаболомика.

Для цитирования: Способ прогнозирования антенатальной гибели плода / Е. П. Ганчар, Л. В. Гутикова, А. В. Наумов, Е. М. Дорошенко, В. Ю. Смирнов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2025. Т. 23, № 1. С. 41-48. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-1-41-48>

Введение

Охрана здоровья женщин и детей входит в число приоритетных направлений государственной политики в Республике Беларусь, имеет важное медико-социальное значение как для современного этапа развития общества, так и для будущего страны [1-3]. Актуальность проблемы антенатальной гибели плода (АГП) обусловлена рядом факторов, включая демографическую ситуацию и состояние здоровья женщин репродуктивного возраста. В условиях снижения уровня рождаемости и естественной убыли населения обеспечение репродуктивного здоровья женщин и снижение перинатальных потерь – ключевые задачи государственной политики нашей страны в области здравоохранения [4, 5]. Несмотря на достижения современной медицины, АГП остается распространенной и трудно прогнозируемой причиной перинатальных потерь [6, 7]. Ежегодно в мире фиксируется от 2 до 3 млн случаев антенатальной гибели плода, особенно на поздних сроках беременности. В ряде стран, особенно с недостаточным уровнем медицинского обслуживания, этот показатель остается критически высоким, отражая нерешенность проблемы на глобальном уровне [8, 9]. Часто АГП наступает внезапно и часто без видимых клинических предвестников. Это обусловлено сложностью диагностики, а также отсутствием четких прогностических мар-

керов, что делает задачу своевременного обнаружения и предотвращения таких случаев особенно актуальной для исследований в области перинатальной медицины.

Потеря плода оказывает мощное негативное воздействие на психическое здоровье матери, вызывая депрессию, тревожные расстройства и чувство вины, а также повышая риск осложнений при последующих беременностях. Данное состояние требует значительных усилий для обеспечения медицинской и психологической поддержки семьи, что также увеличивает нагрузку на систему здравоохранения [10]. АГП влечет за собой не только эмоциональные потери для семьи, но и значительные затраты на лечение осложнений и обеспечение медицинского сопровождения при последующих беременностях [11]. К тому же требуются значительные ресурсы для диагностики причин гибели плода и разработки профилактических мер.

Современная медицина нуждается в разработке новых методов диагностики и профилактики, способных повысить точность прогнозирования рисков АГП. Актуальность проблемы подчеркивается необходимостью внедрения высокоточных технологий для выявления предвестников гибели плода. Таким образом, проблема АГП представляет собой одну из ключевых задач современной медицины, требующую комплексного

подхода, включающего развитие новых диагностических методов, улучшение акушерской помощи и обеспечение социальной и психологической поддержки для семей, столкнувшихся с перинатальной утратой. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на поиск комбинации прогностических биомаркеров, используя современные омикс-технологии, такие как метаболомика, протеомика, геномика, транскриптомика.

Метаболомика – наука, изучающая метаболитический профиль биологических жидкостей и тканей, дает понимание молекулярных процессов, происходящих в организме [12-14]. В контексте АГП метаболомика может служить мощным инструментом для раннего выявления патологических процессов, предшествующих гибели плода, а именно – идентификации биомаркеров гипоксии и окислительного стресса, выявление изменений в энергетическом и аминокислотном обмене, анализ метаболитов воспаления и иммунного ответа. Гипоксия и окислительный стресс – основные патогенетические механизмы, предшествующие гибели плода. Метаболомика позволяет выявить специфические маркеры, например, такие как лактат, малондиальдегид, что сигнализирует о прогрессирующем клеточном повреждении [15]. Метаболомные профили также позволяют оценить состояние плаценты, анализируя соединения, связанные с транспортом питательных веществ и кислорода. Нарушения в метаболитах, таких как ацетат или липиды, могут указывать на воспаление или недостаточное кровоснабжение плаценты. Нарушения в уровнях метаболитов, таких как глюкоза, пируват и АТФ, отражают проблемы в энергетическом обмене. Плод, находящийся в состоянии стресса или гипоксии, будет демонстрировать сдвиги в гликолизе и других энергетических процессах. Повышение или снижение уровней определенных аминокислот может указывать на активацию катаболических процессов или нарушенную функцию печени и почек плода [16]. Эти изменения позволяют прогнозировать потенциальные осложнения на ранних стадиях. Системное или локальное воспаление может предшествовать антенатальной гибели [15]. Метаболомика позволяет измерять уровни провоспалительных медиаторов, таких как цитокины, а также липиды и другие метаболиты, связанные с воспалением. Нарушение иммунных процессов матери или плода может сопровождаться повышением определенных метаболитов, которые можно отследить в биологических жидкостях, таких как оксипролин и другие показатели повреждения тканей. Используя метаболомные данные, можно создавать математические модели и алгоритмы, которые объединяют несколько метаболитов для построения прогностических индексов. Эти модели учитывают множество факторов, таких как плацентарные изменения, обмен кислорода и энергии, а также иммунные реакции, для точного прогноза риска гибели плода. Преимущества метаболомики в прогнозировании – высокая чувствительность и специфичность. Метаболомика позволяет детально оценить изменения, происходящие

на молекулярном уровне, что делает ее более чувствительной и специфичной, чем традиционные методы диагностики. Благодаря возможности выявления метаболитических изменений задолго до появления клинических симптомов, метаболомика позволяет предсказать риск АГП и своевременно принять профилактические меры.

