

УДК 618.32

DOI 10.34014/2227-1848-2020-1-63-71

РОЛЬ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ И МОРФОИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

И.М. Ордянец¹, О.С. Побединская², С.С. Барабашева¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Москва, Россия;

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Россия

Неразвивающаяся беременность (НБ) – не только медицинская, но и социальная проблема. Нет единого предиктора развития НБ, причины и механизмы очень сложны. В последние годы при обсуждении генеза и диагностики большинства акушерских осложнений особое внимание уделяют протеомным и метаболомным факторам, особенно изучению органических кислот, которые являются маркерами энергетического обмена в клетке.

Цель – определить прогностическую значимость органических кислот в патогенезе НБ.

Материалы и методы. Обследовано 30 женщин, которые сформировали 2 группы: I основную группу составили 20 женщин с НБ, II контрольную – женщины с физиологически протекающей беременностью, обратившиеся за искусственным абортom.

Всем женщинам проводили иммуногистохимическое исследование эндометрия и определяли органические кислоты в сыворотке крови и эндометрии методом высокоскоростной жидкостной хроматографии. Анализировали содержание органических кислот в сыворотке крови и эндометрии, связанных с нарушениями обмена жирных кислот, аминокислот, а также являющихся промежуточными метаболитами в цикле Кребса.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета модулей STATISTICA® for Windows, Release 6.0 (StatSoft® Inc., США, 2003, серийный номер AXAR802D898511FA).

Результаты. У женщин с НБ были выявлены повышенные концентрации молочной и сниженные концентрации пировиноградной кислот в сыворотке крови и эндометрии в сравнении с контрольной группой ($p=0,05$). У всех женщин с НБ определялась 4-гидроксифенилуксусная кислота, в то время как в группе контроля данная кислота не определялась. Выявленные изменения значимо коррелировали с иммуногистохимическими изменениями в эндометрии у женщин с НБ, где была установлена высокая экспрессия маркеров хронического эндометрита HLA-DR, CD16 и CD20 в строме эндометрия и снижение экспрессии VEGF и маркера рецептивности LIF в эпителии и строме.

Выводы. Показатели метаболома в сочетании с иммуногистохимическими особенностями (повышенные уровни экспрессии HLA-DR, CD16, CD20, снижение экспрессии VEGF и LIF) могут служить прогностическими критериями профилактики повторных репродуктивных потерь.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, органические кислоты, метаболиты, цикл Кребса.

Введение. Охрана здоровья матери и ребенка считается наиболее приоритетным направлением развития современного здравоохранения. Во всех регионах мира наблюдаются тотальное снижение рождаемости и очевидные неудачи в попытках противодействовать потерям беременности и снизить число преждевременных родов. Для изучения причин нарушения репродуктивной функции че-

ловека и разработки методов, восстанавливающих фертильность, предпринимаются самые широкомасштабные исследования [1].

В последнее время все репродуктивные потери объединяют в синдром потери плода. Неразвивающаяся беременность (НБ) является составной частью этого синдрома и представляет собой один из патогенетических вариантов невынашивания беременности [1–4].

Частота НБ остается стабильно высокой и составляет 20 % среди беременных женщин с угрозой прерывания [5]. Ситуацию осложняет ухудшающееся общее и репродуктивное здоровье женщин фертильного возраста, которые не способны выносить и родить здорового ребенка.

Среди наиболее частых причин НБ – иммунологические, эндокринные, анатомические и генетические факторы. Хромосомные аномалии эмбриона/плода являются наиболее распространенным фактором развития самопроизвольных аборт: на них приходится около 50 % всех потерь беременности на сроке гестации до 15 нед. Однако примерно 50 % НБ рассматриваются как имеющие невыясненный генез, или идиопатические [6].

По мнению В.Е. Радзинского [1], в основе НБ лежит дисфункция эндометрия. Именно способность эндометрия адекватно реагировать на циклические колебания уровня стероидных гормонов крови приводит к формированию в нем необходимых ультраструктурных изменений для возникновения «окна имплантации» и в конечном результате обеспечивает имплантацию оплодотворенной яйцеклетки, наступление и развитие беременности.

