

УДК [618.3-02:616.441-008.64]-071

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-37-44>

ТРАНСТИРЕТИН – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

ОРАЗМУРАДОВ А. А., СУЛЕЙМАНОВА Ж. Ж., КУЗЬМИНА Е. А.* , МУКОВНИКОВА Е. В., ХАДДАД Х., АХМАТОВА А. Н.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва, Россия.

Резюме

Неразвивающаяся беременность – одна из важнейших проблем в практической деятельности врача-акушера-гинеколога. Транстиретин является трансплацентарным транспортным белком ТЗ, Т4 и экспрессируется в клетках цито- и синцитиотрофобласта, может являться перспективным прогностическим маркером неразвивающейся беременности.

Цель. Оценить прогностические возможности серологического маркера – транстиретина у пациенток с неразвивающейся беременностью.

Материалы и методы. Выполнено проспективное когортное исследование, в которое вошли 155 женщин в возрасте 18–45 лет, из них 155 с неразвивающейся беременностью и 47 – с прогрессирующей в сроке гестации 6–12 недель. Все участницы были разделены на 3 классификационные группы согласно сроку беременности. Для обследования пациенток были использованы клинико-статистический (анкетирование обследуемых женщин, анализ медицинских карт), лабораторный (клинический анализ крови, биохимический анализ крови в том числе оценивались тиреотропный и тиреоидные гормоны), инструментальные методы исследования (ультразвуковое исследование органов малого таза). Концентрацию транстиретина у пациенток исследуемых групп определяли протеомным анализом сыворотки крови при помощи жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (LC-MS).

Результаты. Гипотиреоз диагностировался в 19,3 % всех случаев неразвивающихся беременностей. По результатам протеомного анализа была выявлена наиболее низкая концентрация транстиретина при неразвивающейся беременности в сроке 11–12 недель ($p < 0,001$).

Заключение. Существенно сниженный уровень транстиретина на ранних сроках беременности является возможным предиктором угрозы прерывания беременности.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, транстиретин, гипотиреоз.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Оразмурадов А. А., Сулейманова Ж. Ж., Кузьмина Е. А., Муковникова Е. В., Хаддад Х., Ахматова А. Н. Транстиретин – перспективный прогностический маркер неразвивающейся беременности при гипотиреозе. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(4): 37-44. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-37-44>

*Корреспонденцию адресовать:

Кузьмина Екатерина Александровна, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, E-mail: KuzyaKaterina@gmail.com
© Оразмурадов А. А. и др.

ORIGINAL RESEARCH

TRANSTHYRETIN IS A PROMISING PROGNOSTIC MARKER OF NON-DEVELOPING PREGNANCY IN HYPOTHYROIDISM

AGAMURAD A. ORAZMURADOV, JASMINA D. SULEYMANOVA, EKATERINA A. KUZMINA*, EKATERINA V. MUKOVNIKOVA, KHALID HADDAD, ANASTASYA N. AKHMATOVA

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

English ►

Abstract

Non-developing pregnancy is one of the most important problems in the practice of an obstetrician-gynecologist. Transthyretin is a transplacental transport protein of T3, T4 and is expressed in cyto- and syncytiotrophoblast cells. Transthyretin may be a promising prognostic marker for non-developing pregnancy.

Aim. The purpose of this study is to evaluate the prognostic capabilities of the serological marker – transthyretin in patients with missed abortion.

Materials and Methods. A prospective cohort study was performed, which included 155 women aged 18-45 years, 155 of them with an undeveloped pregnancy and 47 with a progressive gestation period of 6-12 weeks. All participants were divided into 3 classification groups according to the gestation period. For the examination of the patients, clinical and statistical (questioning of the examined women, analysis of medical records), laboratory (clinical blood analysis, biochemical blood analysis, includ-

ing thyroid-stimulating and thyroid-stimulating hormones), instrumental research methods (ultrasound examination of the pelvic organs) were used. The concentration of transthyretin in the patients of the studied groups was determined by proteomic analysis of blood serum using liquid chromatography and tandem mass spectrometry (LC-MS)..

