

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»  
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

Кузьмина Екатерина Александровна

## **РАННИЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПОТЕРИ ПРИ ОЖИРЕНИИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

### **ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Оразмурадов Агамурад Акмамедович

Москва – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЯХ ПРИ ОЖИРЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)...	13
1.1 Роль ожирения в развитии ранних репродуктивных потерь .....	13
1.2 Генетические аспекты ранних репродуктивных потерь при ожирении.....	19
1.3 Протеомный профиль при ранних репродуктивных потерях и ожирении	24
1.4 Патоморфологические особенности ранних репродуктивных потерь при ожирении.....	26
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1 Программа, контингент, база, материалы и методы исследования .....	31
2.2 Методы исследования .....	34
2.3 Оценка клинико-анамнестических данных .....	35
2.4 Лабораторные методы исследования .....	37
2.4.1 Молекулярно-биологическое исследование венозной крови для определения полиморфных вариантов генов .....	38
2.4.2 Масс-спектрометрический метод .....	43
2.5 Инструментальный метод исследования .....	43
2.6 Патоморфологическое исследование хориальной и децидуальной тканей у пациенток с ранними репродуктивными потерями .....	44
2.7 Молекулярно-генетическое исследование ворсин хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью.....	45
2.9 Статистическая обработка полученных данных .....	46
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
3.1 Медико-социальная характеристика исследуемых групп .....	50
3.2 Гинекологический анамнез беременных .....	65
3.3 Экстрагенитальные заболевания в исследуемых группах .....	72
3.4 Особенности течения настоящей беременности.....	78
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	89
4.1 Результаты клинического и биохимического анализов крови .....	89
4.2 Результаты масс-спектрометрического анализа.....	94

4.3 Результаты молекулярно-генетического исследования полиморфных вариантов генов <i>VEGF-A</i> , <i>MTHFR</i> , <i>eNOS</i> , <i>GSTP1</i> , <i>TNF-<math>\alpha</math></i> .....	98
4.4 Результаты патоморфологического исследования хориально-децидуального комплекса у женщин с ранними репродуктивными потерями .....	103
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ ПРИ ОЖИРЕНИИ.....	121
5.1 Факторы риска ранних репродуктивных потерь при ожирении .....	121
5.2 Математические модели прогнозирования ранних репродуктивных потерь при ожирении.....	127
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	133
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	153
Выводы .....	153
Практические рекомендации.....	155
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	158
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	160
Приложение А.....	182
Приложение Б .....	197
Приложение В.....	203
Приложение Г .....	204

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в 2022 году избыточную массу тела имели 2,5 млрд. взрослых, а ожирением страдали 890 млн. людей старше 18 лет [21]. По данным статистических исследований, к 2050 г. ожидается увеличение численности людей, страдающих ожирением, до 3,8 млрд. человек [140, 186]. В тройку стран-лидеров по распространенности ожирения среди населения входят США – 42,9%, Австралия – 31,8% и Россия – 28,1% [21]. Экспоненциальный рост данного заболевания вызвал лавинообразное увеличение числа ранних репродуктивных потерь [90, 101].

В основе патогенеза ранних репродуктивных потерь при ожирении лежит нарушение процесса имплантации. Секретируемые жировой тканью провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли -  $\alpha$  (TNF -  $\alpha$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерферон- $\gamma$ ) стимулируют макрофаги и моноциты эндометрия к высвобождению активных форм кислорода, запуская процесс окислительного стресса. Следствием дисбаланса между продукцией и утилизацией активных форм кислорода является снижение рецептивности и васкуляризации эндометрия [73].

Еще одним механизмом формирования ранних потерь беременности при ожирении служит снижение васкуляризации ворсин хориона. Батрак Н.В. и соавт. (2020) установили, что ворсины хориона женщин с ожирением и неразвивающейся беременностью (НБ) достоверно чаще гипо- или аваскуляризированы [34]. В этом вопросе контраверсионна позиция Малышкиной А.И. и соавт. (2021), утверждающих, что гистологические особенности ворсин хориона при НБ одинаковы у всех женщин вне зависимости от массы тела [30].

Ожирение оказывает негативное влияние и на фолликулогенез. Гипертрофированная жировая ткань инфильтрируется макрофагами, которые продуцируют провоспалительные цитокины. В условиях хронического воспаления в ткани яичников и фолликулярной жидкости запускается процесс окислительного стресса, который повреждает ооциты. Увеличение концентрации С-реактивного

белка в фолликулярной жидкости при ожирении достоверно связано со снижением потенциала развития ооцитов [163].

В условиях роста частоты ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением отсутствуют высокоинформативные методы прогноза риска НБ и самопроизвольного выкидыша (СВ) на ранних сроках беременности.

**Степень разработанности темы.** В современных реалиях практически отсутствуют исследования, направленные на прогнозирование НБ или СВ в I-м триместре у женщин с ожирением при планировании первой беременности.

В литературе существуют данные о наличии не только генетических, но и серологических предикторов ранних и поздних репродуктивных потерь, привычного невынашивания беременности [66, 74, 85, 108]. Однако мало данных об исследованиях протеомного профиля и молекулярно-генетических маркерах, способных прогнозировать риск ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением, особенно при первой беременности.

Al-Qahtani W.K. et al. (2025) выявили, что женщины с наличием генотипов *AA* и *GA* гена фактора роста эндотелия сосудов-А (*VEGF-A*) подвержены риску невынашивания беременности больше, чем пациентки без данных генотипов независимо от массы тела [111]. Установлена связь между экспрессией вышеуказанного гена и невынашиванием беременности [100, 164]. Ганчар Е.П. и соавт. (2024) продемонстрировали, что женщины с привычным невынашиванием беременности являются носителями полиморфизмов генов гемостаза (*G20210A* по *F2*; *G1691A* по *F5*; *Val34Leu* по *F13A1*), ангиогенеза (*4G/5G* по *PAI-1*), генов системы регуляции артериального давления (*Cys112Arg + Arg158Cys* по *APOE*) [23].

Шрамко С.В. и соавт. (2024) показали, что сочетание генотипов *AG* по *CYP1A1* и *AA* по *CYP1A2* с делеционным полиморфизмом в *GSTM1* и *GSTT1* ассоциированы с повышенным риском ранних репродуктивных потерь. Однако авторы не исследовали связь между наличием этих генов и потерями беременностей при ожирении [7].

Одним из генетических маркеров ранних потерь беременности является *TNF-α*. Выявлено, что его уровень снижается у женщин с ранними

репродуктивными потерями и привычным невынашиванием беременности [95, 117]. В этом вопросе контраверсионны позиции Cai Z. et al. (2024) и Dai F.F. et al. (2022) обнаруживших, что высокая экспрессия *TNF- $\alpha$*  ассоциирована с СВ и НБ в I-м триместре гестации [177, 178]. Kim H.I. et al. (2022) доказали наличие прямой связи между носительством гена *TNF- $\alpha$*  и повторными выкидышами у женщин вне зависимости от индекса массы тела (ИМТ) [117].

В литературе встречаются данные о нескольких значимых для прогнозирования НБ белках, синтезирующихся на ранних сроках беременности. Хаддад Х. (2023), изучивший протеомный профиль женщин с НБ, независимо от наличия или отсутствия ожирения, продемонстрировал, что предикторами репродуктивных потерь являются увеличение концентрации V-домена легкой цепи иммуноглобулина 3-15, уменьшение концентраций аполипопротеина С-II, транстиретина (ТТНУ) и ангиотензиногена (АНГТ) [66]. Сулейманова Ж.Ж. (2025) выявила, что концентрация серологических маркеров при ожирении и НБ отличается от такового при нормальном ИМТ у пациенток с НБ. В её исследовании показано, что у женщин с НБ при ожирении снижены уровни АНГТ, ТТНУ и повышен С-пептид [63]. Tóth E. et al. (2024) рассматривают плацентарные белки в качестве маркеров невынашивания беременности: свободная  $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГЧ), ассоциированный с беременностью плазменный белок А (РАРР-А) и плацентарный фактор роста (РАГФ) [94].

Таким образом, наряду с неуклонным ростом ранних репродуктивных потерь при ожирении отсутствуют точные, высокоинформативные маркеры прогноза риска НБ или СВ в I-м триместре беременности. Всё вышеизложенное определило выбор темы и цель настоящего диссертационного исследования.

**Цель исследования:** улучшить прогнозирование риска ранних репродуктивных потерь при ожирении.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Выявить клинико-anamнестические факторы риска ранних репродуктивных потерь при ожирении у женщин Московского мегаполиса.
2. Идентифицировать морфологические особенности хориона и децидуальной ткани у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями.
3. Определить лабораторные предикторы риска ранних репродуктивных потерь при ожирении.
4. Установить особенности протеомного профиля (ингибитор плазменной протеазы C1, транстретин, ретинол-связывающий белок 4, ангиотензиноген,  $\alpha$ -1-антихимотрипсин,  $\alpha$ -субъединица гемоглобина, легкая цепь иммуноглобулина к 3-11) при ранних репродуктивных потерях у женщин с ожирением.
5. Изучить роль носительства полиморфизмов генов-кандидатов *eNOS* (T786C, rs2070744), *VEGF-A* (C2578A, rs699947), *MTHFR* (Ala222Val, C677T, rs1801133), *TNF- $\alpha$*  (G4682A, rs18000629), *GSTP1* (Ile105Val, rs1695) в патогенезе ранних репродуктивных потерь при ожирении.
6. Разработать математические модели прогноза риска ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением.
7. Модифицировать рутинный алгоритм прегравидарной подготовки женщин с ожирением к первой беременности с учетом риска ранних репродуктивных потерь.

**Научная новизна исследования.** Получены принципиально новые данные, дополняющие существующие представления о роли ожирения в патогенезе ранних репродуктивных потерь. Расширены представления об изменении концентрации серологических параметров (ингибитор плазменной протеазы C1, транстретин, ретинол-связывающий белок 4) при ранних потерях беременности при ожирении и их прогностической ценности. Предложена и подтверждена гипотеза о значении роли полиморфизмов генов *TNF- $\alpha$*  (G4682A) и *VEGF-A* (C2578A) в патогенезе ранних репродуктивных потерь при ожирении. Выявлены морфологические особенности хориона и децидуальной ткани у пациенток с ожирением при ранних репродуктивных потерях.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Научно обоснован комплексный предиктивный подход к ведению пациенток с ожирением, планирующих беременность, который предполагает выделение группы высокого риска ранних репродуктивных потерь. Предложен и научно обоснован модифицированный рутинный алгоритм для практикующего врача-акушера-гинеколога, предусматривающий дообследование пациенток с ожирением на этапе прекоцепции с целью снижения риска развития ранних потерь беременности.

Разработаны две эффективные модели прогноза риска ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением на этапе прегравидарной подготовки: Модель 1 основана на анализе клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных (чувствительность – 76,2%; специфичность – 78,0%), Модель 2 – на лабораторных и инструментальных показателях (чувствительность – 95,2%; специфичность – 88,0%).

**Методология и методы исследования.** Открытое, когортное, проспективное исследование проводилось в период с 2024 г. по 2026 г. на клинических базах Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, академик РАН, проф. В.Е. Радзинский): в гинекологическом отделении ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ» (гл. врач – к.м.н. А.В. Саликов, зав. отделением – к.м.н. О.А. Демина), в гинекологическом (зав. отделением – к.м.н. Д.Г. Арютин) и патологоанатомическом (зав. отделением – д.м.н. Л.Е. Гаганов) отделениях, а также в женской консультации №7 (зав. женской консультацией – к.м.н. Л.Д. Оразмурадова) при ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» (гл. врач – к.м.н. В.А. Бражник, зам. гл. врача по акушерству и гинекологии – Л.Н. Есипова).

Объект исследования – женщины с нормальной массой тела и ожирением, беременность которых в I-м триместре завершилась ранними репродуктивными потерями; женщины с нормальной массой тела и ожирением, имеющие прогрессирующую маточную беременность в I-м триместре. В исследование вошли

197 пациенток, соответствующих критериям включения, которые были стратифицированы на 4 группы. Возраст беременных составил 19-47 лет.

Дизайн исследования включал 2 этапа: на первом были сформированы группы исследования, выполнено анкетирование и выкопировка данных из первичной медицинской документации, получены данные объективного осмотра и специального гинекологического исследования; на втором – проведено клинко-лабораторное обследование участниц исследования (молекулярно-биологическое исследование крови и масс-спектрометрия сыворотки, патоморфологическое исследование хориально-децидуального комплекса и генетическое исследование хорионов в группах пациенток с ранними репродуктивными потерями). Далее произведен анализ и статистическая обработка данных, разработаны математические модели прогноза риска ранних репродуктивных потерь и сформирован алгоритм прегравидарной подготовки у женщин с ожирением.