Таким образом, метаболомика представляет собой перспективный инструмент в прогнозировании АГП, позволяя выявлять биомаркеры стресса, энергетических нарушений, воспалительных процессов и других факторов, связанных с риском гибели плода.

Цель исследования – на основании изучения метаболомного профиля свободных аминокислот у женщин в III триместре беременности создать метод прогнозирования АГП.

Материал и методы

С целью создания метода прогнозирования АГП на 1 этапе был произведен забор плазмы крови у 722 женщин с наличием одного и более факторов материнского риска по развитию фетоплацентарной недостаточности (оперированная матка; крупный плод; многоводие; многоплодие; миома матки; аборт, выскабливания полости матки; перенесенные воспалительные заболевания матки и придатков, вагиниты и вагиноз; отягощенный акушерский анамнез (мертворождения, выкидыши, случаи смерти детей в неонатальном периоде, рождение детей с пороками развития); рождение маловесных детей в анамнезе; угроза прерывания беременности; курение; анемия; хроническая артериальная гипертензия; преэклампсия в предыдущей беременности) в сроке 28-38 недель беременности (стратификация материнского риска проведена согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 17 от 19.02.2018 об утверждении клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии»). Плазма криоконсервирована в условиях умеренно низкой температуры (-80°C). Произведен анализ исходов беременности и родов у данных пациентов.

На 2 этапе в исследование были включены 34 пациента: 1-ю группу (основную) составили 12 пациентов, у которых произошла АГП в III триместре беременности; 2-ю группу (контрольную) – 22 женщины с физиологическим течением беременности и рождением новорожденного без признаков хронической гипоксии. Определение концентрации аминокислот, их производных и метаболитов проводили в научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» на хроматографической системе HPLC Agilent 1200, содержащей 4-канальный градиентный насос, термостат колонок, автосамплер и детектор флуоресценции. Регистрация хроматограмм и их количественная обработка осуществлялась с помощью Agilent ChemStation B 03.01. Содержание общих аминокислот в плазме определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по модифицирован-

ному методу [17]. Определялась концентрация цистеина (Cys), гомоцистеина (Hcy), цистеинил-глицина (CysGly), γ -глутамилцистеина (γ GluCys), цистеиновой кислоты (CA), фосфосерина (PSer), цистеинсульфината (CSA), аспартата (Asp), глутатиона (GSH), гомоцистеата (HCA), глутамата (Glu), аспарагина (Asn), серина (Ser), α -аминоадипиновой кислоты (α AAA), глутамин (Gln), гистидина (His), треонина (Thr), 1-метилгистидина (1MHis), 3-метилгистидина (3MHis), глицина (Gly), фосфоэтанолamina (PEA), цитруллина (Citr), аргинина (Arg), ансерина (Ans), аланина (Ala), β -аланина (β Ala), карнозина (Car), таурина (Tau), асимметричного диметиларгинина (ADMA), симметричного диметиларгинина (SDMA), α -аминомасляной кислоты (α ABA), β -аминомасляной кислоты (GABA), тирозина (Tyr), этаноламина (EA), валина (Val), метионина (Met), цистатионина (Ctn), триптофана (Trp), фенилаланина (Phe), изолейцина (Ile), лейцина (Leu), лизина (Lys), орнитина (Orn).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (SN - AXAR207F394425FA-Q). Применялись методы описательной статистики, методы логистической регрессии и ROC-анализ, при сравнении двух независимых групп по количественному признаку, не подчиняющемуся нормальному распределению, использовали U-критерий Манна-Уитни. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты, включенные в исследование, не имели значимых различий по возрасту, социально-экономическому статусу ($p > 0,05$). Гестационный срок при родоразрешении в основной группе составил 35,6 (33,2-38,2) недели, в контрольной группе – 39,5 (38,5-39,4) ($p < 0,05$).

Проведен анализ содержания 48 аминокислот, их производных и метаболитов в плазме крови обследованных пациентов (табл. 1.).