Results. Hypothyroidism was diagnosed in 19.3 % of all cases of missed abortion. According to the results of proteomic analysis, the lowest concentration of transthyretin was revealed in missed abortion at 11–12 weeks ($p < 0.001$).

Conclusion. A significantly reduced level of transthyretin in early pregnancy is a possible predictor of the threat of miscarriage.

Keywords: missed abortion, transthyretin, hypothyroidism.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Agamurad A. Orazmuradov, Jasmina D. Suleymanova, Ekaterina A. Kuzmina, Ekaterina V. Mukovnikova, Khalid Haddad, Anastasya N. Akhmatova. transthyretin is a promising prognostic marker of non-developing pregnancy in hypothyroidism. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(4): 37-44. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-37-44>

***Corresponding author:**

Dr. Ekaterina A. Kuzmina, 6, Miklukho-Maklaya str. Moscow, 117198, Russian Federation, E-mail: KuzyaKaterina@gmail.com

© Agamurad A. Orazmuradov, et al.

Введение

Неразвивающаяся беременность (НБ) является одной из важнейших проблем в практической деятельности врача-акушера-гинеколога [1]. Высокая распространенность, полиэтиологичность, отсутствие достоверных методов профилактики создают необходимость поиска новых патогенетических механизмов развития заболевания [1]. Известно, что у 23% пациентов с тиреоидной недостаточностью наблюда-

ется невынашивание беременности. У 10–15 % женщин с неразвивающейся беременностью отмечаются явные или субклинические формы гипотиреоза [1,2].

На сегодняшний день известными причинами самопроизвольного прерывания беременности являются эндокринные нарушения, анатомические пороки развития матки, а также генетические и инфекционные факторы [2]. Несмотря на это, почти в 50% до сих пор не удается

установить однозначной причины НБ [3].

В последнее время все больше внимания уделяется влиянию гормонов щитовидной железы на беременность [3–7]. Доказано, что НБ, в особенности повторная, возникает на фоне тиреопатии, а каждая четвертая пациентка имеет тот или иной вид данного заболевания, причем в 80 % случаев встречается гипотиреоз [4]. Несмотря на то, что роль первичного гипотиреоза в НБ была описана достаточно давно, в настоящее время все чаще выявляется субклиническая форма гипотиреоза, как при первой, так и при повторной беременности [5].

Трийодтиронин (Т3), и тироксин (Т4) обнаруживаются в эктоцеломической мембране и тканях эмбриона на сроке 5–6 недель беременности, в то время как выработка гормонов щитовидной железы плодом начинается в сроке 14–16 недель беременности [3]. Данное явление указывает на то, что клеточное поглощение гормонов щитовидной железы ворсинками трофобласта, вероятно, имеет решающее значение для имплантации эмбриона, плацентации и развития плода [3].

Транстиретин (ТТНУ) является трансплацентарным транспортным белком Т3, Т4 и экспрессируется в клетках цито- и синцитиотрофобласта [6]. Согласно некоторым исследованиям, экспрессия рецептора гормонов щитовидной железы, а также уровень мРНК ТТНУ в ворсинках трофобласта снижается при невынашивании беременности [3,6,7].

Таким образом, ТТНУ может являться перспективным прогностическим маркером НБ.

Цель исследования

Оценить прогностические возможности серологического маркера – ТТНУ у пациенток с неразвивающейся беременностью на ранних сроках гестации.

Материалы и методы

Было проведено проспективное когортное исследование, включающее 155 женщин с диагнозом НБ в возрасте 18–45 лет. Все женщины были разделены на 3 классификационные группы согласно сроку беременности: I группа – 52 пациентки с НБ (6–8 недель); II группа – 52 пациентки с НБ (9–10 недель) и III группа – 51 пациентка с НБ (10–12 недель), группу контроля составили 47 женщин с прогрессирующей беременностью со сроком гестации до 12 недель (группа контроля), беременность которых за-

кончилась нормальными родами. У всех участниц исследования были измерены средние сывороточные концентрации ТТНУ. С использованием методов статистического анализа была оценена корреляция между концентрацией ТТНУ и частотой встречаемости НБ.