Все участницы исследования были обследованы согласно действующим клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Нормальная беременность» (2023), «Выкидыш (самопроизвольный аборт)» (2024), а также согласно Приказам Минздрава № 1130н от 20.10.2020 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»» и № 573н от 25.10.2024 г. «Об утверждении стандартов первичной медико-санитарной помощи при нормальной беременности (диагностика и лечение)».

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Клинико-anamnestическими факторами риска ранних репродуктивных потерь ( $p < 0,05$ ) при ожирении следует считать: отсутствие прегравидарной подготовки, наличие хронического стресса в повседневной жизни, курение сигарет до беременности, COVID-19 в анамнезе, работу в условиях вредного производства, употребление кофе в I-м триместре беременности более 300,0 мг/сут, хронический гастрит и гипотиреоз в анамнезе, уровень систолического артериального давления выше 121 мм рт. ст., возраст партнера 39 лет и старше.

2. В основе патогенеза ранних репродуктивных потерь при ожирении лежит аваскуляризация ворсин хориона ( $p = 0,005$ ), обусловленная носительством

генотипа *CC* по *VEGF-A* полиморфизм *C2578A* ( $p = 0,028$ ).

3. Протеомными предикторами ранних репродуктивных потерь при ожирении ( $p = 0,001$ ) выступают нормализованные коэффициенты спектральной распространенности: ингибитора плазменной протеазы  $C1 \geq 2546,95$  а.е.м., транстиретина  $\geq 416,83$  а.е.м., ретинол-связывающего белка  $4 \geq 1445,45$  а.е.м.

4. Предложенный алгоритм с использованием разработанных прогностических моделей позволяет выделить среди женщин с ожирением на прегравидарном этапе группу высокого риска ранних репродуктивных потерь: Модель 1 основана на анализе клиничко-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных (чувствительность – 76,2%; специфичность – 78,0%), Модель 2 – на лабораторных и инструментальных показателях (чувствительность – 95,2%; специфичность – 88,0%), и обосновать необходимость персонализированного подхода на этапе прекоцепции, направленного на снижение риска ранних репродуктивных потерь.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Для статистической обработки данных использовали компьютерную программу IBM SPSS Statistics, выпуск 26.0.0.0, 64-битная версия, лицензионный № d4384c224c4a7066f2e1 [International Business Machines (IBM), США].

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены, обсуждены и одобрены на: I Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти академика Г.М. Савельевой «Савельевские чтения» (Москва, 2024); X (XXXI) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия» (Москва, 2025); 19-м Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2025); III Международном конгрессе «Ожирение и метаболические нарушения: осознанная перезагрузка» (Москва, 2025); Международной научно-практической конференции «Инновационные подходы и

мультидисциплинарная интеграция в акушерстве и гинекологии» (Бухара, Узбекистан, 2026).

По материалам исследования получен патент на изобретение «Способ прогнозирования ранних репродуктивных потерь при ожирении» № 2848883, дата регистрации 21.10.2025.

По материалам и проблематике диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ и РУДН. Индекс Хирша автора равен 2.

Личный вклад автора составил более 90%. Автор диссертации участвовала в курации всех беременных, включенных в исследование; проводила анкетирование с помощью анкет-опросников; осуществляла выкопировку данных из первичной медицинской документации; участвовала в сборе и обработке материала; самостоятельно выполнила статистическую обработку данных, а также подготовку научных статей к публикациям. Выводы и научные положения, выносимые на защиту, сформулированы автором лично.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» 20.04.2026 г., протокол заседания № 11.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу женских консультаций при ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО медицинского института РУДН.

Исследование одобрено локальным Комитетом по Этике медицинского института РУДН (выписка из протокола № 2 заседания Комитета по Этике РУДН от 10 февраля 2026 года). В работе с пациентками были соблюдены этические принципы, все они были проинформированы о целях и методах исследования и

предоставили информированное добровольное письменное согласие на свое участие в нём.

Диссертационное исследование изложено на 204 страницах машинописного текста, включает в себя введение, шесть глав (обзор литературы; программа, материалы и методы исследования; три главы с изложением результатов собственных исследований; обсуждение полученных результатов исследования), заключение, включающее выводы и практические рекомендации, список литературы, состоящий из 189 источников (из них 69 на русском и 120 – на английском языках), приложения. Работа содержит 61 таблицу и иллюстрирована 11 рисунками.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЯХ ПРИ ОЖИРЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Роль ожирения в развитии ранних репродуктивных потерь

Ожирение на сегодняшний день является одной из самых глобальных проблем в здравоохранении, как в развитых, так и в развивающихся странах. Избыточная масса тела отрицательно влияет на качество и продолжительность жизни, состояние здоровья и, в частности, на репродуктивную функцию [21]. Несмотря на широкую пропаганду здорового образа жизни, распространенность ожирения в мире продолжает увеличиваться [1, 5, 10, 40].

По определению ВОЗ, ожирение – хроническое многофакторное заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме и вызванное сочетанием экологических, психосоциальных факторов, а также генетической предрасположенностью [21]. Избыточная масса тела негативно влияет на репродуктивное здоровье, фолликулогенез, процессы оплодотворения и имплантации, осложняет течение и исходы беременности [1, 44, 57]. По данным ВОЗ, в 2022 году избыточную массу тела зафиксировали у 2,5 млрд. человек в возрасте от 18 лет и старше (из них 44% женщин и 43% мужчин), а 890 млн. взрослых страдали ожирением. По сравнению с 1990 годом избыточная масса тела была только у 25% человек старше 18 лет [21].

Согласно «Всемирному атласу ожирения, 2025» (World Obesity Atlas, 2025), опубликованным Всемирной федерацией по борьбе с ожирением (World Obesity Federation), более 25% населения Российской Федерации в настоящее время страдают ожирением ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) [186]. Наличие ожирения является одновременно как самостоятельным заболеванием, так и фактором риска неинфекционных заболеваний [186]. Согласно данным, представленным в научном журнале «Lancet», впервые был опубликован прогноз к 2050 году, что около 3,8 млрд. человек старше 25 лет будут страдать ожирением. В то время как в 2022 году

избыточная масса тела и ожирение встречались у миллиарда взрослых [140]. Чрезмерная масса тела, как известно, ассоциирована с широким спектром неинфекционных заболеваний: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, эндокринные нарушения, злокачественные новообразования, гиперлипидемия, обструктивное апноэ сна, остеоартрит, ускоренное старение и повышенный риск преждевременной смертности [40, 73, 90, 101, 139, 140, 143]. Ожирение негативно влияет на репродуктивную функцию женщин, подавляя овуляцию, нарушается регулярность менструального цикла, а также оказывает негативное влияние на наступление, течение и исходы беременностей [90, 101, 139, 143]. В исследовании, проведенном в Нью-Йорке за период с 2008 года по 2012 год, анализ исходов более 571 000 беременностей показал, что ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup> является фактором риска материнской смертности и мертворождения [127].

В настоящее время есть данные, что ожирение как у женщин, так и у мужчин негативно влияет на репродуктивную функцию [10, 73, 175]. У представителей мужского пола чрезмерное накопление жировой ткани негативно сказывается на сперматогенезе и качестве спермы: изменяется концентрация сперматозоидов, их подвижность и жизнеспособность, а также нарушается морфология и фрагментация их дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [73].

Согласно данным ВОЗ, лидирующие позиции по ожирению среди населения возглавляют следующие страны: Американское Самоа (75,6%), Тонга (70,5%), Науру (70,2%), Токелау (69,2%), Острова Кука (68,4%), Ниуэ (66,5%), Тувалу (63,9%), Самоа (61,2%), Французская Полинезия (48,4%), Багамские острова (47,6%). Уровень ожирения среди населения в других странах: США – 42,9%, Австралия – 31,8%, Россия – 28,1%, Великобритания – 27,3%, Германия – 20,1%, Австрия – 17,0%, Китай – 8,5%, Индия – 7,7% [21]. По данным Monaco-Brown M. et al. (2022), ожирением страдают все расы неравномерно [135]. Среди неиспаноязычных женщин распространенность составляет 56,1%, испаноязычных – 48,4%, азиатских женщин – 13,6% [135]. Мартинчик А.Н. и соавт. (2024) провели анализ распространённости ожирения среди взрослых в России с 1994 по 2023 гг. Отечественные коллеги продемонстрировали, что избыточная масса тела

наблюдалась у 52,5% мужчин и 38,9% женщин. При этом ожирение встречалось чаще у представительниц женского пола (24,2%), чем у мужского (17,3%) [41].

Из-за чрезмерного накопления жировой массы развивается хроническая вялотекущая воспалительная реакция, вызванная избытком веществ, накапливаемых в адипоцитах [10, 163]. Жировая ткань, являясь одним из крупнейших эндокринных органов, секретирует сигнальные молекулы, экспрессирует рецепторы для восприятия эндокринных сигналов и содержит особые иммунные клетки – макрофаги, которые увеличиваются при аномальном накоплении жира, что в итоге ведет к развитию воспаления. Макрофаги секретируют следующие цитокины: TNF- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  [18, 163]. ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  активируют сигнальный путь ядерного фактора- $\kappa$ B, тем самым продуцируя больше цитокинов. Адипоциты выделяют адипокины, что способствует дополнительному высвобождению TNF- $\alpha$  и ИЛ-6 [163]. К основным адипокинам относят лептин, адипонектин, резистин, оментин и висфатин [18, 73]. Под воздействием хронического воспаления формируется окислительный стресс, который в свою очередь вызывает повреждение ДНК, снижая её способность метилироваться, приводящее к эпигенетическим изменениям и негативно влияющее на фертильность [163]. Существуют данные о том, что развивающееся воспаление нарушает инвазию трофобласта [97, 163]. Белой жировой тканью секретируется лептин, оказывающий влияние на секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Количество лептина связано с количеством жира в организме, а именно при ожирении его концентрация будет повышаться и развиваться резистентность к гормону, в итоге будет нарушаться менструальный цикл, отмечаться невынашивание беременности и бесплодие. Лептин также участвует в имплантации плодного яйца и формировании плаценты, поэтому при появлении резистентности к нему – риск развития ранних репродуктивных потерь повышается [127]. Высокий уровень лептина в крови ингибирует пролиферацию клеток гранулезы и стероидогенез в текальных клетках, вследствие чего нарушается развитие доминантного фолликула и созревание яйцеклетки [37]. Уровень адипонектина увеличивается при голодании, а также

повышает чувствительность к инсулину. Низкую концентрацию адипонектина с высоким уровнем воспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , С-реактивный белок и ИЛ-6) выявляют при ожирении. Адипонектин увеличивает концентрацию VEGF-A в фолликулярной фазе овариального цикла, вызывая вазодилатацию [73].

Ожирение оказывает негативное влияние на фолликулогенез, приводя к митохондриальной дисфункции ооцитов, нарушая их мейотическое деление, а также негативно влияя на процесс оплодотворения и имплантации. Важной особенностью является рост ооцита, определяющий эмбриональный потенциал. При этом чрезмерное накопление жировой ткани негативно влияет на созревание ооцитов [58, 163]. Высокая концентрация липидов вызывает внутриклеточный окислительный стресс с накоплением активных форм кислорода, что негативно влияет на митохондрии и эндоплазматический ретикулум ооцитов, их апоптоз или раннюю гибель эмбриона. Ожирение влияет на качество ооцитов, изменяя митохондриальную функцию за счет системного хронического воспаления, которое возникает из-за большого количества макрофагов в жировой ткани и синтеза ими провоспалительных цитокинов [37, 68].

Ранние репродуктивные потери являются актуальной проблемой в акушерстве и гинекологии. По данным зарубежного журнала «Lancet», каждый год в мире фиксируется 23 млн. потерь беременности. Это соответствует 44 потерям в минуту. Среди всех зарегистрированных беременностей риск репродуктивных потерь в первом триместре составляет 15,3% [134]. До 25% всех планируемых беременностей заканчивается СВ, особенно на ранних сроках гестации [26]. Но, к сожалению, большая часть потерь гестации не входит в официальную статистику ввиду многих причин.

Этиология ранних репродуктивных потерь многофакторна. Выделяют основные факторы риска невынашивания: возраст женщины (< 20 и > 35 лет), возраст мужчины (> 40 лет), дефицит массы тела, ожирение, наличие вредных привычек до и во время беременности (курение, употребление алкоголя), чрезмерное употребление кофе, постоянный психологический стресс, работа в ночные смены, загрязнение воздуха, привычное невынашивание, хромосомные

аномалии эмбриона, вирусные инфекции, нарушение сперматогенеза [9, 62, 99, 134, 142, 163, 180]. Считается, что основной причиной возникновения ранних репродуктивных потерь является генетический фактор, хотя около 50% случаев невынашивания в I-м триместре до сих пор остаются неизученными [48, 62, 180]. К сожалению, на сегодняшний день точная причина потерь беременности на ранних сроках полностью не исследована.