При анализе полученных данных выявлено, что концентрация 7 параметров в сравниваемых группах статистически значимо различается: концентрация цистеиновой кислоты (CA), аспартата (Asp), глутатиона (GSH), глутамата (Glu), 3-метилгистидина (3MHis), карнозина (Car), таурина (Tau).

С целью выявления признаков, ассоциированных с АГП, выполнена мно-

Таблица 1. – Содержание свободных аминокислот, их производных и метаболитов в сравниваемых группах, μ моль/л

Table 1. – Content of free amino acids, their derivatives and metabolites in the compared groups, μ mol/l

Показатель	Контрольная группа, n=22	Основная группа, n=12
Цистеиновая кислота (CA)	1,26 [0,808-1,67]	0,693 [0,306-0,846]*
Фосфосерин (PSer)	0,788 [0,541-1,05]	0,554 [0,399-0,797]
Цистеинсульфиновая кислота (CSA)	2,24 [0,82-3,11]	1,62 [0,657-2,72]
Аспарат (Asp)	296 [211-350]	169 [158-254]*
Глутатион (GSH)	2,34 [1,74-3,93]	6,99 [6,04-8,33]*
Гомоцистеиновая кислота (HCA)	0,0961 [0,0553-0,151]	0,0929 [0,0673-0,142]
Глутамат (Glu)	925 [762-1003]	582 [508-662]*
Аспарагин (Asn)	91,2 [59,7-119]	105 [94,9-115]
Серин (Ser)	329 [276-385]	271 [250-313]
α -аминоадипиновая кислота (α AAA)	4,71 [3,73-5,33]	3,57 [3,37-4,73]
Глутамин (Gln)	586 [321-746]	652 [596-758]
Гистидин (His)	86,5 [67,1-100]	92,7 [80,9-99,3]
Гомосерин (HoSer)	0,176 [0,106-0,242]	0,157 [0,134-0,233]
3-метилгистидин (3MHis)	0,684 [0,53-1,37]	1,58 [1,18-2,49]*
Глицин (Gly)	183 [141-202]	145 [119-163]
Фосфоэтаноламин (PEA)	0,298 [0,11-0,421]	0,146 [0,0689-0,371]
Треонин (Thr)	547 [398-605]	519 [495-603]
1-метилгистидин (1MHis)	2,14 [1,52-2,84]	1,77 [1,52-2,29]
Цитруллин (Citr)	37,8 [30,9-45,7]	39,9 [34,5-46,5]
Аргинин (Arg)	176 [138-190]	157 [148-176]
Ансерин (Ans)	1,27 [0,619-3,13]	1,87 [1,19-3,42]
β -аланин (β Ala)	2,43 [1,85-3,08]	2,13 [1,59-2,6]
Карнозин (Car)	0,67 [0,42-0,796]	1,03 [0,836-1,26]*
Гипотаурин (HrTau)	0,758 [0,384-1,11]	0,603 [0,505-0,755]
Аланин (Ala)	1168 [1091-1369]	1223 [1061-1400]
Таурин (Tau)	90,4 [54,4-125]	57,6 [51,4-76,7]*
Асимметричный диметиларгинин (ADMA)	1,2 [1,1-1,62]	1,32 [1,13-1,53]
Симметричный диметиларгинин (SDMA)	0,619 [0,442-0,866]	0,529 [0,455-0,637]
β -аминомасляная кислота (β ABA),	1,43 [1-1,9]	1,36 [1,02-2,04]
γ -аминомасляная кислота (GABA),	1,03 [0,707-2,31]	1,24 [0,686-2,07]
Тирозин (Tyr)	111 [84,8-129]	106 [97,7-118]
α -аминомасляная кислота (α ABA)	45,6 [33-67]	40 [34,1-49,1]
Этаноламин (EA)	10,7 [7,79-13,5]	10,6 [8,66-12,8]
Валин (Val),	616 [542-792]	559 [512-631]
Метионин (Met)	45,3 [27,5-55,6]	49,2 [45,3-53,5]
Цистатионин (Ctn)	12,2 [5,36-30,5]	11,9 [9,39-15,5]
Триптофан (Trp)	148 [89,1-175]	156 [129-172]
Фенилаланин (Phe)	239 [166-274]	173 [158-201]
Изолейцин (Ile)	181 [127-203]	149 [132-175]
Лейцин (Leu)	298 [253-362]	259 [223-319]
Оксилизин (HLys)	6,18 [2,55-7,66]	3,96 [2,72-4,71]
Орнитин (Orn)	102 [64,3-146]	67,9 [60,2-83,2]
Лизин (Lys)	645 [518-774]	562 [531-662]

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-й и 75-й процентили;

* – статистически значимые различия (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$)

жественная логистическая регрессия исследуемых показателей. Снижение количества переменных модели без существенного снижения ее прогностической значимости – важная задача данного этапа. Для этого с помощью процедуры Боруа провели предварительный отбор переменных.