Для диагностики нарушений трансформации эндометрия достоверным методом является морфологическая оценка, включающая в себя гистологический и иммуногистохимический методы [7]. Однако несмотря на многообразие подобных исследований, нового универсального маркера, специфичного только для беременности, выявлено не было.

Являясь неотъемлемой частью системной биологии, метаболомика обладает многочисленными преимуществами по сравнению с традиционными лабораторными исследованиями, поскольку метаболиты являются конечными продуктами клеточных биологических процессов, а их уровни в конечном итоге отражают комплексную реакцию биологической системы [8, 9].

Органические кислоты (ОК) представляют собой особую группу метаболитов, которые привлекают все больший научный интерес. Эти органические соединения являются промежуточными метаболитами цикла Кребса, углеводного обмена, метаболизма кетонных тел, β -окисления жирных кислот, обмена

нейротрансмиттеров и белкового обмена. ОК, определяемые в биологических жидкостях и тканях человека, являются продуктами разложения аминокислот, бактерий и нейротрансмиттеров, которые предоставляют информацию о выработке энергии, метаболизме нейротрансмиттеров, дисбактериозе кишечника, углеводах и белках. Показатели содержания ОК отражают метаболические процессы, связанные с функцией митохондрий, а измененные концентрации являются биологическими маркерами нарушений [10]. Поэтому изменение соотношения органических кислот при НБ, очевидно, будет отражаться и на эндометрии, что позволяет рассматривать органические кислоты в качестве возможных маркеров прерывания беременности и прогностических неудач гестации.

Вышеизложенное стало причиной изучения профиля ОК с помощью сложных методов лабораторной диагностики и оценки иммуногистохимических особенностей эндометрия.

Представленные данные являются нашим первым опытом построения нового направления в клинической протеогеомике, позволяющего расширить информацию о взаимодействии биологических систем организма.

Цель исследования. Определить прогностическую значимость органических кислот в патогенезе НБ.

Материалы и методы. Было обследовано 30 женщин, которые сформировали 2 группы: I основную группу составили 20 женщин с НБ, II контрольную – женщины с физиологически протекающей беременностью, обратившиеся за искусственным абортом. Диагноз НБ при поступлении устанавливался на основании результатов ультразвукового исследования (УЗИ).

Критериями включения были репродуктивный возраст, НБ, подтвержденная по УЗИ.

Критериями исключения пациенток из исследования явились наличие онкологических заболеваний, пороки развития органов малого таза, антифосфолипидный синдром (АФС) и системные заболевания.

Всем женщинам проводили морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия. Для морфологической оценки биоптаты фиксировались в 10 % нейтраль-

ном формалине, заливались в парафин по общепринятой методике. Серийные парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином по Ван Гизону. Для иммуногистохимических реакций в парафиновых срезах проводили выявление антигенов иммунопероксидазным методом двойных антител с авидин-биотиновой меткой по общей методике. Определяли органические кислоты в сыворотке крови и эндометрии методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в лаборатории «Хромолаб». Анализировали содержание органических кислот в сыворотке крови и эндометрии, связанных с нарушениями обмена жирных кислот, аминокислот, а также являющихся промежуточными метаболитами в цикле Кребса.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета модулей STATISTICA® for Windows, Release 6.0 (StatSoft® Inc., США, 2003, серийный номер AXAR802D898511FA). Все полученные показатели у наблюдаемых пациенток были обра-

ботаны методами вариационной математической статистики. За критерий достоверности принята величина $p=0,05$.

Результаты. Большая часть обследованных женщин основной группы находилась в активном репродуктивном возрасте: их средний возраст составил $29,8 \pm 5,8$ года. Средний возраст женщин контрольной группы был несколько ниже и составил $24,3 \pm 3,7$ года. По соматическому и акушерскому анамнезу группы были сопоставимы.