Al-Alami Z. et al. (2024) в своей работе продемонстрировали, что к факторам риска развития СВ и НБ относилось курение, перелеты во время беременности и наличие гинекологических заболеваний [180]. Доказано, что действие никотина, а также других соединений табака в электронных сигаретах увеличивает риск СВ и НБ. Wells A.C. et al. (2023) подтверждают этот факт, что курение табачных изделий и заменителей табака во время беременности приводят к репродуктивным потерям [183].

На сегодняшний день известно, что среди населения увеличилось употребление кофеина в чрезмерном количестве. Кофеин имеет липофильную структуру и может проникать через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Согласно данным исследования, проведенном в ОАЭ (2025), кофеин обнаружили в больших количествах в грудном молоке и сперме, к тому же снижались антропометрические показатели новорожденных. Но при этом употребление кофеина, по мнению ученых, никак не сказывалось на неблагоприятных исходах беременности в I-м триместре [171]. Однако существует контраргумент. James J.E. et al. (2021) выявили, что потребление кофеина во время беременности может приводить к ранним потерям гестации. Авторы исследования рекомендуют женщинам полностью отказаться от его употребления не только во время беременности, но и на этапе подготовки к ней [122].

Рост СВ и НБ связан с увеличением числа гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, в частности с ожирением [18, 19, 68]. Беременность и роды при ожирении сопровождаются осложнениями независимо от его степени. При чрезмерной массе тела на ранних сроках гестации отмечается высокая частота (до 83%) угрозы прерывания беременности [35]. Voxem A.J. et al.

(2024) изучали связь повышенного ИМТ до зачатия у обоих партнеров на исход беременности. Избыточная масса тела у женщин до и во время беременности влияет на нормальное развитие гестации, приводя к ранним репродуктивным потерям. А ожирение у мужчин влияет на сперматогенез, что приводит к хромосомным аномалиям эмбриона, и, как следствие, к СВ и НБ. В их проспективном когортном исследовании было показано, что избыточная масса тела как у матери, так и у отца ведет к развитию потерь гестации [175].

Однако существуют противоречивые данные о связи между чрезмерным ИМТ и потерей гестации. В исследовании, проведенном в Ирландии Bracken O. et al. (2021) выявили, что при ожирении частота СВ была ниже, чем у женщин с нормальной массой тела [89]. А ученые из Норвегии Wootton R.E. et al. (2023) показали, что наличие увеличенного ИМТ до наступления беременности снижает фертильность и увеличивает риск репродуктивных потерь на ранних сроках [86]. Potdar N. et al. (2023) продемонстрировали связь между невынашиванием беременности и ожирением независимо от количества потерь гестации [150].

В настоящее время также есть исследования, посвященные привычному невынашиванию беременности при чрезмерной массе тела. В своем исследовании Wang R.Q. et al. (2025) выявили, что у женщин с потерями беременности в анамнезе и повышенным ИМТ чаще всего обнаруживались эуплоидные выкидыши, чем анеуплоидные. То есть при ожирении и ранних репродуктивных потерях чаще наблюдался нормальный набор хромосом, что не связано с генетическими и хромосомными аномалиями эмбриона [141]. Zhang L. et al. (2025) показали, что пациентки с тремя и более СВ в анамнезе чаще страдали ожирением [176].

В 2025 году Duah J. et al. в своей работе продемонстрировали, что коррекция ожирения с помощью медикаментозной терапии на прекоцепционном этапе влияет на благоприятное течение и исход наступивших беременностей по сравнению с женщинами, которым данная терапия не проводилась [101]. Многие исследования также показывают, что снижение веса до зачатия различными методами (консервативные или хирургические), повышает вероятность наступления беременности и улучшает её исход [102, 103, 155, 185].

## 1.2 Генетические аспекты ранних репродуктивных потерь при ожирении

Анализ современной литературы показал, что существует множество исследований, направленных на поиск генетических особенностей у женщин с ожирением, ранними репродуктивными потерями и привычным невынашиванием беременности.

Известно, что ген *FTO* (fat mass and obesity associated) ассоциирован с ожирением, расположен на 16-й хромосоме и кодирует фермент, участвующий в регуляции энергетического обмена и аппетита. Полиморфизм *rs9939609* является наиболее изученным. Аллель *A* замедляет чувство насыщения и повышает риск развития ожирения [6, 168]. Lebedeva U.M. et al. (2024) подтвердили факт наличия однонуклеотидного полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* у женщин с ожирением или избыточным ИМТ. Авторы показали, что носители генотипов *AA* и *AT* по *FTO* имели увеличение прибавки массы тела во время беременности по сравнению с носителями генотипа *TT*. Но они не связывают наличие генотипов *FTO* с ранними репродуктивными потерями [168].

Ганчар Е.П. и соавт. (2024) продемонстрировали, что женщины с привычным невынашиванием беременности являются носителями полиморфизмов генов гемостаза (*G20210A* по *F2*; *G1691A* по *F5*; *Val34Leu* по *F13A1*), ангиогенеза (*4G/5G* по *PAI-1*), генов системы регуляции артериального давления (*Cys112Arg+Arg158Cys* по *APOE*). У пациенток с первой потерей беременности, а также при ожирении вышеописанные полиморфизмы не обнаруживались [23].

Гены *CYP1A1* и *CYP1A2* отвечают за метаболизмы ксенобиотиков, эстрогенов, кофеина, расщепляют токсины и канцерогены, а также кодируют ферменты цитохрома P450 [60]. Шрамко С.В. и соавт. (2024) показали, что сочетание генотипов *AG* по *CYP1A1* и *AA* по *CYP1A2* с делеционным полиморфизмом в *GSTM1* и *GSTT1* связаны с повышенным риском развития ранних репродуктивных потерь. Однако авторы не исследовали связь между наличием этих генов и потерь беременностей при ожирении [7]. Гуляева О.Н. и соавт. (2023) выявили достоверную связь между наличием генотипа *AA* по *CYP1A2* и НБ в I-м

триместре беременности, но независимо от ИМТ [60].

Ген *eNOS* – эндотелиальная синтаза оксида азота (Endothelial Nitric Oxide Synthase) относится к семейству генов, кодирующих ферменты-синтазы оксида азота (NOS). Ген расположен на 7-й хромосоме человека и является основным ферментом для продукции оксида азота (NO), вырабатывающийся в терминальных ворсинчатых сосудах синцитиотрофобласта, а также регулирующий адгезию лейкоцитов и агрегацию тромбоцитов [172, 189]. NO регулирует восприимчивость эндометрия, ангиогенез, инвазию трофобласта в период имплантации. Выделяют 3 его изоформы: нейрональная (nNOS), индуцируемая (iNOS) и эндотелиальная (eNOS). Именно *eNOS* важен в репродукции, так как он экспрессируется на поверхности эндометрия, железистого эпителия и эндотелия сосудов. Концентрация *eNOS* регулируется уровнями эстрогена и прогестерона на протяжении всего менструального цикла. Как недостаточность, так и избыток NO приводят к потере беременности в I-м триместре. При нарушении выработки и регуляции NO развивается окислительный стресс, замедляется ремоделирование сосудов, снижается рецептивность эндометрия, что увеличивает риск репродуктивных потерь на ранних сроках беременности [181].

Ген *VEGF-A* – фактор роста эндотелия сосудов-A (Vascular Endothelial Growth Factor-A) относится к семейству генов, кодирующих белки-факторы роста эндотелия сосудов, расположенный на 6-й хромосоме человека [111]. Выделяют несколько форм фактора роста эндотелия сосудов: VEGF-A (отвечает за формирование ангиогенеза), VEGF-B (связан с эмбриональным ангиогенезом), VEGF-C (связан с развитием лимфангиогенеза), VEGF-D (участвует в развитии лимфатических сосудов в легких), VEGF-E (вирусный фактор роста), VEGF-F (белок, обнаруженный у животных) и PlGF [164]. *VEGF-A* является главным регулятором ангиогенеза, участвует в формировании и функционировании желтого тела, улучшает рецептивность эндометрия, способствует выработке прогестерона желтым телом, участвует в имплантации плодного яйца и развитии плаценты [100, 111, 164]. Нарушения в ангиогенезе, вызванные вариациями в экспрессии *VEGF-A* способствуют развитию невынашивания и приводят к осложнениям гестации.

Al-Qahtani W.K. et al. (2025) выявили, что женщины с наличием генотипов *AA* и *GA* по *VEGF-A* подвержены риску невынашивания беременности больше, чем пациентки без данных генотипов независимо от массы тела [111]. Установлена связь между выработкой, концентрацией гена и невынашиванием беременности. При потерях беременности концентрация *VEGF-A* ниже, чем при прогрессирующей физиологически протекающей беременности. Если выработка *VEGF-A* уменьшается, то происходит подавление ангиогенеза, овуляции и нарушение развития фолликулов [100, 164]. Ряд исследований подтверждают факт, что снижение концентрации *VEGF-A* приводит к репродуктивным потерям на ранних сроках [111, 149].

Ген *TNF-α* – фактор некроза опухоли-α (Tumor Necrosis Factor-α) относится к генам, кодирующим провоспалительный цитокин, расположенный на 6-й хромосоме в кластере генов главного комплекса гистосовместимости III класса. *TNF-α* образуется в активированных макрофагах и Т-лимфоцитах. Выделяют две его формы: растворимый (*sTNF-α*) и трансмембранный (*mTNF-α*) [177]. *TNF-α* является воспалительным цитокином, уровень которого снижается у женщин с ранней репродуктивной потерей и привычным невынашиванием беременности [95, 117]. Контраверсионны позиции Cai Z. et al. (2024) и Dai F.F. et al. (2022). Согласно данным авторов, высокая экспрессия *TNF-α* ассоциирована с СВ и НБ в I-м триместре гестации [177, 178]. Kim H.I. et al. (2022) обнаружили наличие прямой связи между носительством гена *TNF-α* и повторными выкидышами у женщин вне зависимости от ИМТ [117].

Ген *MTHFR* – метилентетрагидрофолатредуктаза (Methylenetetrahydrofolate Reductase) относится к семейству генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме фолиевой кислоты и конверсии гомоцистеина в метионин, а далее – в метильные группы для метилирования ДНК. Расположен он на 1-й хромосоме человека и является одним из основных ферментов фолатного цикла [71, 136, 138]. Полиморфизм *MTHFR* является одной из главных причин гипергомоцистеинемии, и в 10–20 % случаев является гомозиготным. Наиболее известные на сегодняшний день полиморфизмы данного гена – *677CT* и *1298AC* [71, 138]. Мутации в нём

приводят к повышению уровня гомоцистеина, что в свою очередь вызывает повреждение эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов, нарушает коагуляцию и приводит к развитию тромбоза [96, 138].

Известно, что гомоцистеин связан с гиперкоагуляцией крови, а его избыточная экспрессия – с нарушением метаболизма фолатов. Взаимосвязь между полиморфизмами, вызванными мутацией гена *MTHFR*, и различными уровнями цистеина важна для дальнейшего изучения этиологии репродуктивных потерь. Zhang L. et al. (2021) выявили, что мутация в гене *MTHFR* приводит к нарушению метаболизма цистеина, а также к ранним репродуктивным потерям. Причем при сниженной концентрации гомоцистеина – потери беременности не наблюдалось [188]. У Gu C. et al. (2023) и Wu W. et al. (2022) имеются данные о наличии полиморфизмов *677CT* и *1298AC* при ожирении и ранних репродуктивных потерях [129, 148]. Однако в исследовании Araszkiwicz A.F. et al. (2025) продемонстрировано, что *677CT* был выявлен при НБ независимо от ИМТ [138]. Wen Y. et al. (2023) выявили, что наличие гипергомоцистеинемии приводит к повышенному риску развития привычного невынашивания беременности [184]. Во многих исследованиях авторы выявили значимую связь между генотипом *TT* по *MTHFR* (полиморфизм: *C677T*) и сниженной концентрацией фолата, что приводило к потерям беременности [83, 104, 110]. А наличие генотипов *AG* и *GG* по *MTHFR* (полиморфизм: *A66G*) в сыворотке крови были связаны с повышенным риском НБ и СВ [110]. Однако в исследовании, проведенном в Палестине (2024), не было обнаружено связи между наличием мутаций в гене и СВ [82]. Lei F. et al. (2024) к факторам риска СВ отнесли дефицит фолата и высокий уровень гомоцистеина в сыворотке крови, а также наличие полиморфизма *677TT* по *MTHFR* [81]. В Китае проводили ретроспективное исследование, направленное на выявление причин неудач беременности после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), где показали, что генотип *TT* по *MTHFR* ассоциируется с уменьшением числа и снижением качества эмбрионов, пригодных для переноса [137].