Значимости переменных в порядке их убывания представлены на рисунке 1.

Для дальнейшего анализа были отобраны показатели со значимостью >5,0. Сравнение многофакторных регрессионных моделей, построенных с использованием переменных из этого списка, по минимальной величине АИС (информационного критерия Акаике), имеющих достоверные коэффициенты регрессии, позволило выбрать только одну, наиболее оптимальную модель. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа представлены в таблице 2.

Эффективность дихотомического диагностического теста представлена в таблице 3.

Точка разделения определялась тестом Юдена – рисунок 2.

Прогностическая эффективность полученной модели была оценена при помощи ROC-анализа. Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,928 [95% ДИ 0,807; 1,0] рисунок 3.

Оценку риска АГП можно вычислить по формуле (1), полученной на основании построенной регрессионной модели:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где
 p – вероятность антенатальной гибели плода;
 $z = -2,47 - 0,106 \times [\text{Tau}] + 0,244 \times [\text{Met}]$;
 [Tau] – концентрация таурина (мкмоль/л);
 [Met] – концентрация метионина (мкмоль/л);
 e – основание натурального логарифма (e = 2,718).

Таблица 2. – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Table 2. – Results of multivariate logistic regression analysis

Независимый параметр	Параметр регрессионного уравнения (в)	Стандартная ошибка	Тест Вальда	p	Отношение шансов (ОШ)
	-2,47	2,64	-0,935	0,35	
Tau	-0,106	0,0382	-2,78	0,00544	0,96 (0,9-3,1)
Met	0,244	0,0996	2,45	0,0142	1,13 (1,01-1,25)

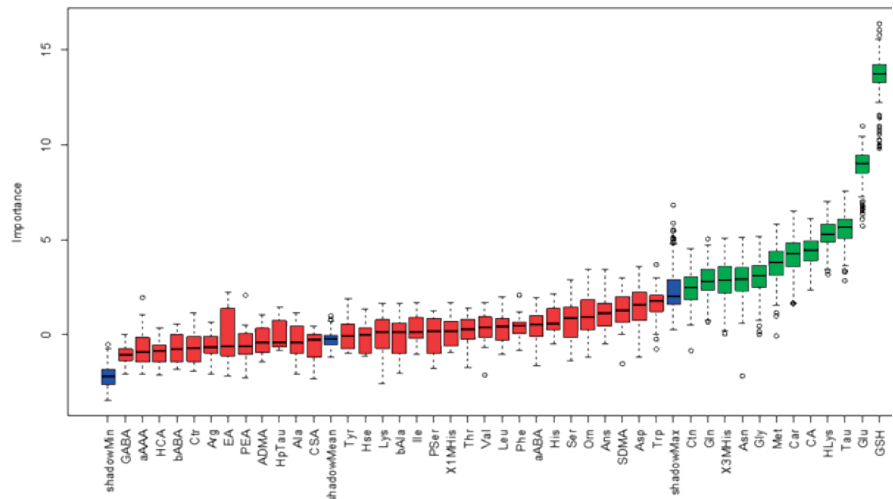


Рисунок 1. – Графическое изображение переменных в порядке убывания

Figure 1. – Graphical representation of variables in descending order

Таблица 3. – Результаты дихотомического диагностического теста Юдена

Table 3. – Results of Youden’s dichotomous diagnostic test

Статистический параметр	Показатель	Границы 95% доверительного интервала, нижняя	Границы 95% доверительного интервала, верхняя
Точка разделения	0,569	-	-
Se (чувствительность)	0,955	0,772	0,999
Sp (специфичность)	0,917	0,615	0,998
PPV (прогностическая ценность положительного результата)	0,955	0,753	0,999
NPV (прогностическая ценность отрицательного результата)	0,917	0,639	0,998
DLR.Positive (положительное отношение правдоподобия)	11,5	1,75	75
DLR.Negative (отрицательное отношение правдоподобия)	0,0496	0,00725	0,339