Исследование проводилось в период с апреля 2020 года по август 2022 года на базе гинекологического отделения ГКБ им. В.М. Буянова, отделения женской консультации №7 при ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана, была обследована группа из 155 женщин с диагнозом НБ, установленным с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) в возрасте 18–45 лет.

Для обследования пациенток были использованы клинико-статистический (анкетирование обследуемых женщин, анализ медицинских карт), лабораторный (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, в том числе оценивались тиреотропный и тиреидные гормоны), инструментальные методы исследования (ультразвуковое исследование органов малого таза).

Протеомный анализ сыворотки крови исследуемых проводился при помощи жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии (LC-MS).

Диагноз «гипотиреоз» устанавливался врачом эндокринологом в 6–12 недель беременности в соответствии с критериями диагностики, утвержденными Минздравом РФ (Клинические рекомендации «Гипотиреоз», 2021). Лечение беременных с гипотиреозом заключалось в заместительной терапии левотироксином натрия. Дополнительный прием йода в качестве прегравидарной подготовки принимали 23 пациентки с неразвивающейся беременностью и 6 женщин из группы контроля. Всем исследуемым после постановки на учет по беременности была назначена профилактическая доза йода 200 мкг/сут, а также даны рекомендации по употреблению йодированной соли.

Критерии включения: женщины с неразвивающейся беременностью со сроком гестации 6–12 недель, без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза.

Критерии исключения: пациентки с аутоиммунными, инфекционными заболеваниями, установленными хромосомными аномалиями эмбриона.

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (WMA Declaration of Helsinki, 1964,

Таблица 1.
Частота встречаемости гипотиреоза в исследуемых группах

Table 1.
Incidence of hypothyroidism in the study groups

Группа/ Group	Гипотиреоз/ Hypothyroidism	
	Абс./patients	%
НБ 6–8 недель Non-developing pregnancy, 6–8 weeks (n = 52)	11	21,2
НБ 9–10 недель Non-developing pregnancy, 9–10 weeks (n = 52)	7	13,5
НБ 11–12 недель Non-developing pregnancy, 11–12 weeks (n = 51)	12	23,5
НБ в I триместре Non-developing pregnancy, I trimester (n = 155)	30	19,3*
Контроль Control group (n = 47)	3	6,4
p	0,04	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

* Significance level $p < 0,05$

ред. 2013г.) и одобрено Этическим комитетом РУДН. Письменное информированное согласие было получено от всех участников.

Математическую обработку полученных результатов проводили методами вариационной статистики с использованием параметрических статистических методов, с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 (надстройка AtteStat), Statistica ver. 10 (StatSoft, США) и IBM SPSS Statistics, version 26,0 for Windows (IBM Corporation, Somers, NY, USA), Jamovi, version 1.2.27, StatTech v.1.2.0 (номер регистрации 2020615715).

Для оценки качественных признаков вычисляли абсолютные величины и процентную долю в структуре всей совокупности, применяли критерий Пирсона (χ^2). В случае, если при анализе четырехпольных таблиц число ожидаемого признака было менее 10, использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса, при частотах меньше 5 применяли двусторонний точный критерий Фишера (P). Исследование статистически значимых различий в средних значениях трех групп производили с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Для построения прогностической модели вероятности НБ применяли корреляци-

онный и регрессионный методы с последующим ROC-анализом. При оценке ROC-кривой учитывали площадь под кривой (AUC), чувствительность (Se), специфичность (Sp) и точность (Ac) диагностического теста. Для каждого метода статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Результаты

В каждой группе пациенток была изучена частота встречаемости гипотиреоза (таблица 1).