Ген *GSTP1* – р-глутатион S-трансфераза (Glutathione S-transferase P1) относится к семейству глутатион-S-трансфераз, находящийся в основном в

плаценте и расположенный на 11-й хромосоме. Данный ген также является главным ферментом в снижении окислительного стресса, участвует в детоксикации клеток и интерпретируется как ингибитор протеинкиназ, участвующих в таких процессах, как клеточная пролиферация и апоптоз. В семействе глутатион-S-трансфераз выделяют 4 класса: пи (p), альфа (α), мю (μ) и тета (θ), где каждый из них состоит из одного или нескольких изоферментов [27, 74, 119]. Известно, что *GSTT1* и *GSTM1* защищают эмбрион от окислительного стресса [74]. В современной литературе *GSTP1* относится ко II-й фазе детоксикации ксенобиотиков и рассматривается как потенциальный фактор в развитии репродуктивных потерь на ранних сроках беременности [27, 74, 98, 119]. Akkus N. et al. (2025) выявили статистически значимую связь между *GSTT1*, *GSTM1* и привычным невынашиванием. Авторы продемонстрировали, что при наличии вышеуказанных генов у женщин увеличивается риск повторных СВ. А ген *GSTP1* был обнаружен в группе с первой потерей беременности [74]. Исследование ученых из Греции (2023) показывает, что наличие только одного генотипа (*GSTM1*) связано с двойным повышением риска развития бесплодия, а также негативно влияет на исходы беременности при ВРТ [98].

В Казахстане (2021) изучали взаимосвязь полиморфизмов генов иммунного ответа *CX3CR1* (C-X3-C motif chemokine receptor 1) и выявили, что увеличение концентрации данного гена, повышает риск развития НБ и СВ в 1,4 раза, но независимо от массы тела. *CX3CR1* кодирует рецептор хемокина CX3CR1, участвует в иммунном ответе, гомеостазе тканей, обеспечивает хемотаксис, а также экспрессируется на моноцитах и НК-клетках [118].

Ряд зарубежных исследований направлен на поиск генетических маркеров у женщин с привычным невынашиванием беременности, но независимо от наличия или отсутствия ожирения [84, 85, 108, 109, 170]. Выявленные в зарубежной литературе полиморфизмы генов *HOTAIR* (HOX transcript antisense RNA) *rs4759314 A>G*, *rs920778 T>C*, *rs1899663 G>T*, *rs7958904 G>C*; *APOH* (Apolipoprotein H) *rs1801690*, *rs52797880*, *rs8178847*; *NCF1* (Neutrophil Cytosolic Factor 1) *rs201802880*; *ITGB3* (Integrin Subunit Beta 3) *rs3809865 A>T*; *FGG* (Fibrinogen

Gamma Chain) *rs1049636 T>C*; *HABP2* (Hyaluronan Binding Protein 2) *rs2240879* ассоциированы с повышенным риском повторных репродуктивных потерь на ранних сроках гестации [84, 85, 109, 170]. А исследование Ryu C.S. et al. (2025) показывает, что наличие полиморфизма *rs1110222 G>A* по *PCSK5* (proprotein convertase subtilisin/kexin type 5) снижает риск повторных потерь беременности у женщин независимо от ИМТ [108].

### **1.3 Протеомный профиль при ранних репродуктивных потерях и ожирении**

В современной отечественной и зарубежной литературе описано несколько значимых белков для прогнозирования НБ на ранних сроках беременности. Хаддад Х. (2023) изучал протеомный профиль женщин с НБ независимо от наличия или отсутствия ожирения, продемонстрировав, что предикторами репродуктивных потерь являются следующие белки: увеличение концентрации V-домена легкой цепи иммуноглобулина 3-15, уменьшение концентраций аполипопротеина С-II, ТТНУ и ANGT [66]. Сулейманова Ж.Ж. (2025) выявила, что концентрация серологических маркеров при ожирении и НБ отличается от такового при нормальном ИМТ у пациенток с НБ. В её исследовании показано, что у женщин с НБ при ожирении снижены уровни ANGT, ТТНУ и повышен С-пептид [63].

ТТНУ – гомотетрамерный плазменный белок, синтезируемый в печени, желточном мешке, плаценте, сетчатке, поджелудочной железе, кишечнике, желудке, сердце и селезенке. Этот белок известен как дополнительный транспортер тироксина и основной переносчик ретинол-связывающего белка (RET4), а также он играет роль в фертильности. Снижение регуляции ТТНУ во время беременности может способствовать поддержанию её нормального течения. При ожирении под воздействием хронической гипоксии и воспаления ТТНУ образует цитотоксичные агрегаты, при которых развиваются ранние репродуктивные потери [112, 115].

ANGT вырабатывается печенью и высвобождается в кровеносную систему, где расщепляется и гидролизуется ренином в ангиотензин I (Ang I), который затем

преобразуется в ангиотензин II (Ang II) с помощью ангиотензинпревращающего фермента и цинковой металлопептидазы, связанной с плазматической мембраной эндотелиальных клеток сосудов. Во время беременности ренин-ангиотензиновая система претерпевает изменения на ранних стадиях беременности особенно при ожирении, так как жировая ткань является источником Ang I и II [70].

В литературе RET4, исследовавшийся на поздних сроках беременности, при повышенной его концентрации приводит к рождению детей с низкой массой тела [120]. Leca B.M. et al. (2024) показывают, что увеличенная концентрация RET4 в сыворотке крови выступала в качестве маркера гестационного сахарного диабета [157]. RET4 является единственным транспортером для переноса витамина А и ретинола в крови. RET4 секретируется гепатоцитами и адипоцитами, связывается с ТТНУ, после чего распределяется во внепеченочные ткани. Рецепторы к RET4 обнаруживают во многих тканях и органах, например, в пигментном эпителии сетчатки, женских репродуктивных органах, яичках, почках и легких [107, 167]. Избыточная экспрессия RET4 в жировой ткани приводит к развитию инсулинорезистентности, в то время как увеличение его концентрации в печени – нет [107]. Как показывает исследование Steinhoff J.S. et al. (2022) витамин А участвует в эмбриональном развитии, поэтому его дефицит в рационе в сочетании с низкой концентрацией RET4 во время беременности, приводили к порокам развития. Однако данное исследование проводилось только на мышах [167].

Tóth E. et al. (2024) исследовали плацентарные белковые маркеры:  $\beta$ -ХГЧ, PAPP-A и PIGF [94]. PIGF относится к семейству VEGF и является преимущественно плацентарным белком, стимулирует пролиферацию и миграцию клеток, участвует в ангиогенезе, а также в росте эндотелиальных и опухолевых клеток. Ученые подтвердили, что концентрация свободного  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови снижается после первоначального повышения, в то время как концентрация PAPP-A и PIGF монотонно увеличивается с гестационным возрастом в I-м триместре беременности, что согласуется с мировыми данными. Также они выявили, что свободный  $\beta$ -ХГЧ и PAPP-A являются маркерами при повторных репродуктивных потерях на ранних сроках, а PIGF – на поздних [94].

Ma D. et al. (2022) выявили, что комбинация белков глутатион S-трансферазы омега-1 (GSTO1), внеклеточного матрикса 1 (ECM-1) и  $\beta$ -ХГЧ в плазме чаще диагностируют при внематочной беременности на ранних сроках [116].

Komsa-Penkova R. et al. (2022) показали, что у женщин с ранними репродуктивными потерями изменялся состав или нарушались межмолекулярные взаимодействия протеома плазмы крови. Авторы выявили, что при потерях гестации в I-м триместре обнаруживались высокие уровни TNF- $\alpha$ , ИЛ-6 и наличие полиморфизма 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), что объясняется усилением иммунного ответа [75].

Chen X. et al. (2024) исследовали рекомбинантный белок человека (JPT2 – jupiter microtubule associated homolog 2), участвующий в регуляции кальциевых сигналов в клетках. Было обнаружено, что аномальная экспрессия этого белка регулирует функцию трофобласта и участвует в ренин-ангиотензиновой системе. В данном исследовании авторы продемонстрировали, что у мышей, перенесших СВ, наблюдалось снижение концентрации JPT2 [123].

#### **1.4 Патоморфологические особенности ранних репродуктивных потерь при ожирении**

McLean S. et al. (2023) продемонстрировали связь между ожирением и потерями гестации в I-м триместре [130]. У женщин с чрезмерной массой тела увеличивается экспрессия гаптоглобина, ТТНУ и бета-глобулина в эндометрии, что в свою очередь приводит к воспалительной реакции в эндометрии, ассоциированной с высоким риском СВ [37]. Из-за возникающего дефицита уровня прогестерона при увеличенном ИМТ наблюдаются изменения в децидуализации стромы эндометрия с аваскуляризацией, приводящие к местной гипоксии с ещё большим развитием воспаления и, как следствие, к нарушению имплантации, что в итоге ведёт к СВ и НБ [42, 54]. Рецепторы прогестерона делятся на рецепторы ядерного прогестерона, связанные геномным путем, и на мембранные рецепторы, которые связаны негеномным путем. Мембранные рецепторы, в свою очередь,

делятся на  $\alpha$  и  $\beta$ , их роль заключается в связывании прогестерона на поверхности клеток. Уровень экспрессии мембранных рецепторов  $\beta$  в ткани эндометрия при ранних репродуктивных потерях у женщин с ожирением ниже в сравнении с концентрацией таковых при нормально протекающей беременности [73].

Эндометрий чувствителен к гормональным изменениям. Наблюдается морфологическое изменение в виде трансформации стромальных клеток эндометрия из длинных веретенообразных фибробластоподобных клеток в большие, круглые, полигональные эпителиоидные децидуальные клетки [128]. Траль Т.Г. и соавт. (2022) в своей работе отразили, что снижение экспрессии прогестерона и фактора стромальных клеток в железах компактного слоя эндометрия, является следствием иммунологического дисбаланса в эндометрии, приводящее к СВ и НБ [64]. В норме морфологические изменения, характеризующие децидуализацию эндометрия, включают секреторную трансформацию желез эндометрия, уплотнение поверхностных эпителиальных клеток, отек стромы, пролиферацию стромальных клеток, дифференцировку фибробластоподобных стромальных клеток в эпителиоидоподобные, массивную лейкоцитарную инфильтрацию (в основном естественные киллеры и тучные клетки), ремоделирование спиральных артерий [76]. При ожирении происходит нарушение рецептивности эндометрия, снижается чувствительность к стероидам, приводящее к нарушению процесса имплантации. В Бангладеше было проведено исследование (2022), в котором авторы показали, что при чрезмерной жировой массе происходит нарушение децидуализации эндометрия, а также при невынашивании беременности увеличивается уровень воспалительных цитокинов и активных форм кислорода. При избыточной массе тела и ожирении развивается гиперинсулинемия, а также резистентность к инсулину, приводящие к повышенной выработке андрогенов, которые жировая ткань в последующем превращает в эстрогены, что приводит к изменению продукции гонадотропинов. Под воздействием данных механизмов снижается амплитуда импульсов лютеинизирующего гормона, возникает ранняя атрезия и апоптоз фолликула, снижается рецептивность эндометрия и нарушается процесс имплантации [73].

На ранних сроках беременности процесс формирования васкуляризации играет ключевую роль для дальнейшего благоприятного течения гестации и её исходов. При ожирении нарушаются процессы васкулогенеза (первичное формирование сосудов из стволовых клеток) и ангиогенеза (рост новых сосудов из существующих, зрелых), что приводит к развитию гиповаскуляризации ворсин хориона, то есть к недостаточному развитию сосудистой сети или аваскуляризации (отсутствие сосудистой сети). Недостаточное образование сосудов или их полное отсутствие снижает оксигенацию, приводящую к ранним потерям беременности [175, 179]. Ангиогенез в децидуальной оболочке регулируется несколькими факторами, секретируемыми стромальными клетками, окружающими эндометриальные сосуды [147]. На процессы васкуло- и ангиогенеза могут повлиять следующие факторы: окислительный стресс, антиоксидантная система и апоптоз [114, 174, 182]. Во время каждого менструального цикла и на ранних стадиях беременности эндотелий сосудов подвергается ангиогенезу, приводящий к увеличению размера и количества кровеносных сосудов в эндометрии. Известно, что фибробласты стромы эндометрия секретируют факторы роста и цитокины, вызывая проангиогенный ответ в эндотелиальных клетках спиральных артериол [147]. Нарушения маточно-плацентарного комплекса характеризуются снижением артериального притока крови в межворсинчатое пространство, затруднением венозного оттока, а также изменением реологических и коагуляционных свойств крови у матери и плода (гиперкоагуляция, гиперагрегация, нарушение вязкости крови). Гемореологические изменения проявляются обширными кровоизлияниями и тромбозами в межворсинчатом пространстве, снижением васкуляризации ворсин хориона (формирование гипо- или аваскуляризации), формированием очагов фиброза и значительными отложениями кальцификатов [114, 174, 182]. Данные отечественной литературы показали, что эта тема остается дискуссионной. Батрак Н.В. и соавт. (2020) продемонстрировали, что при НБ у женщин с ожирением чаще встречалось нарушение дифференцировки ворсин хориона с гипо- или аваскуляризацией [34]. Однако, Малышкина А.И. и соавт. (2021) выявили такие же гистологические особенности при НБ, но вне зависимости от наличия или

отсутствия ожирения. Также ученые показали, что в патоморфологическом материале были получены данные о высокой частоте инфекционного воспалительного процесса и гормонального дисбаланса в эндометрии при НБ: некроз, неадекватная трансформация желез, задержка дифференцировки стромальных клеток эндометрия и неполное ремоделирование спиральных артерий [30]. Бушмелева Н.Н. и соавт. (2025) при морфологическом исследовании плодного яйца и плацентарной ткани при репродуктивных потерях выявили воспалительные изменения в эндометрии [11]. Суханов А.А. и соавт. (2024) исследовали пациенток с хроническим эндометритом и неудачными исходами беременности, наступившими с помощью ВРТ. Коллеги обнаружили морфологические признаки неполноценности хориона [38].