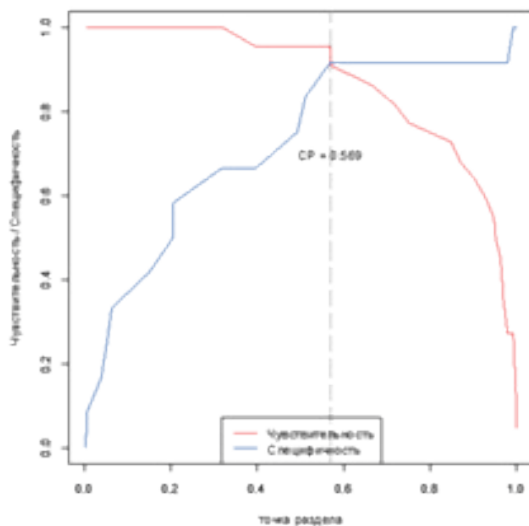


Рисунок 2. – Графическое изображение точки разделения

Figure 2. – Graphic representation of the split point

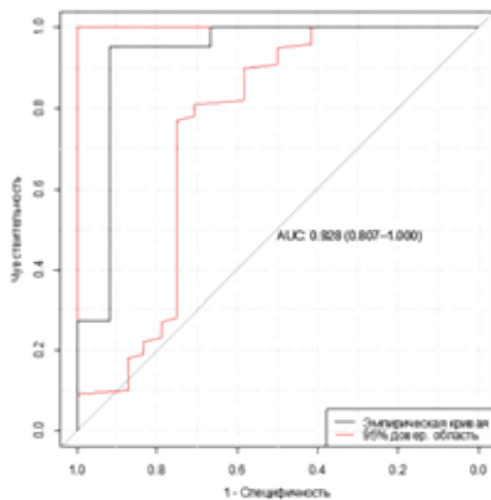


Рисунок 3. – ROC-анализ (прогностическая эффективность полученной модели)

Figure 3. – ROC analysis (predictive efficiency of the obtained model)

При расчетном значении $p > 0,569$ прогнозируют высокую вероятность антенатальной гибели плода. Чувствительность способа – 95,5%, специфичность – 91,7%.

Приводим примеры, подтверждающие возможность осуществления изобретения.

Пример 1. Пациентка М., 29 лет, повторно беременная первородящая, с отягощенным акушерским анамнезом. Срок беременности 33 недели. Беременность отягощена угрозой прерывания в I-м и III-м триместрах. В сроках 12, 28 недель перенесла острую респираторную инфекцию верхних дыхательных путей в легкой клинической форме. Состояние женщины перед обследованием удовлетворительное. Жалоб нет. Предлежание плода головное. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 144 уд. в минуту. Данные УЗИ и доплерометрии в пределах нормы. Концентрация таурина (Tau) – 51,4 мкмоль/л, метионина (Met) – 52,3 мкмоль/л. Получен

результат по формуле (1) $p=0,992$, что соответствует высокому риску антенатальной гибели плода. Диагностирована антенатальная гибель плода в 35 недель 4 дня, масса плода – 2650 г, длина – 45 см.

Пример 2. Пациентка Х., 24 года, повторно беременная первородящая, с отягощенным акушерским анамнезом (самопроизвольный выкидыш в сроке 8-9 недель). Срок беременности 32-33 недели. Беременность отягощена угрозой прерывания, анемией I степени, ожирением I степени, хроническим пиелонефритом. В сроке 8-9 недель перенесла острую респираторную инфекцию верхних дыхательных путей в легкой клинической форме. Состояние женщины перед обследованием удовлетворительное. Жалоб нет. Предлежание плода головное. Сердцебиение плода 148 уд. в минуту, ясное, ритмичное. Концентрация таурина (Tau) – 111 мкмоль/л, метионина (Met) – 30,1 мкмоль/л. Получен результат по формуле (1) $p=0,127$, что соответствует низкому риску антенатальной гибели плода. Роды через естественные родовые пути в 38-39 недель. Родился доношенный ребенок с массой 3470 г, длиной 52 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов,

Приведенные примеры подтверждают высокую эффективность предлагаемого способа, при этом достаточно однократного обследования женщин в III триместре беременности.

Изменения уровня аминокислот, таких как таурин и метионин, могут играть важную роль в диагностике и прогнозировании АГП, так как они отражают биохимические нарушения, связанные с патологическими процессами, предшествующими гибели плода [18].

Таурин служит маркером оксидативного стресса и клеточного повреждения. Данная аминокислота активно участвует в защите клеток от повреждений, вызванных оксидативным стрессом, регулирует осмотический баланс, особенно в плацентарной ткани и сердце плода. Снижение таурина может сигнализировать о прогрессирующем окислительном стрессе и повреждении тканей плода, что часто предшествует гибели. Снижение уровня таурина может быть связано с ухудшением кровоснабжения плода, гипоксией и снижением клеточной защиты, что делает его ценным маркером дистресса [19].

Повышение уровня метионина может отражать нарушение обмена веществ у плода, связанное с недостатком кислорода и угнетением функций печени и почек. Метионин может накапливаться из-за нарушения его метаболизма, что указывает на проблемы в синтезе и расщеплении аминокислот. Как предшественник S-аденозилметионина, метионин необходим для процессов метилирования, участвующих в активации и деактивации генов [20]. Повышенные уровни метионина могут свидетельствовать о нарушениях в метилировании, влияющих на жизнеспособность клеток плода. Снижение таурина и повышение метионина может сигнализировать о начале необратимых процессов, отражать состояния стресса и гипоксии. Мониторинг данных

аминокислот – таурина и метионина – позволит врачам вовремя выявить потенциальные угрозы и предпринять активные действия, позволяющие предотвратить гибель плода.