При сравнении частоты АГ во встречаемости гипотиреоза в зависимости от наличия/отсутствия НБ были получены статистически значимые различия ($p = 0,04$). Выявленные различия были обусловлены более высокой частотой гипотиреоза среди пациенток с НБ (19,3 %), по сравнению с женщинами с прогрессирующей беременностью (6,4 %).

С целью определения концентрации ТТНУ у пациенток исследуемых групп был проведен протеомный анализ сыворотки крови. Были выявлены статистически значимые различия средних концентраций ТТНУ между группами пациенток с НБ относительно женщин с прогрессирующей беременностью (таблица 2).

Таблица 2.
Средние значения концентраций ТТНУ в плазме крови, нг/мл (NSAF)

Table 2.
Average values of TTHY concentrations in blood plasma, ng/ml (NSAF)

Группа/ Group	M±SD	95% ДИ/95%CI
НБ 6–8 недель Non-developing pregnancy, 6–8 weeks (n = 52)	0,074±0,087*	0,49-0,098
НБ 9–10 недель Non-developing pregnancy, 9–10 weeks (n = 52)	0,055±0,053*	0,040-0,069
НБ 11–12 недель Non-developing pregnancy, 11–12 weeks (n = 51)	0,045±0,031*	0,036-0,054
Контроль Control group (n = 47)	0,142±0,046	0,129-0,156

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

* Significance level $p < 0,05$

При сравнении концентраций ТТНУ в сыворотке крови в зависимости от наличия/отсутствия НБ были получены следующие данные: наиболее низкая концентрация маркера ТТНУ зафиксирована при НБ в сроке 11–12 недель ($0,045 \pm 0,031$); в группе пациенток с прогрессирующей беременностью средняя концентрация ТТНУ в сыворотке крови составила $0,142 \pm 0,046$ ($p < 0,001$). Кроме того, уровень ТТНУ

в сыворотке крови прогрессивно снижался по мере увеличения срока гестации в группах пациенток с НБ.

С целью подтверждения прогностической ценности ТТНУ в генезе неразвивающейся беременности проводился дисперсионный анализ (ANOVA), где определялись значения общей, факторной дисперсии и F-статистики для данного биомаркера (таблица 3).

Изменчивость/ Variability	Сумма квадратов отклонений (Sum of Squares, SS)	Число степеней свободы (Degrees of freedom, df)	Дисперсия (MS)	F наблюдаемое	Значимость F
Общая	1,167	201	-	-	
Факторная	0,407	3	0,136	35,349	0,0001*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

* Significance level $p < 0,05$

Согласно полученным данным, уровень значимости (F) составил 0,0001, что подтверждает связь низких концентраций ТТНУ с прогнозом НБ.

На рисунке 1 представлена кривая концентраций ТТНУ у пациенток исследуемых групп (рисунк 1). У женщин с прогрессирующей беременностью средняя концентрация ТТНУ в

сыворотке крови оказалась значительно выше, чем у пациенток трех групп НБ ($p = 0,0001$).

Также нами был проведен ROC-анализ с целью оценки диагностической значимости уровня ТТНУ при прогнозировании неразвивающейся беременности (таблица 4, рисунок 2).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза НБ и концен-