### **Резюме**

Таким образом, на основании проведённого обзора отечественной и зарубежной современной литературы видно, что ранние репродуктивные потери при ожирении являются глобальной проблемой в здравоохранении. Учёные до сих пор не могут прийти к единому мнению о том, что приводит к потерям гестации в I-м триместре при ожирении, особенно при первой беременности. В связи с этим частота репродуктивных потерь на ранних сроках беременности при ожирении остаётся высокой.

Практически неизвестны данные о лабораторных показателях, а именно серологических и молекулярно-генетических маркерах, характерных только для ранних репродуктивных потерь при ожирении. Недостаточно в отечественной и зарубежной литературе актуальной информации о протеомном профиле, в частности разобщены данные о наличии полиморфизмов генов у женщин с ожирением и первой потерей беременности в I-м триместре. Разобщены данные о влиянии современных методов коррекции веса на исходы беременностей.

В ходе диссертационного исследования будут изучены анамнестические и лабораторные предикторы при ожирении у женщин с ранними репродуктивными потерями, особенности протеомного профиля и генетических маркеров, а также их морфологические признаки.

Изучение причин, выявление новых маркеров прогнозирования репродуктивных потерь на ранних сроках беременности, особенно у пациенток с ожирением, а также усовершенствование алгоритма ведения таких женщин на этапе прекоцепции, определило актуальность данного исследования.

## ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Программа, контингент, база, материалы и методы исследования

Исследование проведено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, академик РАН, проф. В.Е. Радзинский): в гинекологическом отделении ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ» (гл. врач – к.м.н. А.В. Саликов, зав. отделением – к.м.н. О.А. Демина), в гинекологическом (зав. отделением – к.м.н. Д.Г. Арютин) и патологоанатомическом (зав. отделением – д.м.н. Л.Е. Гаганов) отделениях, а также в женской консультации №7 (зав. женской консультацией – к.м.н. Л.Д. Оразмурадова) при ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» (гл. врач – к.м.н. В.А. Бражник, зам. гл. врача по акушерству и гинекологии – Л.Н. Есипова). Период проведения диссертационного исследования с 2024 г. по 2026 г.

Исследование одобрено локальным Комитетом по Этике медицинского института РУДН (выписка из протокола № 2 заседания Комитета по Этике РУДН от 10 февраля 2026 года). В работе с пациентками были соблюдены этические принципы. Все беременные были проинформированы о целях и методах исследования, а также предоставили письменное согласие на свое участие и публикацию данных (Приложение Б).

Настоящее исследование было открытым, когортным, проспективным. Объект исследования – женщины с нормальной массой тела и пациентки с ожирением, беременность у которых в I-м триместре завершилась СВ или НБ, а также женщины с прогрессирующей беременностью в I-м триместре. Программа исследования включала в себя 2 этапа:

1) на первом этапе были сформированы группы исследования, проведено анкетирование с помощью анкет-опросников и выкопировка данных из

медицинской документации, проведены объективный осмотр и специальное гинекологическое исследование;

2) на втором этапе выполнялось лабораторное исследование, включающее в себя молекулярно-биологическое исследование крови и масс-спектрометрию сыворотки крови, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) полости матки, патоморфологическое исследование хориально-децидуального комплекса и генетическое исследование хорионов в группах пациенток с ранними репродуктивными потерями.

Далее проведен анализ и статистическая обработка данных, разработаны математические модели прогноза риска ранних репродуктивных потерь и модифицирован рутинный алгоритм ведения женщин с ожирением при планировании первой беременности.

В исследование вошли 200 пациенток, удовлетворяющих критериям включения. В первую когорту вошли 95 пациенток с ранними репродуктивными потерями, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли женщины с ожирением (n=42), во 2-ю – с нормальной массой тела (n=53). Амбулаторно при I-й явке в женскую консультацию обследовано 102 пациентки с прогрессирующей маточной беременностью, которые были стратифицированы на 2 группы. В 3-ю группу вошли женщины с ожирением (n=50), в 4-ю – с нормальной массой тела (n=52). Возраст беременных варьировал от 19 до 47 лет.

Из исследования были исключены 3 пациентки: 1 участница – с подтвержденным диагнозом внематочная беременность с помощью анализа крови на  $\beta$ -ХГЧ и УЗИ органов малого таза в динамике, а также интраоперационно; 2 женщины – в связи с выявлением хромосомных аномалий и генных мутаций, подтвержденных при молекулярно-генетическом исследовании НБ ворсин хориона.

Критерии включения в 1-ю группу: возраст от 18 лет до 49 лет; ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>, МКБ-10: E66.0 – Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов; маточная НБ (МКБ-10: O02.0 – Погибшее плодное яйцо и непустырный занос) или СВ (МКБ-10: O03 – Самопроизвольный аборт) по данным УЗИ органов малого таза трансвагинальным или трансабдоминальным датчиком;

беременность, наступившая самостоятельно; одноплодная беременность; срок гестации до 12 недель; первая беременность в анамнезе; наличие письменного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения во 2-ю группу: возраст от 18 лет до 49 лет; ИМТ  $\geq 18,5$  кг/м<sup>2</sup>, но  $< 25,0$  кг/м<sup>2</sup>; маточная НБ (МКБ-10: O02.0 – Погибшее плодное яйцо и непустырный занос) или СВ (МКБ-10: O03 – Самопроизвольный аборт) по данным УЗИ органов малого таза трансвагинальным или трансабдоминальным датчиком; беременность, наступившая самостоятельно; одноплодная беременность; срок гестации до 12 недель; первая беременность в анамнезе; наличие письменного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в 3-ю группу: возраст от 18 лет до 49 лет; ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>, МКБ-10: E66.0 – Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов; прогрессирующая маточная беременность по данным УЗИ органов малого таза трансвагинальным или трансабдоминальным датчиком; беременность, наступившая самостоятельно; одноплодная беременность; срок гестации до 12 недель; первая беременность в анамнезе; наличие письменного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в 4-ю группу: возраст от 18 лет до 49 лет; ИМТ  $\geq 18,5$  кг/м<sup>2</sup>, но  $< 25,0$  кг/м<sup>2</sup>; прогрессирующая маточная беременность по данным УЗИ органов малого таза трансвагинальным или трансабдоминальным датчиком; беременность, наступившая самостоятельно; одноплодная беременность; срок гестации до 12 недель; первая беременность в анамнезе; наличие письменного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: возраст до 18 лет и старше 49 лет; ИМТ  $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup> или ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, но  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>; ожирение, вызванное другими причинами (МКБ-10: E66.1 – Ожирение, вызванное приемом лекарственных средств, E66.2 – Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией, E66.8 – Другие формы ожирения, E66.9 – Ожирение неуточненное); пациентки с бариатрическими операциями в анамнезе; беременность, наступившая с помощью ВРТ; внематочная беременность;

многоплодная беременность; срок гестации > 12 недель; беременности с любым исходом в анамнезе (роды, аборт, маточная НБ, СВ, внематочная беременность, биохимическая беременность); привычное невынашивание беременности; хромосомные аномалии, подтвержденные при цитогенетическом исследовании хориона; врожденные нарушения системы гемостаза; подтвержденные генетические и иммунологические заболевания; онкологические заболевания; отсутствие письменного информированного добровольного согласия пациентки на включение в исследование; отказ пациентки от дальнейшего участия в исследовании на любом этапе.

Дизайн диссертационного исследования представлен на Рисунке 1.

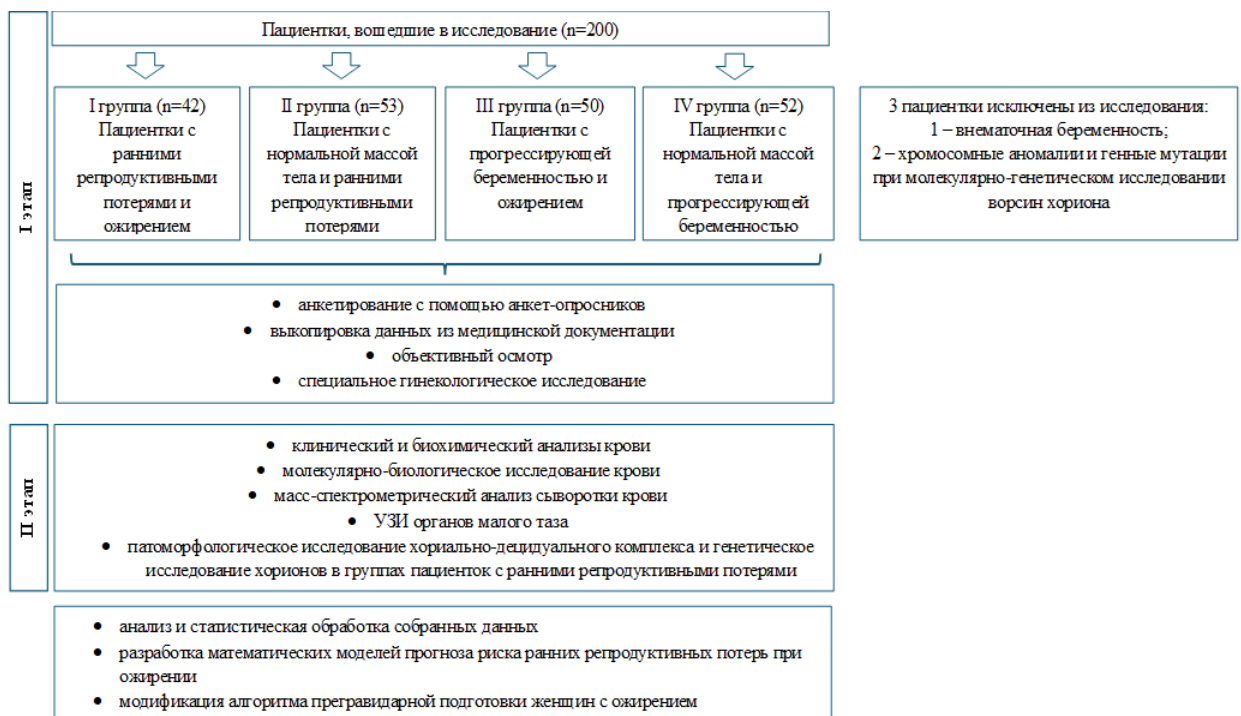


Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

## 2.2 Методы исследования

Всем пациенткам, вошедшим в исследование проводилось анкетирование, с помощью специальных анкет-опросников (Приложение А), разработанных лично автором диссертации; проводился объективный осмотр; исследовались

антропометрические показатели [масса тела, рост, ИМТ, окружность талии (ОТ)]; измерялись уровни артериального давления и пульса; проводились осмотр, пальпация молочных желез и специальное гинекологическое исследование; выполнялись лабораторные методы исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, молекулярно-биологическое исследование образцов венозной крови [изучаемые гены и их полиморфизмы: *eNOS* (*T786C*, *rs2070744*), *VEGF-A* (*C2578A*, *rs699947*), *MTHFR* (*C677T*, *Ala222Val*, *rs1801133*), *TNF- $\alpha$*  (*4682G>A*, *rs18000629*), *GSTP1* (*Ile105Val*, *rs1695*)] и масс-спектрометрия; осуществлялось УЗИ органов малого таза трансвагинальным или трансабдоминальным датчиком; проводилось патоморфологическое исследование хориально-децидуального комплекса и молекулярно-генетическое исследование ворсин хориона в группах с ранними репродуктивными потерями; оценивалось течение прогрессирующих беременностей и исходов родов.