При исследовании сыворотки крови не определялись в обеих группах десять органических кислот: этилмалоновая, мевалоновая, 2-гидроксиизокапроновая, фенилмолочная, 2-метил-3-гидроксимасляная, 3-метилглутаровая, себациновая, сукциновая, N-ацетиласпартамовая и 3-гидрокси-3-метилглутаровая кислоты.

Были выявлены в сыворотке крови, но не имели достоверно значимых различий в исследуемых группах изовалериановая, адипиновая и глутаровая кислоты (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Органические кислоты в сыворотке крови
Organic acids in blood serum

Кислоты Acids	I группа, ммоль/л Group 1, mmol/L	II группа, ммоль/л Group 2, mmol/L	p
Изовалериановая Isovaleric acid	$0,18 \pm 0,30$	$0,18 \pm 1,20$	0,106
Адипиновая Adipic acid	$0,1 \pm 0,3$	$0,24 \pm 0,50$	0,101
Глутаровая Glutaric acid	$0,41 \pm 0,30$	$0,03 \pm 0,90$	0,121

В сравниваемых группах достоверно значимые различия имели молочная, пировиноградная, гиппуровая, гидроксифенилмолочная, 4-гидроксифенилуксусная и 4-гидроксифенилпировиноградная кислоты (табл. 2).

При исследовании аналогичных показателей в эндометрии не определились ни в одной из исследуемых групп девять органических кислот: 3-гидрокси-3-метилглутаровая, этил-

малоновая, 2-гидроксиизокапроновая, фенилмолочная, 2-метил-3-гидроксимасляная, 3-метилглутаровая, себациновая, сукциновая и N-ацетиласпартамовая кислоты.

Не имели достоверных различий глутаровая, адипиновая, изовалериановая, гидроксифенилмолочная, 4-гидроксифенилпировиноградная и мевалоновая кислоты (табл. 3).

Таблица 2
Table 2Органические кислоты в сыворотке крови
Organic acids in blood serum

Кислоты Acids	I группа, ммоль/л Group 1, mmol/L	II группа, ммоль/л Group 2, mmol/L	p
Молочная Lactic acid	10,01±0,16	8,16±0,24	0,05
Пировиноградная Pyruvic acid	27,71±0,04	34,1±0,4	0,051
Гиппуровая Hippuric acid	0,19±0,80	0,23±0,90	0,052
Гидроксифенилмолочная Hydroxyphenyllactic acid	0,11±0,40	0,17±0,20	0,051
4-гидроксифенилуксусная 4-hydroxyphenyl acetic acid	0,06±0,30	0	0,051
4-гидроксифенилпировиноградная 4-hydroxyphenyl pyruvic acid	0,14±0,70	0,17±0,20	0,002

Таблица 3
Table 3Органические кислоты в эндометрии
Organic acids in endometrium

Кислоты Acids	I группа, ммоль/л Group 1, mmol/L	II группа, ммоль/л Group 2, mmol/L	p
Глутаровая Glutaric acid	0,41±0,30	0,03±0,90	0,121
Адипиновая Adipic acid	0,15±0,30	0,17±0,50	0,201
Изовалериановая Isovaleric acid	0,12±0,60	0,28±6,20	0,126
Гидроксифенилмолочная Hydroxyphenyllactic acid	0,08±0,40	0,05±0,20	0,122
4-гидроксифенилпировиноградная 4-hydroxyphenyl pyruvic acid	0,04±0,70	0,1±0,2	0,131
Мевалоновая Mevalonic acid	0,005±0,200	0,025±0,200	0,112

Достоверно значимые различия имели молочная, пировиноградная, 4-гидроксифенилуксусная и гиппуровая кислоты (табл. 4).

При иммуногистохимическом исследова-

нии у всех женщин I группы была обнаружена НБ раннего срока с признаками регрессивных изменений 1–2 стадии и хронического эндометрита (рис. 1, 2).