Заключение

Таким образом, на основании изучения метаболического профиля у беременных в III триместре нами создан новый высокоточный метод прогнозирования АГП с чувствительностью

Литература

1. О демографической безопасности Республики Беларусь : Закон Респ. Беларусь от 4 янв. 2002 г. № 80-3 // ЭТАЛОН: информ.-поисковая система. – URL: <https://etalonline.by/document/?regnum=h10200080> (дата обращения: 03.11.2024).
2. Об утверждении Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016-2020 годы : постановление Совета Министров Респ. Беларусь от 14 марта 2016 г. № 200 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C21600200> (дата обращения: 03.11.2024).
3. Об утверждении Концепции национальной безопасности Республики Беларусь : решение Всебелорусского народного собрания от 25 апр. 2024 г. № 5 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=P924v0005> (дата обращения: 03.11.2024).
4. Приоритеты государственной политики в сфере здравоохранения и достижения системы здравоохранения Республики Беларусь / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – URL: <http://minzdrav.gov.by/ru/novoe-na-sayte/prioritety-gosudarstvennoy-politiki-v-sfere-zdravookhraneniya-i-dostizheniya-sistemy-zdravookhraneniya/> (дата обращения: 03.11.2024).
5. Государственная программа «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021-2025 годы : постановление Совета Министров Респ. Беларусь от 19 янв. 2021 № 28 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=C22100028> (дата обращения: 03.11.2024).
6. Антенатальная гибель плода: клинико-биохимические параллели и особенности родоразрешения / Ю. К. Гусак, В. Г. Чикин, А. В. Хованов [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 22. – С. 38-43. – doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-22-38-43. – edn: ROSWOG.
7. Анализ причин антенатальной смерти доношенного плода в Челябинской области / А. В. Чижовская, Э. А. Казачкова, Е. Л. Казачков, Ю. А. Семёнов // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 122-134. – doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-122-134. – edn: GJTOSV.
8. Антенатальная гибель плода: нерешенные вопросы / И. И. Иванов, Е. Н. Ляшенко, Н. В. Косолапова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 37-41. – doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-37-41. – edn: SENXEX.
9. Heazell, A. Stillbirth – a challenge for the 21st century / A. Heazell // BMC Pregnancy Childbirth. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 388. – doi: 10.1186/s12884-016-1181-8.
10. Добряков, И. В. Перинатальные утраты: психологические аспекты, специфика горевания, формы психологической помощи / И. В. Добряков, М. Е. Блох, Л. М. Фаерберг // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 3. – С. 4-10. – edn: TZXFKN.
11. Anxiety and depression in pregnant women who have experienced a previous perinatal loss: a case-cohort study from Scandinavia / A. Mainali, J. J. Infanti, S. B. Thapa [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 111. – doi: 10.1186/s12884-022-05318-2.
12. Использование подходов метаболомики в анализе лекарственных растений и фитопрепаратов / А. А. Орлова, Й. Стругар, О. Ю. Штарк [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 97-105. – doi: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-97-105. – edn: TOSDIQ.
13. Пальцев, М. А. Метаболические исследования с позиции персонализированной медицины / М. А. Пальцев, О. Ю. Зольникова // Молекулярная медицина. – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 3-7. – doi: 10.29296/24999490-2023-01-01. – edn: FLTSQI.
14. Zhou, J. Applications of liquid chromatography-mass spectrometry based metabolomics in predictive and personalized medicine / J. Zhou, L. Zhong // Front. Mol. Biosci. – 2022. – № 9. – P. 1049016. – doi: 10.3389/fmolb.2022.1049016.
15. Особенности метаболического профиля у новорожденных с задержкой внутриутробного роста / И. И. Рюмина, Н. А. Франкевич, А. П. Гасанбекова [и др.] // Доктор.Ру. – 2024. – Т. 23, № 6. – С. 64-69. – doi: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-64-69. – edn: RYSNOA.
16. Анализ метаболических путей при задержке роста плода / Н. Е. Кан, З. В. Хачатрян, В. В. Чаговец [и др.] // Биомедицинская химия. – 2020. – Т. 66, № 2. – С. 174-180. – doi: 10.18097/PBMC20206602174. – edn: JUNPYI.
17. Наумов, А. В. Определение гомоцистеина методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией в микрообъемах биологической жидкости / А. В. Наумов, Е. М. Дорошенко // Аналитика РБ – 2010: сборник тезисов докладов Республиканской научной конференции по аналитической химии с международным участием, Минск, 14-15 мая 2010 г. / отв. за вып. В. В. Егоров, А. Л. Гулевич, В. А. Назаров. – Минск, 2010. – С. 138.
18. Аминокислоты, их производные и регуляция метаболизма / А. А. Кричевская, А. И. Лукаш, В. С. Шугалей, Т. И. Бондаренко ; отв. ред. З. Г. Бронуицкая. – Ростов н/Д : Изд-во Рост. ун-та, 1983. – 111 с.