### 2.3 Оценка клинико-anamnestических данных

Все участницы исследования были обследованы согласно действующим клиническим рекомендациям МЗ РФ «Нормальная беременность» (2023), «Выкидыш (самопроизвольный аборт)» (2024), а также согласно Приказам Минздрава № 1130н от 20.10.2020 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»», № 573н от 25.10.2024 г. «Об утверждении стандартов первичной медико-санитарной помощи при нормальной беременности (диагностика и лечение)» [22, 39, 51, 52]. На этапе поступления в приёмное отделение стационара и на приёме у врача-акушера-гинеколога в женской консультации при первой явке проводился сбор жалоб и анамнестических данных. По завершении сбора анамнеза каждая участница самостоятельно заполняла анкету-опросник, дополняющую анамнестические сведения. Каждая пациентка имела возможность лично задать любые возникшие вопросы автору в ходе исследования, на которые ей в полном объеме были даны ответы.

Анкетирование включало в себя следующие категории (Приложение А): национальность; возраст пациенток; возраст их супругов/партнеров; семейное положение; уровень образования; профессия; условия труда; наличие хронического стресса в повседневной жизни; физическая активность; курение до и во время беременности; употребление алкоголя во время беременности; употребление кофе во время беременности; масса тела и рост до наступления беременности; ИМТ; ОТ; уровни систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) и пульса; возраст менархе; характеристики менструальной функции; возраст коитархе; длительный прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в анамнезе; наличие или отсутствие гинекологических заболеваний; гинекологические операции в анамнезе (гистероскопия или гистерорезектоскопия, раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки, аспирация эндометрия с помощью пайпеля); соматические заболевания; гемотрансфузии в анамнезе; острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) во время беременности; коронавирусная инфекция (COVID-19) в анамнезе и во время беременности; наличие вирусных гепатитов и туберкулеза; осложнения во время беременности (угроза прерывания, рвота беременных, железодефицитная анемия); прегравидарная подготовка; посещение врача-акушера-гинеколога; прием прогестерона во время беременности.

ИМТ рассчитывался по индексу Кетле:  $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / (\text{рост в метрах})^2$ . Значение ИМТ от 18,5 до 24,99 кг/м<sup>2</sup> интерпретировали как нормальное. Показатель от 25,0 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> соответствовал избыточной массе тела, но женщины с данным ИМТ не принимали участие в исследовании. Индекс выше 30,0 кг/м<sup>2</sup> расценивался как ожирение. Учитывался факт наличия или отсутствия ожирения вне зависимости от степени, поэтому пациенток не делили на группы в зависимости от степени ожирения.

При поступлении в приёмное отделение стационара и на приёме у врача-акушера-гинеколога в женской консультации измерялись уровни артериального давления и пульса. Артериальное давление измерялось в кабинете на плече, валидированным автоматическим тонометром, после 5-и минут покоя, в

правильной позе (сидя, спина опиралась на спинку стула, ноги на полу, не скрещены), с манжетой подходящего размера по окружности плеча (ширина ~40% и длина ~80% окружности руки), манжету располагали на 2-3 см выше локтевого сгиба, центр над плечевой артерией), выполняли минимум 2 измерения и усредняли результат; пульс – пальпировали на протяжении 30-60 секунд с оценкой ритма.

Проводился осмотр и пальпация молочных желез сидя и в положении лежа: оценивались симметрия, контуры, состояние кожи, соски (втяжение, экзематизация), выделения из сосков. Оценивались размеры, болезненность, подвижность и консистенция регионарных лимфатических узлов (подмышечных, над- и подключичных).

Физическая активность оценивалась согласно рекомендациям ВОЗ для взрослых (в возрасте 18-64 лет). Удовлетворительной уровень физической активности определяли как аэробную нагрузку средней интенсивности не менее 150-300 минут в неделю или не менее 75-150 минут в неделю – высокой интенсивности.

Специальное гинекологическое исследование включало в себя осмотр наружных половых органов, осмотр влагалища и влагалищной части шейки матки при помощи зеркал (Куско или Симса), бимануальное влагалищное и ректовлагалищное исследования.

## **2.4 Лабораторные методы исследования**

Всем женщинам, участвующим в исследовании, выполнялись следующие исследования: клинический анализ крови, биохимическое исследование сыворотки цельной крови с оценкой общего белка, общего билирубина, мочевины, креатинина, аспаргатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ) и глюкозы.

Сывороточное железо и ферритин дополнительно исследовались у пациенток со сниженным гемоглобином (уровень Hb < 110 г/л). У женщин с нормальной концентрацией гемоглобина в сыворотке крови данные показатели смотрели по электронной медицинской карте.

Цельную венозную кровь пациенток собирали в вакуумные пластиковые пробирки Acti-Fine с активатором свертывания (диоксид кремния) и олефинолигомерным гелем, объемом 8,5 мл (M. Schilling GmbH Medical Products, Германия), центрифугировали на электрическом аппарате 900-2 Centifuge до 4000 об/мин (СКУТЕК, Китай) в течение 10 минут. Далее отделившуюся плазму крови с помощью шприца по 1,0 мл переливали в пробирки эппендорфы (1,5 мл). Цельную венозную кровь обследуемых собирали в вакуумные пластиковые пробирки Acti-Fine с антикоагулянтом ЭДТА с ди-калиевой солью в сухом виде, наносимой на внутреннюю стенку пробирки, объемом 2,0 мл (M. Schilling GmbH Medical Products, Германия).

#### **2.4.1 Молекулярно-биологическое исследование венозной крови для определения полиморфных вариантов генов**

Всем участницам исследования в клиничко-диагностической лаборатории акционерного общества «Клиника К+31» (зав. лаб. – О.Ю. Лысиков; биолог – Е.М. Тихомирова) проведено молекулярно-биологическое исследование образцов венозной крови. Определение полиморфных вариантов генов проводили с помощью SNP наборов реагентов «SNP-Скрин» принципами детекции (Синтол, Россия). Для исследования были взяты следующие гены и их полиморфизмы: *VEGF-A* (C2578A, rs699947), *TNF- $\alpha$*  (G4682A, rs18000629), *eNOS* (T786C, rs2070744), *MTHFR* (Ala222Val, C677T, rs1801133), *GSTP1* (Ile105Val, rs1695). Выделение геномной ДНК из 100 мкл цельной крови производили с использованием реагента «ExtractDNA Blood&Cells» для выделения суммарной ДНК из цельной крови и клеток (ЗАО Евrogen, Россия) согласно протоколу фирмы-производителя. В каждую пробирку вносилось 10 мкл Протеиназы К, 10 мкл Суспензии GAUSS, 100 мкл лизирующего раствора, 100 мкл цельной крови, после чего содержимое тщательно перемешивалось на вортексе Microspin FV-2400 (Латвия). Пробирки инкубировались при 56°C в течение 10 минут в термошейкере TS-100, SIA «BIOSAN» (Латвия). Затем к содержимому добавлялось 100 мкл

этилового спирта (96%) и опять перемешивалось на вортексе. Далее добавлялось 400 мкл связывающего раствора M, снова вортексировалось до состояния гомогенного раствора. Далее пробирки откручивались в центрифуге Eppendorf MiniSpin (Германия) в течение 1 минуты при 11000 g (13000 об/мин.). Надосадочная жидкость из пробирок переносилась в микроцентрифужные колонки с собирательными пробирками. Производилось центрифугирование в течение 1 минуты. Далее микроцентрифужные колонки переносились в чистые собирательные пробирки, затем добавлялся промывочный раствор в объеме 700 мкл, и проводилось центрифугирование в течение 30 секунд. Этот шаг повторялся 3 раза, каждый раз в чистые собирательные пробирки. После последнего центрифугирования микроцентрифужные колонки переносились в чистые пробирки и сушились при комнатной температуре с открытой крышкой в течение 5 минут для испарения следовых количеств спирта. Далее вносился предварительно прогретый элюирующий раствор в объеме 100 мкл, инкубация проводилась в течение 1 минуты и центрифугирование – 30 секунд. Полученный раствор содержал очищенный ДНК. Концентрация и чистота выделенной ДНК оценивались при измерении оптической плотности ДНК-содержащих растворов при длине волны 260 и 280 нм на спектрофотометре SmartSpec Plus, BioRad. Генотипирование полиморфизмов осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Амплификацию специфичных участков ДНК проводили на термоциклере для амплификации нуклеиновых кислот C1000 Touch, с оптическим модулем CFX96, Бой-Рад Лабораториз, Инк., США. Для работы использовали следующее оборудование: амплификатор CFX96 Real-Time (США); перемешивающее устройство термошейкер TS-100, SIA «BIOSAN» (Латвия); центрифуга Eppendorf MiniSpin (Германия); вортекс Microspin FV-2400 (Латвия); бокс абактериальной воздушной среды для защиты оператора при работе с ПБА ЛС-12-БаВп-01-Ламинар-с-1,5 ЗАО «Ламинарные системы» (Россия).

Определение полиморфных вариантов генов проводили с помощью наборов реагентов (Синтол, Россия): набор реагентов для определения полиморфизма C2578A гена *VEGF-A* (vascular endothelial growth factor-A, rs699947); набор

реагентов для определения полиморфизма *Ala222Val* (*C677T*) гена *MTHFR* (methylenetetrahydrofolate reductase, *rs1801133*); набор реагентов для определения полиморфизма *T786C* гена *eNOS* (endothelial nitric oxide synthase, *rs2070744*); набор реагентов для определения полиморфизма *Ile105Val* гена *GSTP1* (glutathione S-transferase P1, *rs1695*); набор реагентов для определения полиморфизма *G4682A* гена *TNF- $\alpha$*  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , *rs18000629*).

Температурный режим программы амплификации: 95°C – 3 минуты, 95°C – 15 секунд, 63°C – 40 секунд – 40 циклов. Рабочий объем реакции 25 мкл (20 мкл смеси компонентов + 5 мкл исследуемых образцов). Считывание происходило по каналам FAM, HEX и ROX на этапе 63°C.

Каналы FAM, HEX и ROX являются оптическими фильтрами для различия флуоресцентных меток, прикрепленных к ДНК-зондам. Флуоресцентные красители: FAM излучает свет в синем или зелёном спектре (длина волны – 520 нм); HEX – в жёлто-зелёной области спектра (длина волны – 556 нм); ROX – в оранжево-красном спектре (длина волны – 610 нм).

Ключевым элементов наборов «SNP-Скрин» была пара-аллель-специфичных зондов, позволяющих отдельно детектировать продукты ПЦР-РВ на двух каналах флуоресценции. Результаты реакции на двух каналах позволяют однозначно определить присутствие каждого из аллелей исследуемого полиморфизма. Зонды позволяют получить оптимальное разрешение и уровень сигнала при заданной температуре реакции. Это обеспечивалось тщательным подбором зондов с использованием специальных алгоритмов, введением модификаций последовательности, контролем реальной разрешающей способности.

На Рисунке 2 представлен пример анализа образцов на определение полиморфизма *C2578A* по *VEGF-A* на амплификаторе CFX96 методом ПЦР-РВ. Частота минорного аллеля:  $A=32,45\%$  (источник: 1000 Genomes).

На Рисунке 3 изображён пример анализа образцов на определение полиморфизма *G4682A* по *TNF- $\alpha$*  на амплификаторе CFX96 методом ПЦР-РВ. Частота минорного аллеля:  $A=9,03\%$  (источник: MAF).