Таблица 4
Table 4Органические кислоты в эндометрии
Organic acids in endometrium

Кислоты Acids	I группа, ммоль/л Group 1, mmol/L	II группа, ммоль/л Group 2, mmol/L	p
Молочная Lactic acid	8,28±0,20	7,57±0,20	0,05
Пировиноградная Pyruvic acid	23,72±0,90	24,6±0,8	0,05
4-гидроксифенилуксусная 4-hydroxyphenyl acetic acid	0,08±0,30	0	0,05
Гиппуровая Hippuric acid	0,19±0,70	0,13±0,90	0,03

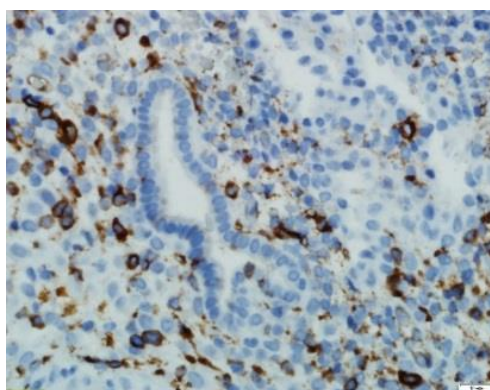
Рис. 1. Регрессивные изменения и признаки хронического эндометрита.
Окраска гематоксилином и эозином (×150)

Fig. 1. Regressive changes and signs of Chronic endometritis. Hematoxylin and eosin stain (×150)

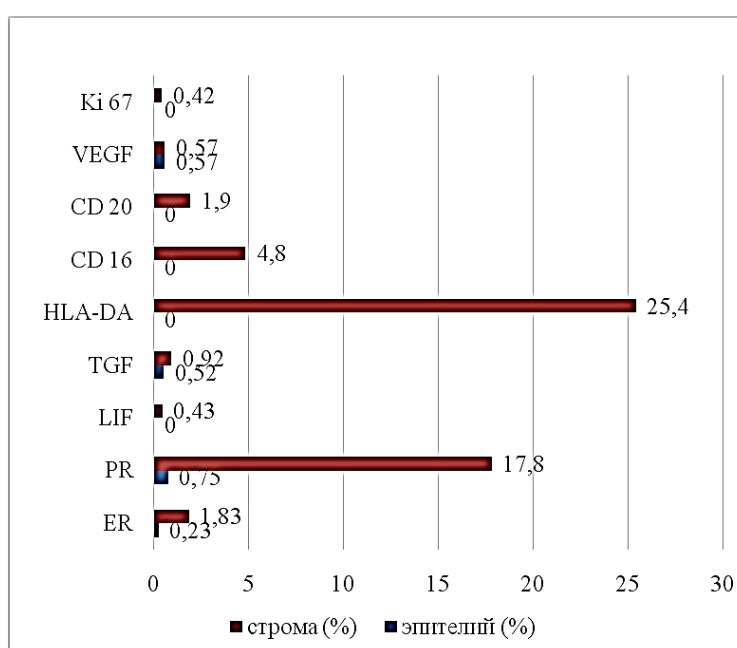


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование эндометрия у женщин I группы

Fig. 2. Immunohistochemical study of endometrium in women (Group 1)

Обсуждение. Мы обнаружили достоверно значимые изменения в профиле органических кислот у женщин с НБ в сравнении с контрольной группой. Увеличение концентрации молочной кислоты может указывать на сниженную оксигенацию тканей, ишемию и повышенную выработку пировиноградной кислоты, являющейся ключевым этапом метаболизма [11, 12].

Соотношение «лактат/пируват» является показателем окислительно-восстановительного равновесия в клетке, и сдвиг может быть следствием окислительного стресса, дефекта пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК). По данным литературы, в крови здоровых людей величина отношения «пируват/лактат» равна в среднем 10 (9,3–14,3), а ее изменение указывает на нарушение нормального метаболизма [13], что мы и увидели у женщин с НБ.