19. Стручкова, И. В. Аминокислоты : учеб. пособие / И. В. Стручкова, А. А. Брилкина. – Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2016. – 32 с.
 20. Jong, C. J. The Role of Taurine in Mitochondria Health: More Than Just an Antioxidant / C. J. Jong, P. Sandal, S. W. Schaffer // *Molecules*. – 2021. – Т. 26, № 16. – P. 4913. – doi: 10.3390/molecules26164913.
- References**
1. О демографической безопасности Республики Беларусь. Закон Республики Беларусь № 80-3 (Jan 4, 2002) [Internet]. Available from: <https://etalonline.by/document/?regnum=h10200080> (Russian).
 2. Sovet Ministrov Respubliki Belarus. Ob utverzhdenii Gosudarstvennoj programmy „Zdorove naroda i demograficheskaja bezopasnost Respubliki Belarus” na 2016-2020 gody. Postanovlenie № 200 (Mar 14, 2016) [Internet]. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C21600200> (Russian).
 3. Ob utverzhdenii Konceptii nacionalnoj bezopasnosti Respubliki Belarus. Reshenie Vsebelorusskogo narodnogo sobranija № 5 (Apr 22, 2024) [Internet]. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=P924v0005> (Russian).
 4. Ministerstvo zdavoohranenija Respubliki Belarus. Prioritety gosudarstvennoj politiki v sfere zdavoohranenija i dostizhenija sistemy zdavoohranenija Respubliki Belarus [Internet]. Available from: <http://minzdrav.gov.by/ru/novoe-na-sajte/prioritety-gosudarstvennoy-politiki-v-sfere-zdavoohraneniya-i-dostizheniya-sistemy-zdavoohraneni/> (Russian).
 5. Sovet Ministrov Respubliki Belarus. Gosudarstvennaja programma „Zdorove naroda i demograficheskaja bezopasnost” na 2021-2025 gody. Postanovlenie № 28 (Jan 19, 2021) [Internet]. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=C22100028> (Russian).
 6. Gusak YuK, Chikin VG, Khovanov AV, Novikova AV, Gusak NYu. Antenatal Fetal Death: Clinical and Biochemical Parallels and Features of Delivery. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2020;16(22):38-43. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-22-38-43. edn: ROSWOG. (Russian).
 7. Chizhovskaya AV, Kazachkova EA, Kazachkov EL, Semenov YuA. Analysis of the causes of antenatal death of premature fetuses in the Chelyabinsk region. *Ural medical journal*. 2023;22(2.):122-134. doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-122-134. edn: GJTOCV. (Russian).
 8. Ivanov II, Lyashenko EN, Kosolapova NV, Cheripko MV, Prochan EN, Lyashenko AS. Antenatal fetal death: unsolved problems. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2020;23(1):37-41. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-37-41. edn: SENXEX. (Russian).
 9. Heazell A. Stillbirth – a challenge for the 21st century. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):388. doi: 10.1186/s12884-016-1181-8.
 10. Dobryakov IV, Blokh ME, Faerberg LM. Perinatal loss: psychological aspects, the specificity of mourning, forms of psychological help. *Journal of obstetrics and womans diseases*. 2015;64(3):4-10. edn: TZXFKH. (Russian).
 11. Mainali A, Infanti JJ, Thapa SB, Jacobsen GW, Larose TL. Anxiety and depression in pregnant women who have experienced a previous perinatal loss: a case-cohort study from Scandinavia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):111. doi: 10.1186/s12884-022-05318-2.
 12. Orlova AA, Strugar J, Shtark OYu, Zhukov VA, Luzhanin VG, Povydysh MN. Use of metabolomic approaches in analysis of medicinal plants and phytopreparations. *Drug development & registration*. 2021;10(1):97-105. doi: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-97-105. edn: TOSDIQ. (Russian).
 13. Paltzev MA, Zolnikova OYu. Metabolic research from the standpoint of personalized medicine. *Molecular medicine*. 2023;21(1):3-7. doi: 10.29296/24999490-2023-01-01. edn: FLTSQI. (Russian).
 14. Zhou J, Zhong L. Applications of liquid chromatography-mass spectrometry based metabolomics in predictive and personalized medicine. *Front Mol Biosci*. 2022;9:1049016. doi: 10.3389/fmolb.2022.1049016.
 15. Ryumina II, Frankevich NA, Gasanbekova AP, Kan NE, Ulyanova ON, Khabibullina AI, Frankevich VE. Features of the metabolomic profile in newborns with intrauterine growth restriction. *Doctor.Ru*. 2024;23(6):64-69. doi: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-64-69. edn: RYSNOA. (Russian).
 16. Kan NE, Khachatryan ZV, Chagovets VV, Starodubtseva NL, Amiraslanov EY, Tyutyunnik VL, Lomova NA, Frankevich VE. Analysis of metabolic pathways in intrauterine growth restriction. *Biomedicinskaja himija*. 2020;66(2):174-180. doi: 10.18097/PBMC20206602174. edn: JUNPYI. (Russian).
 17. Naumov AV, Doroshenko EM. Opreделение gomocisteina metodom VJeZhH s predkolonochnoj derivatizacijej v mikroobjomah biologicheskoj zhidkosteij. In: Egorov VV, Gulevich AL, Nazarov VA, editors. *Analitika RB – 2010*. Sbornik tezisov dokladov Respublikanskoj nauchnoj konferencii po analiticheskoj himii s mezhdunarodnym uchastiem”; 2010 May 14-15; Minsk. Minsk; 2010. p. 138. (Russian).
 18. Krichevskaja AA, Lukash AI, Shugalej VS, Bondarenko TI. Aminokisloty, ih proizvodnye i reguljacija metabolizma. Bronovickaja ZG, editor. Rostov n/D: Izdatelstvo Rostovskogo universiteta; 1983. 111 p. (Russian).
 19. Struchkova IV, Brilkina AA. Aminokisloty. Nizhnij Novgorod: Nizhegorodskij gosuniversitet; 2016. 32 p. (Russian).
 20. Jong CJ, Sandal P, Schaffer SW. The Role of Taurine in Mitochondria Health: More than Just an Antioxidant. *Molecules*. 2021;26(16):4913. doi: 10.3390/molecules26164913.