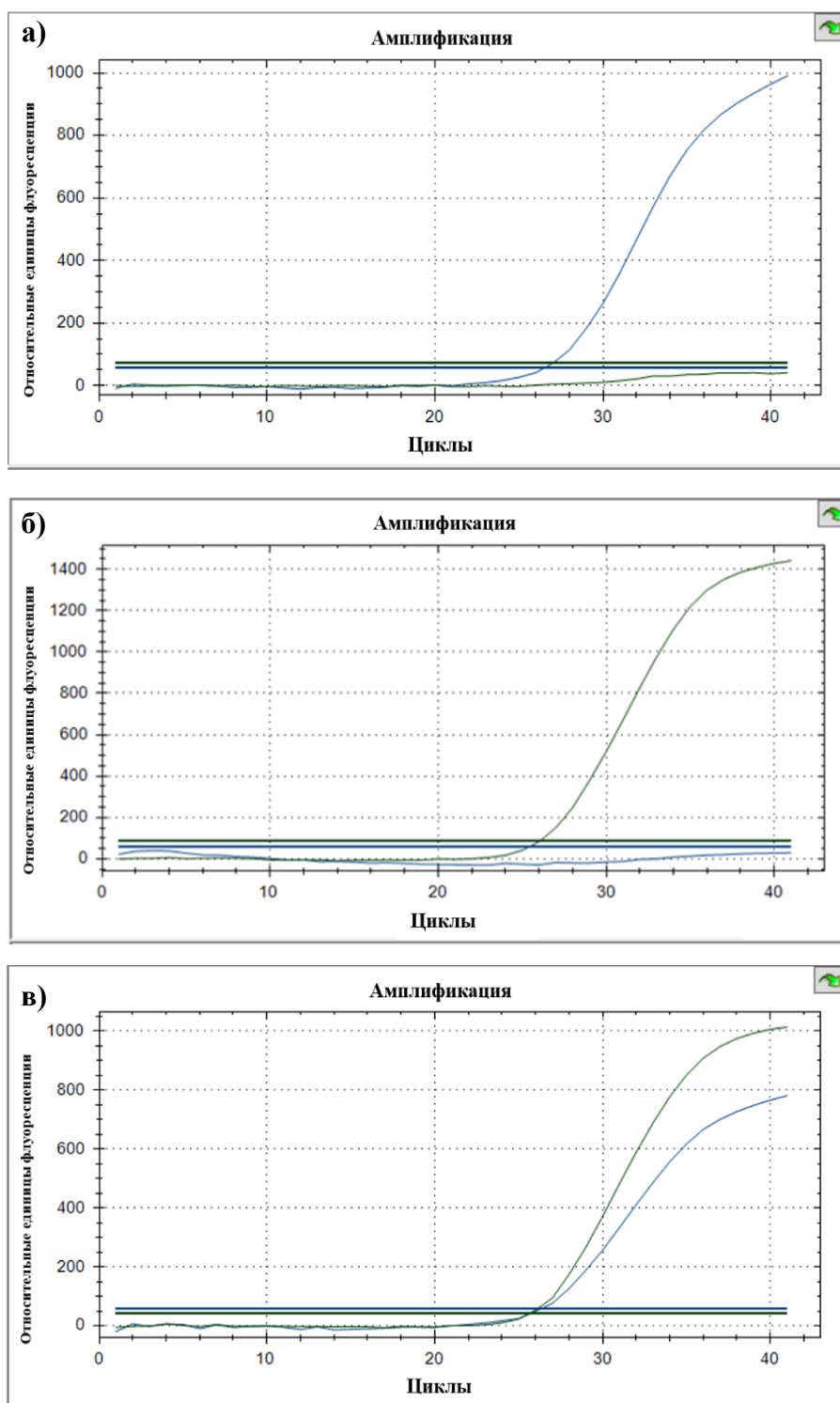


Рисунок 2 – Пример анализа образцов на определение полиморфизма *C2578A* гена *VEGF-A*

Примечание – а) гомозиготный образец (генотип *CC*), рост сигнала флуоресценции наблюдается по каналу красителя FAM; б) гомозиготный образец (генотип *AA*), рост сигнала флуоресценции наблюдается по каналу красителя HEX; в) гетерозиготный образец (генотип *CA*), рост сигнала флуоресценции наблюдается по каналу красителя FAM и HEX

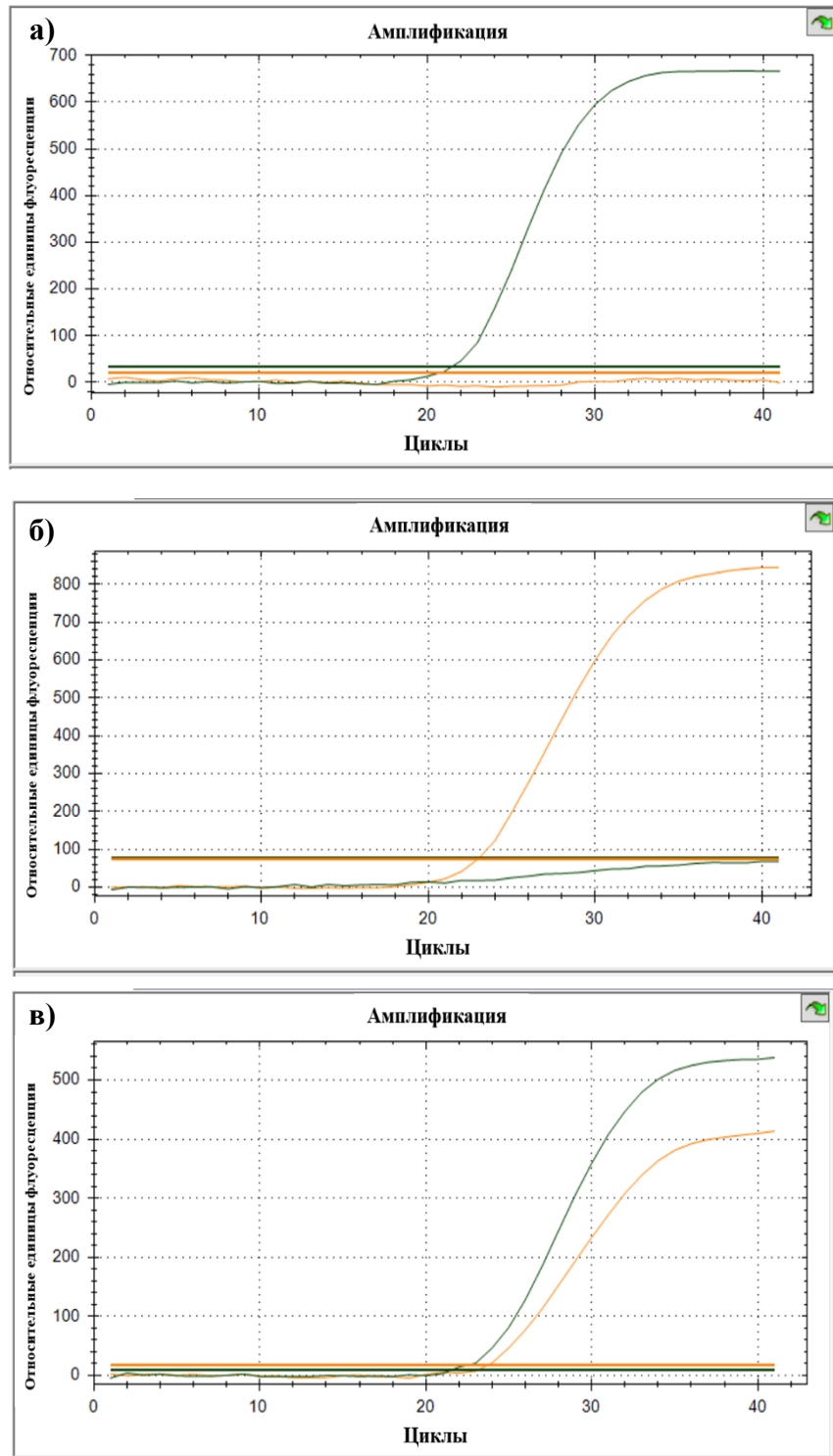


Рисунок 3 – Пример анализа образцов на определение полиморфизма *G4682A* гена

*TNF- $\alpha$*

Примечание – а) гомозиготный образец (генотип *AA*), рост сигнала флуоресценции наблюдается по каналу красителя HEX; б) гомозиготный образец (генотип *GG*), рост сигнала флуоресценции наблюдается по каналу красителя ROX; в) гетерозиготный образец (генотип *GA*), рост сигнала флуоресценции наблюдается по каналу красителя HEX и ROX

### 2.4.2 Масс-спектрометрический метод

Масс-спектрометрический анализ проводился в лаборатории Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (директор – член-корр. РАН, проф. С.Г. Морозов). Масс-спектрометрия сыворотки крови выполнялась на трибридном аппарате высокого разрешения – Orbitrap Fusion Lumos (Thermo Fisher Scientific, США) в режиме тандемного сканирования (диапазон сканирования 50-2000 масса/заряд). Материал для исследования получали с помощью центрифугирования венозной крови с последующим отделением сывороточного компонента, к которому добавляли 5,5 мкл сульфата натрия и инкубировали реакционную смесь при температуре 25°C на протяжении 10 минут. Далее для разделения белков проводили центрифугирование при температуре 10°C – 15 минут. Супернатант, содержащий высоленные белки, высушивали при температуре 45°C на протяжении 80 минут. Сухой остаток восстанавливали в 20 мкл водного раствора 0,5% муравьиной кислоты и использовали для масс-спектрометрии. Пептиды и белки идентифицировали и регистрировали с использованием поискового программного обеспечения OMSSA (Open Mass Spectrometry Search Algorithm), версия 2.1.9.

Полуколичественный анализ проводили с расчетом нормализованного коэффициента спектральной распространенности (Normalised Spectral Abundance Factor, NSAF), адаптированного для обнаружения пептидов и оценки их полуколичественного вклада в идентифицированный субпротеом выборки белков.

### 2.5 Инструментальный метод исследования

На госпитальном и амбулаторном этапах всем беременным проводилось УЗИ органов малого таза на аппаратах General Electric Voluson E6/E8/S10 (General Electric Company, США) с использованием внутриволостного датчика IC5-9D (частота 3,6-9,0 МГц) / IC9-RS (частота 2,9-9,7 МГц) или конвексного датчика C1-5-D / C-1-5-RS (частота 2,0-5,0 МГц) с оценкой размеров шейки и тела матки;

размеров и структуры яичников; наличия, состояния, количества и размеров плодного яйца; наличия эмбриона; определения копчико-теменного размера и оценкой сердцебиения.

Диагноз НБ, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Выкидыш (самопроизвольный аборт)» (2024), устанавливался двумя врачами ультразвуковой диагностики с помощью УЗИ органов малого таза, при котором выявлялось несоответствие плодного яйца и эмбриона сроку беременности, а также отсутствие сердцебиения. К диагностическим критериям НБ относили отсутствие сердцебиения эмбриона при копчико-теменном размере  $\geq 7$  мм; отсутствие эмбриона при среднем диаметре плодного яйца  $\geq 25$  мм; отсутствие эмбриона и сердцебиения через  $\geq 10-14$  дней после УЗИ, при котором визуализировалось плодное яйцо без желточного мешка [22].

## **2.6 Патоморфологическое исследование хориальной и децидуальной тканей у пациенток с ранними репродуктивными потерями**

Пациенткам с НБ проводилось медикаментозное и хирургическое прерывание. Хирургическое прерывание НБ и опорожнение полости матки после СВ осуществляли с помощью электрического вакуум-аспиратора (MEDAP-VENTA MC / CC 26, производитель MAQUET GETINGE GROUP, Германия) под контролем УЗИ органов малого таза (General Electric Voluson E6/E8/S10, General Electric Company, США) с последующим морфологическим исследованием хориально-децидуального комплекса. Медикаментозный метод прерывания НБ осуществляли с помощью препаратов Мифепристон и Мизопростол согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Выкидыш (самопроизвольный аборт)» (2024).

Обработку гистологического материала, заключение в парафин и приготовление гистологических препаратов проводили по общепринятой методике. Для микротомии срезов толщиной 4-5 мкм использовали ротационный микротом с ручным приводом Leica RM2235, окраску проводили гематоксилином и эозином.

Патоморфологическое исследование проводили на микроскопе Zeiss Axio Scope A1 на разных увеличениях ( $\times 40$ ,  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$ ). Определяли морфологические признаки нарушения процесса дифференцировки ворсинчатого хориона, оценивали выраженность васкуляризации (васкуло- и ангиогенеза) стромы ворсинчатого хориона посредством подсчета капилляров в каждой ворсине в 10 репрезентативных полях зрения при увеличении микроскопа  $\times 400$ .

## **2.7 Молекулярно-генетическое исследование ворсин хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью**

Всем женщинам с НБ проводилось комплексное молекулярно-генетическое исследование ворсин хориона с помощью теста «Анеускрин PLUS» для исключения или подтверждения хромосомных аномалий и генных мутаций. Данное исследование проводилось медико-генетическим центром ООО «Проген», материалом для исследования были хорион и плодное яйцо. Плодный материал был собран в контейнер с физиологическим раствором и хранился в охлаждённом виде до 5 дней. Проводилось выделение ДНК из материала, полученного самостоятельным забором пациентки (при медикаментозном) или хирургическим методом опорожнения полости матки. Затем проводилось исследование методом количественной флуоресцентной мультилокусной ПЦР с использованием 39 маркеров с последующим фрагментным анализом на генетическом анализаторе ABI3500. Далее проводилось флуоресцентное мечение исследуемой ДНК, с последующей гибридизацией на микроматрицах Agilent GenetiSure PreScreen Array 60K согласно протоколу компании Agilent. Для генотипирования патогенных однонуклеотидных вариантов последовательности ДНК использовался метод дискриминации аллелей с помощью TaqMan-проб (Applied Biosystems), а также метод тетрапраймерной ARMS ПЦР (Tetra Primer-Amplification Refractory Mutation System). Формула кариотипа прописывалась в соответствии с Международной системой цитогеномической номенклатуры человека (International System for

Human Cytogenomic Nomenclature, ISCN), 2020 год. Пример результатов исследования «Анеускрин PLUS» на хромосомные аномалии и генные мутации представлена в Приложении В.

## 2.9 Статистическая обработка полученных данных

Полученные анамнестические, лабораторные и патоморфологические результаты беременных фиксировали, систематизировали и проводили статистическую обработку данных с помощью компьютерного программного обеспечения IBM SPSS Statistics, выпуск 26.0.0.0, 64-битная версия, лицензионный № d4384c224c4a7066f2e1 [International Business Machines (IBM), США].