4-гидроксифенилуксусная кислота является промежуточным продуктом распада в организме человека незаменимой ароматической аминокислоты – фенилаланина, который при окислении превращается в тирозин, являющийся заменимой аминокислотой, участвующей в синтезе белка, в образовании гормонов щитовидной железы, катехоламинов, меланина. В результате нарушения превращения фенилаланина в тирозин образуется дефицит тирозина, дефицит катехоламинов, гормонов щитовидной железы, меланина [14]. Большие концентрации фенилаланина ограничивают транспорт тирозина и триптофана через гематоэнцефалический барьер и тормозят синтез нейромедиаторов. На возможное нарушение превращения фенилаланина в тирозин могут указывать достоверно значимые изменения в концентрациях гиппуровой, гидроксифенилмолочной и 4-гидроксифенилпировиноградной кислот, которые также являются их промежуточными соединениями в процессе катаболизма. Обращает на себя внимание то,

что 4-гидроксифенилуксусная кислота определялась только у женщин с НБ.

Выявленные изменения значимо коррелировали с иммуногистохимическими изменениями в эндометрии у женщин с НБ, где была установлена высокая экспрессия маркеров хронического эндометрита HLA-DR, CD16 и CD20 в строме эндометрия и снижение экспрессии VEGF и маркера рецептивности LIF в эпителии и строме.

Нами была выявлена прямая корреляция между экспрессией VEGF и содержанием 4-гидроксифенилуксусной и молочной кислот в эндометрии ($r=0,41$), а также между CD16 и молочной кислотой в эндометрии ($r=0,52$).

Наши результаты совпадают с данными X. Li et al. [14], подтверждающими, что молочная и пировиноградная кислоты, определяемые в сыворотке крови, могут стать новыми биомаркерами прогнозирования НБ.

Особо важным для клинициста должно быть понимание того, что в этих условиях возврат к нормальному метаболизму практически невозможен, что, вероятно, и объясняет отсутствие эффективных способов профилактики гестационных потерь на ранних сроках.

Заключение. Результаты нашего исследования позволили сделать вывод, что показатели метаболома в сочетании с иммуногистохимическими особенностями (повышенные уровни экспрессии HLA-DR, CD16, CD20, снижение экспрессии VEGF и LIF) могут служить прогностическими критериями профилактики повторных репродуктивных потерь.

Полученные результаты имеют большое значение, поскольку точное знание адаптивных изменений метаболомного состава биологических жидкостей при НБ позволяет проводить более успешную диагностику возможных осложнений в акушерстве, дифференцировать физиологическую норму и патологические кислотные сдвиги, проводить целенаправленную коррекцию выявленных дефектов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 176.
2. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. М.: МЕДпресс; 2013. 224.
3. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 200.
4. Xu J., Lawson M.S., Yeoman R.R., Molskness T.A., Ting A.Y., Stouffer R.L., Zelinski M.B. Fibrin promotes development and function of macaque primary follicles during encapsulated three-dimensional culture. *Human Reproduction*. 2013; 28 (8): 2187–2200.
5. Zhao Jun. Synthesis of (S)-b-hydroxybutanoic acid from L-lactic acid. *Hecheng Huaxue*. 1998; 6 (4): 442–444.
6. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Гормональные причины привычного выкидыша, методы коррекции. *Гинекология*. 2012; 3: 47–49.
7. Xia L., Zhao X., Sun Y., Hong Y., Gao Y., Hu S. Metabolic profiling of human follicular fluid in patients with repeated failure of in vitro fertilization using gas chromatography / mass spectrometry. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2014; 7 (10): 7220–7229.
8. Qiu C., Enquobahrie D.A., Frederick I.O. Early pregnancy urinary biomarkers of fatty acid and carbohydrate metabolism in pregnant women complicated by gestational diabetes. *Diabetes. Res. Clin. Practice*. 2014; 104 (3): 393–400.
9. Emwas A.H., Luchinat C., Turano P. Standardizing the experimental conditions for using urine in NMR-based metabolomic studies with a particular focus on diagnostic studies: a review. *Metabolomics*. 2015; 11 (4): 872–894.
10. Albright C.M., Ali T.N., Lopes V. Lactic acid measurement to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. *Am. J. Perinatol*. 2015; 32 (5): 481–486.
11. Ilias I., Apollonatos S., Nikitas N. Microdialysis-Assessed Adipose Tissue Metabolism, Circulating Cytokines and Outcome in Critical Illness. *Metabolites*. 2018; 8 (4): 62.
12. Huckabee W.E. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *J. Clin. Invest*. 1958; 37 (2): 244–254.
13. Song J., Wang X., Guo Y. Novel high-coverage targeted metabolomics method (SWATHtoMRM) for exploring follicular fluid metabolome alterations in women with recurrent spontaneous abortion undergoing in vitro fertilization. *Sci. Rep*. 2019; 9 (1): 10873.
14. Li X., Yin M., Gu J., Hou Y., Tian F., Sun F. Metabolomic Profiling of Plasma Samples from Women with Recurrent Spontaneous Abortion. *Med. Sci. Monit*. 2018; 24: 4038–4045.