Таблица 3.
Дисперсионный анализ по ТТНУ

Table 3.
Analysis of variance
by TTHY

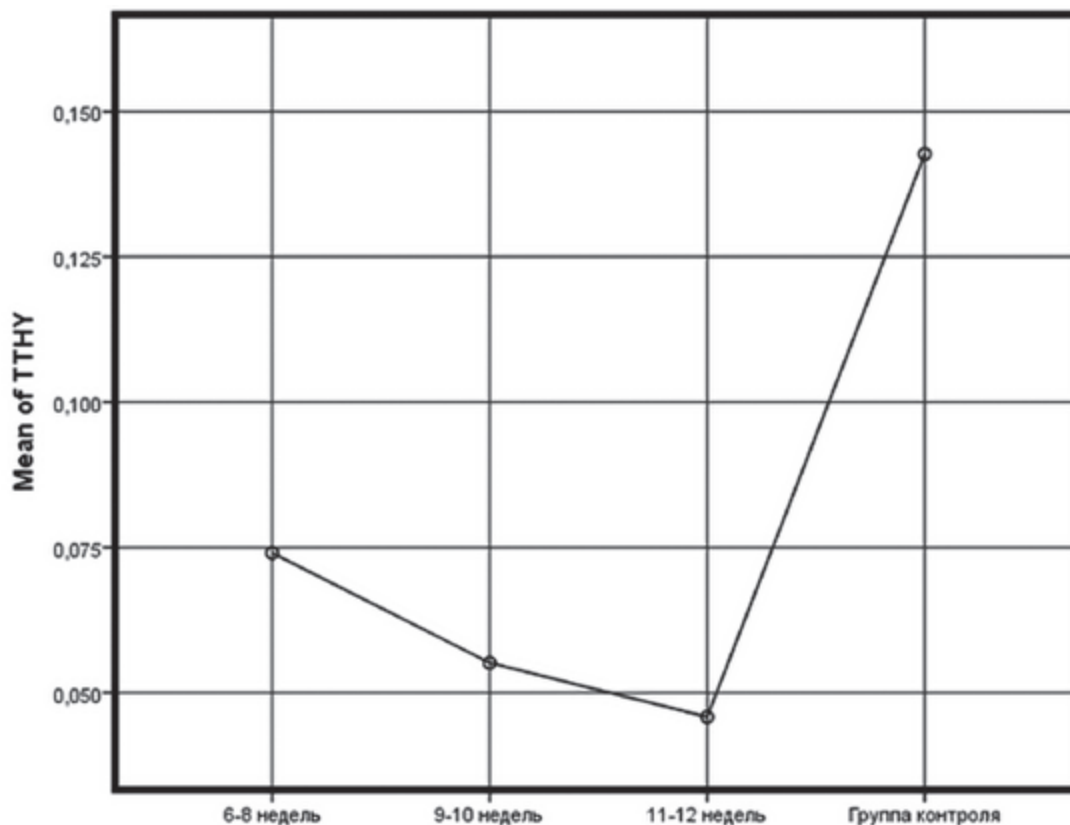


Рисунок 1.
Средняя концентрация маркера ТТНУ в сыворотке крови. Прогрессивное снижение уровня ТТНУ при увеличении срока гестации в группах с НБ и высокие значения при прогрессирующей беременности.

Figure 1.
Average concentration of TTHY marker in blood serum. A progressive decrease in TTHY levels with increasing gestational age in groups with NB and high values in progressive pregnancy.

Таблица 4.
ROC-анализ оценки прогностической ценности модели по ТТНУ

Table 4.
ROC analysis of the predictive value of the model according to TTHY

Показатель/ Indicator	AUC	Оптимальный уровень пороговой отсечки/ The optimal threshold cutoff level	95% CI	m	Sp%	Se%	Ac%
ТТНУ	0,88	72,96	0,8-1,0	0,03	93,6	93,5	62,4