METHOD FOR PREDICTING ANTENATAL FETAL DEATH

E. P. Ganchar, L. V. Gutikova, A. V. Naumov, E. M. Doroshenko, V. Yu. Smirnov
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. The problem of antenatal fetal death is one of the key tasks of modern medicine that requires a comprehensive approach, including the development of new diagnostic methods, improvement of obstetric care and provision of social and psychological support for families facing perinatal loss. Further research is needed to find a combination of new prognostic biomarkers using modern omics technologies.

Objective. Developing a method for predicting antenatal fetal death based on the study of the metabolomic profile of free amino acids in women in the 3rd trimester of pregnancy.

Material and methods. At the first stage, blood plasma was collected from 722 women with one or more maternal risk factors for the development of fetoplacental insufficiency at 28-38 weeks of pregnancy. The outcomes of pregnancy and childbirth in these patients were analyzed. At the 2nd stage 34 patients were included: the 1st group (main) of 12 patients who had antenatal death of the fetus in the 3rd trimester of pregnancy; the 2nd group (control) – 22 women with physiological course of pregnancy and birth of a newborn, without signs of chronic hypoxia. Analysis of 48 amino acids and their derivatives was carried out using high-performance liquid chromatography.

Results. Statistically significant differences in the concentration of 7 amino acids and their derivatives in the control groups were revealed: cysteine acid (CA), aspartate (Asp), glutathione (GSH), glutamate (Glu), 3-methylhistidine (3MHis), carnosine (Car), taurine (Tau), $p < 0.05$. The method of logistic regression was used to obtain a formula that includes the evaluation of the concentration of taurine and methionine in the blood plasma of women in the 3rd trimester of pregnancy; when calculating the index $p > 0.569$ a high probability of antenatal fetal death is predicted.

Conclusions. A method for predicting antenatal fetal death in the 3rd trimester of pregnancy with a sensitivity of 95.5% and a specificity of 91.7% is proposed.

Keywords: antenatal fetal death, prediction, amino acids, metabolomics.

For citation: Ganchar EP, Gutikova LV, Naumov AV, Doroshenko EM, Smirnov VYu. Method for predicting antenatal fetal death. Journal of the Grodno State Medical University. 2025;23(1):41-48. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-1-41-48>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

Ганчар Елена Петровна* / Ganchar Elena, e-mail: lena-ganchar@rambler.ru,

ORCID: 0000-0002-6003-2739

Гутикова Людмила Витольдовна / Gutikova Ludmila, ORCID: 0000-0003-1894-0810

Наумов Александр Васильевич / Naumov Alexander, ORCID: 0000-0002-5459-783

Дорошенко Евгений Михайлович / Doroshenko Evgeniy, ORCID: 0000-0001-9939-8749

Смирнов Виталий Юрьевич / Smirnov Vitaly, ORCID: 0000-0002-9162-0613

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 11.11.2024

Принята к публикации / Accepted for publication: 27.01.2025