Поступила в редакцию 18.09.2019; принята 12.11.2019.

Авторский коллектив

Ордианц Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 127282, Россия, г. Москва, Заревый проезд, 10; e-mail: ordiantc@mail.ru, ORCIDID: <http://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

Барабашева Софья Сергеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 127282, Россия, г. Москва, Заревый проезд, 10; e-mail: ordiantc@mail.ru, ORCIDID: <http://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

Побединская Олеся Сергеевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119435, Россия, г. Москва, ул. Еланского, 2, стр. 1; e-mail: pobedinskaya-o@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1538-1219>.

Образец цитирования

Ордианц И.М., Побединская О.С., Барабашева С.С. Роль органических кислот и морфоиммуногистохимических изменений эндометрия в патогенезе неразвивающейся беременности. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 1: 63–71. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-63-71.

ROLE OF ORGANIC ACIDS AND MORPHO-IMMUNOHISTOCHEMICAL ENDOMETRIAL CHANGES IN PATHOGENESIS OF NON-DEVELOPING PREGNANCY

I.M. Ordiyants¹, O.S. Pobedinskaya², S.S. Barabasheva¹

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Non-developing pregnancy (NDP) is not only a medical, but also a social problem. There is no single predictor of NDP development, its causes and mechanisms are very complex. In recent years, when discussing the genesis and diagnosis of most obstetric complications, special attention has been paid to proteomic and metabolomic factors. Moreover, organic acids have been studied thoroughly, as they are considered to be markers of energy cell metabolism.

The objective of the trial was to determine prognostic significance of organic acids in NDP pathogenesis. Material and Methods. We examined 30 women who were divided into 2 groups: Group 1 (main) consisted of 20 women with NDP, Group 2 (control) included women with a physiological pregnancy, seeking for an abortion. All women underwent immunohistochemical study of endometrium. Besides, high performance liquid chromatography (HPLC) was used to identify organic acids in blood serum and endometrium. We analyzed the content of organic acids in blood serum and endometrium, associated with metabolic disorders of fatty acids, amino acids, as well as being intermediate metabolites in the Krebs cycle.

STATISTICA® for Windows, Release 6.0 module package from StatSoft® Inc., USA (2003), serial number AXAR802D898511FA, was used for statistical analysis of the obtained data.

Results. Women with NDP demonstrated elevated concentrations of lactic acid and decreased concentrations of pyruvic acid in serum and endometrium if compared with the control group ($p=0.05$). 4-hydroxyphenylacetic acid was found in all women with NDP, while in the control group the very acid was not determined.

The revealed changes significantly correlated with immunohistochemical changes in endometrium in women with NDP. We observed high expression of chronic endometritis markers (HLA-DR, CD16 and CD20) in the endometrial stroma, decreased expression of VEGF and LIF receptor marker in the epithelium and stroma.

Conclusion. Metaboloma indices combined with immunohistochemical characteristics (increased HLA-DR, CD16, CD20 levels, decreased VEGF and LIF expression) can serve as prognostic criteria for prevention of recurrent pregnancy loss.

Keywords: non-developing pregnancy, organic acids, metabolites, Krebs cycle.