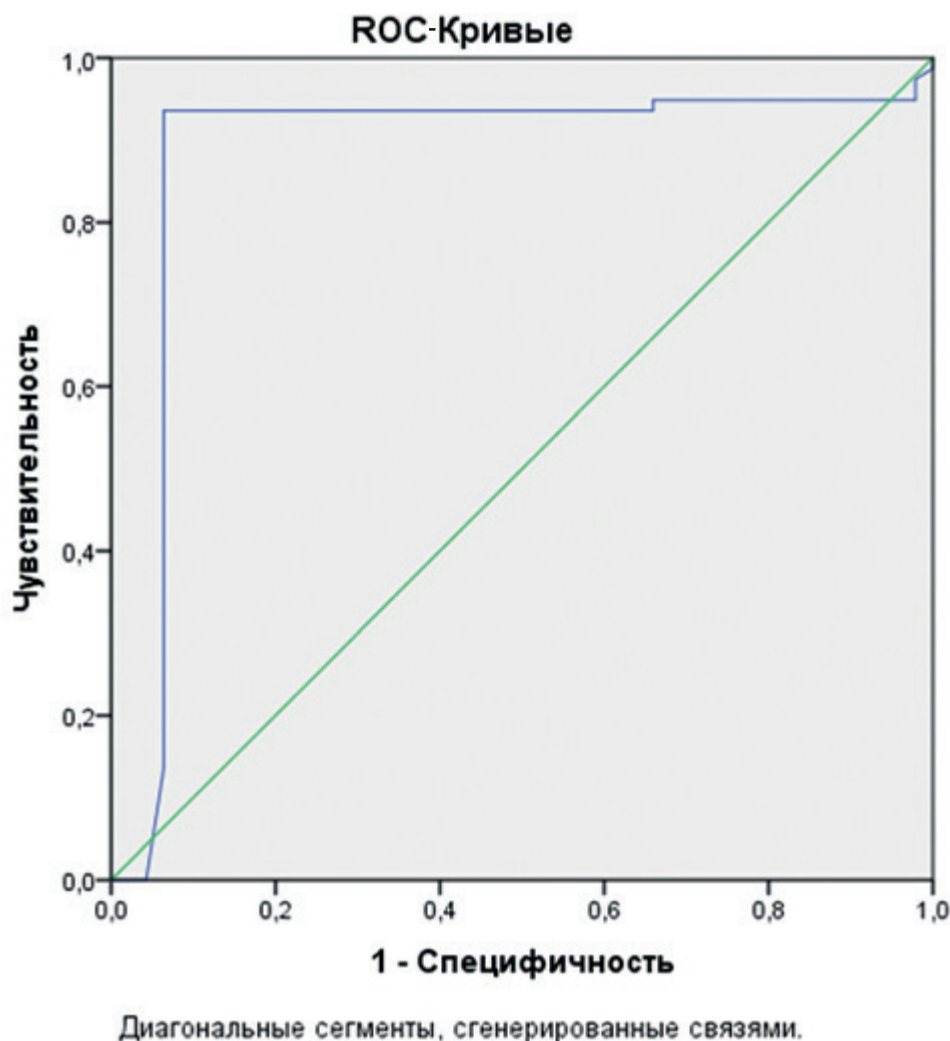
Примечания: AUC – площадь под ROC-кривой, 95% CI – 95-й доверительный интервал, m – стандартная ошибка, Sp% – специфичность, Se% – чувствительность, Ac% – точность

Notes: AUC is the area under the ROC curve, 95% CI is the 95th confidence interval, m is the standard error, Sp% is specificity, Se% is sensitivity, Ac% is accuracy

Рисунок 2.

ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выявления НБ от значения концентрации ТТНУ в сыворотке крови.

Figure 2.
ROC curve characterizing the dependence of the probability of detecting NB on the TTHY concentration in the blood serum.



трации ТТНУ в сыворотке крови, составила $0,88 \pm 0,03$ с 95 % ДИ: 0,767–0,992. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение ТТНУ в точке cut-off равно 72,96 нг/мл. При ТТНУ ниже данного значения прогнозировался высокий риск НБ. Чувствительность и специфичность метода составили 62,4 % и 93,5 % соответственно.

Обсуждение

Адекватная функция щитовидной железы имеет важное значение для исхода беременности, а сниженный уровень тироксина в крови может привести к репродуктивным неудачам [8]. В нашем исследовании мы продемонстрировали, что существует прямая связь между низкими значениями ТТНУ в сыворотке крови и частотой НБ.

Наши результаты согласуются с данными других исследований. Yu Z. et al. продемонстрировали, что содержание белка ТТНУ в ворсинках трофобласта при НБ было значительно снижено, по сравнению с контрольным материалом, полученным при искусственном прерывании беременности по желанию женщины [3]. Уровень мРНК ТТНУ в ворсинках плаценты пациенток с НБ был также снижен по сравнению с контрольной группой [3]. Авторы пришли к выводу, что транспорт гормонов щитовидной железы через плаценту при НБ был нарушен [3].