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

References

1. Radzinskiy V.E. *Nerazvivayushchayasya beremennost'* [Non-developing pregnancy]. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 176 (in Russian).
2. Sidel'nikova V.M. *Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym nevnashivaniem* [Preparation and management of pregnancy in women with recurrent miscarriage]. Moscow: MEDpress; 2013. 224 (in Russian).
3. Radzinskiy V.E., Dimitrova V.I., Mayskova I.Yu. *Nerazvivayushchayasya beremennost'* [Non-developing pregnancy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 200 (in Russian).
4. Xu J., Lawson M.S., Yeoman R.R., Molskness T.A., Ting A.Y., Stouffer R.L., Zelinski M.B. Fibrin promotes development and function of macaque primary follicles during encapsulated three-dimensional culture. *Human Reproduction*. 2013; 28 (8): 2187–2200.
5. Zhao Jun. Synthesis of (S)-b-hydroxybutanoic acid from L-lactic acid. *Hecheng Huaxue*. 1998; 6 (4): 442–444.
6. Tetrushvili N.K., Agadzhanova A.A. Gormonal'nye prichiny privychnogo vykidysya, metody korrektsii [Hormonal causes of a habitual abortion, correction methods]. *Ginekologiya*. 2012; 3: 47–49 (in Russian).
7. Xia L., Zhao X., Sun Y., Hong Y., Gao Y., Hu S. Metabolic profiling of human follicular fluid in patients with repeated failure of in vitro fertilization using gas chromatography / mass spectrometry. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2014; 7 (10): 7220–7229.

8. Qiu C., Enquobahrie D.A., Frederick I.O. Early pregnancy urinary biomarkers of fatty acid and carbohydrate metabolism in pregnant women complicated by gestational diabetes. *Diabetes. Res. Clin. Practice*. 2014; 104 (3): 393–400.
9. Emwas A.H., Luchinat C., Turano P. Standardizing the experimental conditions for using urine in NMR-based metabolomic studies with a particular focus on diagnostic studies: a review. *Metabolomics*. 2015; 11 (4): 872–894.
10. Albright C.M., Ali T.N., Lopes V. Lactic acid measurement to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. *Am. J. Perinatol.* 2015; 32 (5): 481–486.
11. Ilias I., Apollonatos S., Nikitas N. Microdialysis-Assessed Adipose Tissue Metabolism, Circulating Cytokines and Outcome in Critical Illness. *Metabolites*. 2018; 8 (4): 62.
12. Huckabee W.E. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *J. Clin. Invest.* 1958; 37 (2): 244–254.
13. Song J., Wang X., Guo Y. Novel high-coverage targeted metabolomics method (SWATHtoMRM) for exploring follicular fluid metabolome alterations in women with recurrent spontaneous abortion undergoing in vitro fertilization. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 10873.
14. Li X., Yin M., Gu J., Hou Y., Tian F., Sun F. Metabolomic Profiling of Plasma Samples from Women with Recurrent Spontaneous Abortion. *Med. Sci. Monit.* 2018; 24: 4038–4045.

Received 18 September 2019; accepted 12 November 2019.

Information about the authors

Ordians Iryna Mikhaylovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia. 127282, Russia, Moscow, Zarevyy alley, 10; e-mail: ordiantc@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

Barabasheva Sof'ya Sergeevna, Post-Graduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia. 127282, Russia, Moscow, Zarevyy alley, 10; e-mail: vorkina@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4348-5987>.

Pobedinskaya Olesya Sergeevna, Lecturer, Chair of Obstetrics and Gynecology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). 119435, Russia, Moscow, Elansky Street, 2, building 1; e-mail: pobedinskaya-o@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1538-1219>.

For citation

Ordians I.M., Pobedinskaya O.S., Barabasheva S.S. Rol' organicheskikh kislot i morfoimmuno-gistokhimicheskikh izmeneniy endometriya v patogeneze nerazvivayushchey beremennosti [Role of organic acids and morpho-immunohistochemical endometrial changes in pathogenesis of non-developing pregnancy]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2020; 1: 63–71. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-63-71 (in Russian).