Anahory T. et al. сообщили, что ТТНУ является наиболее ценным маркером в прогнозировании исхода беременности [6]. Авторы показали, что беременные женщины с низкими значениями ТТНУ, страдали от большего числа неудачных репродуктивных исходов, в частности привычного невынашивания [6]. Более того, было показано, что экспрессия ТТНУ во время раннего эмбриогенеза играет роль в транспорте и распределении ретинола и гормонов щитовидной железы к эмбриону до формирования плаценты, а также участвует в клеточной дифференцировке [6].

Имеются и контрверсионные данные, свидетельствующие о повышенной экспрессии ТТНУ в эндометрии у женщин с привычным невынашиванием беременности [8]. Однако стоит отметить, что Sharma S. et al. исследовали уровень ТТНУ у женщин, отягощенных метаболическим синдромом, что непосредственно могло повлиять на полученные результаты [9].

Заключение

Наше исследование продемонстрировало наличие отрицательной корреляции между неразвивающейся беременностью и циркулирующим серологическим маркером ТТНУ в сыворотке крови. Существенно сниженный уровень ТТНУ на ранних сроках беременности является возможным предиктором угрозы прерывания беременности. Результаты исследования диктуют необходимость в дообследовании здоровых женщин и коррекции нарушений функции щитовидной железы на этапе прегравидарной подготовки с целью предупреждения неблагоприятных репродуктивных исходов.

Литература:

1. *Неразвивающаяся беременность*. Под ред. В.Е. Радзинского. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 178 с.
2. So S., Tawara F. Risk factors of subclinical hypothyroidism and the potential contribution to miscarriage: A review. *Reprod. Med. Biol.* 2020;19(3):232-242. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12325>
3. Yu Z., Feng X., Lin Z., Li X., Su S., Cheng H., Yang Y., Wei Z. Thyroid hormone transport and metabolism are disturbed in the placental villi of miscarriage. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2023;21(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01142-1>
4. Олина А.А. Гипотиреоз и неразвивающаяся беременность. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(3):49-54. <https://doi.org/10.17816/JOWD67349-54>
5. Dong A.C., Morgan J., Kane M., Stagnaro-Green A., Stephenson M.D. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2020;113(3):587-600.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.003>
6. Anahory T., Dechaud H., Bennes R., Marin P., Lamb N.J., Laoudj D. Identification of new proteins in follicular fluid of mature human follicles. *Electrophoresis*. 2002;23(7-8):1197-1202. [https://doi.org/10.1002/1522-2683\(200204\)23:7/8<1197::AID-ELPS1197>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1522-2683(200204)23:7/8<1197::AID-ELPS1197>3.0.CO;2-2)
7. Хаддад Х. Прогнозирование и ранняя диагностика неразвивающейся беременности: автореф. дис. ... кан. мед. наук : 3.3.3. / Хаддад Халид М., 2023. 25 с.
8. Gietka-Czernel M., Glinicki P. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: controversies on diagnosis and treatment. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2021;131(3):266-275. <https://doi.org/10.20452/pamw.15626>
9. Sharma S., Yadav S., Chandiok K., Sharma R.S., Mishra V., Saraswathy K.N. Protein signatures linking history of miscarriages and metabolic syndrome: a proteomic study among North Indian women. *PeerJ*. 2019;7:e6321. <https://doi.org/10.7717/peerj.6321>

References:

1. Radzinski E., editor. *Nerazvivajushhajasja beremennost'*. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2019: 178 p. (in Russian).
2. So S., Tawara F. Risk factors of subclinical hypothyroidism and the potential contribution to miscarriage: A review. *Reprod Med Biol.* 2020;19(3):232-242. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12325>
3. Yu Z., Feng X., Lin Z., Li X., Su S., Cheng H., Yang Y., Wei Z. Thyroid hormone transport and metabolism are disturbed in the placental villi of miscarriage. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023;21(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01142-1>
4. Olina AA. Hypothyroidism and early fetal demise. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2018;67(3):49-54. (in Russian). <https://doi.org/10.17816/JOWD67349-54>
5. Dong AC, Morgan J, Kane M, Stagnaro-Green A, Stephenson MD. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020;113(3):587-600.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.003>
6. Anahory T, Dechaud H, Bennes R, Marin P, Lamb NJ, Laoudj D. Identification of new proteins in follicular fluid of mature human follicles. *Electrophoresis*. 2002;23(7-8):1197-1202. [https://doi.org/10.1002/1522-2683\(200204\)23:7/8<1197::AID-ELPS1197>3.0.CO;2](https://doi.org/10.1002/1522-2683(200204)23:7/8<1197::AID-ELPS1197>3.0.CO;2)
7. Haddad H. Prognozirovanie i rannaja diagnostika nerazvivajushhejsja beremennosti: avtoref. dis. ... kan. med. nauk : 3.3.3. / Haddad H. Moscow, 2023. 25 p. (in Russian).
8. Gietka-Czernel M, Glinicki P. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: controversies on diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(3):266-275. <https://doi.org/10.20452/pamw.15626>
9. Sharma S, Yadav S, Chandiok K, Sharma RS, Mishra V, Saraswathy KN. Protein signatures linking history of miscarriages and metabolic syndrome: a proteomic study among North Indian women. *PeerJ*. 2019;7:e6321. doi: 10.7717/peerj.6321.

Сведения об авторах

Оразмуратов Агамурад Акмамедович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.).

Вклад в статью: утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

ORCID: 0000-0003-0145-6934

Сулейманова Жасмина Жигерхановна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.).

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, статистическая обработка данных.

ORCID: 0000-0003-1232-5753

Кузьмина Екатерина Александровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.).

Вклад в статью: получение и анализ данных, редактирование и написание рукописи, полная ответственность за содержание.

ORCID: 0000-0002-2585-5086

Муковникова Екатерина Васильевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.).

Вклад в статью: получение и анализ данных, редактирование и написание рукописи, полная ответственность за содержание.

ORCID: 0000-0001-9646-0156

Хаддад Халид, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.).

Вклад в статью: : получение и анализ данных, редактирование и написание рукописи, полная ответственность за содержание.

ORCID: 0000-0001-9172-7560

Ахматова Анастасия Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.).

Вклад в статью: получение и анализ данных, редактирование и написание рукописи, полная ответственность за содержание.

ORCID: 0000-0001-8653-9389

Статья поступила: 28.06.2024 г.

Поступила после доработки: 12.10.2024 г.

Принята в печать: 30.11.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Agamurad A. Orazmuradov, MD, DSc, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Perinatology Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: approval of the final version, fully responsible for the content.

ORCID: 0000-0003-0145-6934

Dr. Jasmina D. Suleymanova, MD, PhD student at the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in Perinatology at the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: research design development, statistical data processing.

ORCID: 0000-0003-1232-5753

Dr. Ekaterina A. Kuzmina, MD, PhD student at the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in Perinatology at the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: data collection and analysis, manuscript writing, editing, fully responsible for the content.

ORCID: 0000-0002-2585-5086

Dr. Ekaterina V. Mukovnikova, MD, postgraduate at the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in Perinatology at the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: data collection and analysis, manuscript writing, editing, fully responsible for the content.

ORCID: 0000-0001-9646-0156

Dr. Khalid Haddad, MD, PhD, assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a course in Perinatology at the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: data collection and analysis, manuscript writing, editing, fully responsible for the content.

ORCID: 0000-0001-9172-7560

Dr. Anastasya N. Akhmatova, PhD, associate professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in Perinatology at the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: data collection and analysis, manuscript writing, editing, fully responsible for the content.

ORCID: 0000-0001-8653-9389

Received: 28.06.2024

Received in revised form: 12.10.2024

Accepted: 30.11.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.