При проведении статистического анализа использовались методы параметрической и непараметрической статистики. С помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса была установлена нормальность распределения количественных данных изучаемых показателей в исследуемых группах (количество исследуемых  $> 50$ ). При количестве исследуемых в группах  $< 50$  применялся критерий Шапиро–Уилка для распределения нормальности.

Если использовались методы параметрической статистики, значит распределение было нормальным ( $p > 0,05$ ), то есть отличия изучаемого распределения и нормального распределения несущественны. При описании количественных данных с нормальным распределением использовалась средняя арифметическая ( $M$ ), стандартное отклонение ( $\pm SD$ ), 95% доверительный интервал (95% ДИ).

При нормальном распределении количественных показателей для выявления достоверности различий между параметрами случайных величин двух групп использовали  $t$ -критерий Стьюдента. С помощью критерия Ливиня проверяли равенство дисперсий сравниваемых выборок. При  $p > 0,05$  – различия дисперсий статистически не значимы, предполагалось их равенство, поэтому использовали  $t$ -критерий Стьюдента.

Были применены методы непараметрической статистики, если

распределение считали ненормальным ( $p < 0,05$ ), то есть отличия изучаемого распределения и нормального распределения статистически значимы. Для описания результатов количественных показателей с ненормальным распределением использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR: Q1-Q3) значений 25-75 перцентилей, а также минимальные и максимальные значения (min, max). Минимум (min) означало наименьшее значение в наборе данных, отражающее нижнюю границу вариации исследуемого признака, а максимум (max) – наибольшее значение в наборе данных, определяющее верхнюю границу вариации признака.

При распределении количественных показателей, отличном от нормального, для выявления достоверности различий между параметрами двух групп использовали критерий Манна–Уитни, между четырьмя группами – критерий Краскела–Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий далее проводился post-hoc анализ парных сравнений с использованием поправки Бонферрони. Для всех показателей статистически значимыми различиями считали уровень  $p < 0,05$ .

Качественные (категориальные) данные подразделялись на номинальные (бинарные) и порядковые (ранговые). Для всех качественных признаков указывались абсолютные (n) и относительные частоты (%). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности в случае предполагаемого числа наблюдений  $< 5$  в более чем в 20% ячеек выполнялось с помощью точного двустороннего критерия Фишера, в случае предполагаемого числа наблюдений  $< 5$  в менее чем в 20% ячеек выполнялось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. При множественных парных сравнениях между четырьмя группами с помощью анализа многопольных таблиц для коррекции уровня значимости применялась поправка Бенджамини–Хохберга, с последующим проведением post-hoc анализа при выявлении статистически значимых различий. Для описания связи между номинальными переменными применялся метод таблиц сопряженности. Для всех показателей статистически значимыми различиями считали уровень  $p < 0,05$ .

Для оценки качественных переменных использовался параметр отношения

шансов (ОШ) с 95% ДИ для определения шансов возникновения риска признака в исследуемых группах. Если  $ОШ > 1$ , то фактор увеличивает шансы наступления события (прямая связь), если  $ОШ < 1$  – уменьшает (обратная связь). В каждом случае оценивали статистическую значимость ОШ, исходя из значений 95% ДИ. Оценивалась сила связи между признаками. Интерпретация значений  $V$  Крамера проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker:  $V < 0,1$  – сила взаимосвязи незначительная;  $0,1-0,2$  – слабая;  $0,2-0,4$  – средняя;  $0,4-0,6$  – относительно средняя;  $0,6-0,8$  – сильная;  $0,8-1,0$  – очень сильная.

Для оценки диагностической значимости категориальных переменных при прогнозировании исходов, а также качество прогностической модели определяли с помощью метода ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic) с диагональной опорной линией. В ходе ROC-анализа рассчитывали площадь под ROC-кривой (AUC – «area under curve») с 95% ДИ. Значение показателя, выше которого наблюдался риск исхода, определяли в точке cut-off. Индекс Юдена рассчитывали по формуле ( $J = Se + Sp - 1$ ) для определения оптимального порогового значения, обеспечивающее наилучшее соотношение чувствительности и специфичности. Для всех показателей статистически значимыми различиями считали уровень  $p < 0,05$ .

Для выявления корреляционной связи между показателями использовался метод корреляционного анализа. С помощью него описывали направление корреляционной связи, силу (тесноту) и статистическую значимость. В данной работе применялся непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Если  $r_s$  было больше 0, то направление связи считалось прямым, то есть увеличение одного признака влекло за собой увеличение другого признака. Если  $r_s$  было меньше 0, то направление связи – обратное (увеличение одного признака сопровождалось уменьшением другого). Полученные значения  $r_s$  интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока, тем самым характеризуя тесноту корреляционной связи:  $r_s < 0,1$  – связь отсутствует;  $0,1-0,3$  – слабая;  $0,3-0,5$  – умеренная;  $0,5-0,7$  – заметная;  $0,7-0,9$  – высокая;  $0,9-0,99$  – весьма высокая. Для показателей статистически значимыми различиями считали уровень  $p < 0,05$ .

Для построения прогностической модели риска развития ранних

репродуктивных потерь при ожирении использовали метод бинарной логистической регрессии. Прогностическая модель была представлена формулой, описанной ниже:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + a_0,$$

где  $P$  – вероятность развития ранних репродуктивных потерь у пациенток с ожирением (в долях единицы);  $z$  – показатель степени в логистической функции;  $x$  – независимые показатели (факторы);  $a_1 \dots a_n$  – коэффициенты регрессии;  $a_0$  – const, постоянная;  $e$  – число Эйлера, математическая константа ( $\approx 2,718$ ). Долю дисперсии, которую охватывает данная логистическая регрессия, определяли с помощью критерия коэффициента детерминации Найджелкерка.

Для всех показателей статистически значимыми различиями считали уровень  $p < 0,05$ .

Полученные данные представлены в таблицах в соответствующих разделах диссертационного исследования.

### ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Медико-социальная характеристика исследуемых групп

В данной главе представлены результаты клинико-анамнестических данных 197 пациенток, принявших участие в исследовании и разделённых на следующие группы: женщины с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42), беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53), женщины с ожирением и прогрессирующей маточной беременностью (n=50), беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей маточной беременностью (n=52).

Возраст пациенток, а также их распределение по возрастным группам представлены в Таблицах 1 и 2. С помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса была установлена нормальность распределения изучаемого показателя в исследуемых группах, поэтому для анализа указанных параметров использовались методы параметрической статистики. Различия исследуемых групп по возрасту оказались статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1 – Средний возраст исследуемых женщин

Группа	Возраст беременных, лет		p
	M±SD	95% ДИ	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	33,6±7,4	31,3-35,9	0,156
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	33,0±5,0	31,6-34,4	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	32,7±5,5	31,1-34,3	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	30,8±6,2	29,1-32,5	

Таблица 2 – Распределение пациенток по возрастным группам

Группа	Возрастные группы, лет										p
	Младше 20		20-24		25-29		30-34		Старше 35		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	1	2,4	5	11,9	6	14,3	10	23,8	20	47,6	0,089
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	0	0	4	7,5	10	18,9	15	28,3	24	45,3	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	0	0	4	8,0	11	22,0	14	28,0	21	42,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	0	0	7	13,5	18	34,6	14	26,9	13	25,0	

Возраст партнеров имел нормальное распределение (Таблица 3). При сравнении их возраста в исследуемых группах были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Из Таблицы 3 видно, что в группе с ожирением и ранними репродуктивными потерями, партнеры были старше, чем в остальных группах ( $p_{1-2} = 0,036$ ,  $p_{1-3} = 0,045$  и  $p_{1-4} = 0,001$ ).

При анализе частоты встречаемости пар с официально зарегистрированным браком выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ( $p < 0,05$ ) (Таблица 4).

Таблица 3 – Возраст партнеров

Группа	Возраст партнеров, лет		p
	M±SD	95% ДИ	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	39,1±7,8	36,7-41,5	0,001* p <sub>1-2</sub> = 0,036* p <sub>1-3</sub> = 0,045* p <sub>1-4</sub> = 0,001*
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	35,5±5,8	33,9-37,0	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	35,5±6,2	33,8-37,3	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	32,7±6,3	30,9-34,4	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).			

Таблица 4 – Семейное положение

Группа	Зарегистрированный брак		p
	Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	28	66,7	0,001* p <sub>1-2</sub> = 0,028* p <sub>1-3</sub> = 0,007* p <sub>2-3</sub> = 0,001* p <sub>2-4</sub> = 0,001*
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	46	86,8	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	18	36	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	28	53,8	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).			

Из Таблицы 4 следует, что пациентки с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями чаще официально регистрировали брак в сравнении с женщинами с ожирением вне зависимости от наличия или отсутствия потерь беременности (p<sub>1-2</sub> = 0,028 и p<sub>1-3</sub> = 0,007). Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями в 3,6 раза состояли в зарегистрированном браке чаще,

чем пациентки с ожирением и прогрессирующими беременностями (ОШ=3,6; 95% ДИ: 1,5-8,4). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,306$ ). Пациентки с нормальным ИМТ и репродуктивными потерями были замужем чаще, чем в группах с прогрессирующими беременностями ( $p_{2-3} = 0,001$  и  $p_{2-4} = 0,001$ ). Участницы исследования с нормальной массой тела и потерями беременностей в 5,6 раза были замужем чаще, чем в группе с прогрессирующими беременностями (ОШ=5,6; 95% ДИ: 2,2-14,8). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,361$ ).

В Таблице 5 представлено распределение участниц исследования по уровню образования.

Таблица 5 – Уровень образования женщин в исследуемых группах

Группа	Уровень образования							
	Среднее общее		Среднее профессиональное		Неполное высшее		Высшее	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	7	16,7	18	42,9	1	2,4	16	38,1
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	1	1,9	19	35,8	3	5,7	30	56,6
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	0	0	11	22,0	21	42,0	18	36,0
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	0	0	12	23,1	23	44,2	17	32,7
p	0,001* $p_{1-2} = 0,010^*$		0,148		0,001* $p_{1-3} = 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,001^*$		0,345	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).								

Согласно данным Таблицы 5, у женщин с ожирением и ранними репродуктивными потерями было среднее общее образование чаще, чем с нормальной массой тела ( $p_{1-2} = 0,010$ ). Неполное высшее образование встречалось среди пациенток с прогрессирующими беременностями и ожирением чаще, чем с ранними репродуктивными потерями, а также с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями ( $p_{1-3} = 0,001$  и  $p_{2-3} = 0,001$ ). При оценке неполного высшего образования выявлено, что беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями имели его в 25,2 раза чаще, чем пациентки с ожирением и прогрессирующими беременностями (ОШ=25,2; 95% ДИ: 3,2-201,8). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная сила связи ( $V=0,444$ ).

Распределение работающих женщин в исследуемых группах выявило статистически значимые различия (Таблица 6).

Таблица 6 – Доля работающих женщин в исследуемых группах

Группа	Доля работающих женщин		p
	Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	27	64,3	0,001* $p_{1-3} = 0,024^*$ $p_{1-4} = 0,032^*$ $p_{2-3} = 0,002^*$ $p_{2-4} = 0,002^*$
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	39	73,6	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	19	38	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	21	40,4	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).			

Как видно из Таблицы 6, в группе с ожирением и репродуктивными потерями женщины работали чаще, чем в группах с прогрессирующими беременностями вне зависимости от ИМТ ( $p_{1-3} = 0,024$  и  $p_{1-4} = 0,032$ ). В ходе исследования установлено,

что в группе с ожирением и потерями беременности пациентки в 2,9 раза работали чаще, чем в группе с ожирением и прогрессирующими беременностями (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,3-6,9). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,262$ ). Пациентки с нормальной массой тела и потерями беременности работали чаще, чем в группах с прогрессирующими беременностями независимо от массы тела ( $p_{2-3} = 0,002$  и  $p_{2-4} = 0,002$ ). В группе с нормальным ИМТ и ранними репродуктивными потерями женщины работали в 4,1 раза чаще, чем в группе с прогрессирующими беременностями и нормальной массой тела (ОШ=4,1; 95% ДИ: 1,8-9,4). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,335$ ).

В ходе диссертационного исследования оценивались условия работы (Таблица 7).

Таблица 7 – Частота работающих женщин на вредном производстве

Группа	Доля работающих на вредном производстве		p
	Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	6	14,3	0,013* $p_{1-3} = 0,040^*$ $p_{1-4} = 0,040^*$ $p_{2-3} = 0,040^*$ $p_{2-4} = 0,040^*$
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	8	15,1	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	1	2,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	1	1,9	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).			

К трудовой деятельности, где женщины подвергались воздействию вредных производственных факторов, способных негативно влиять на здоровье, относились: работа с химическими веществами (лак, краска, фармацевтические производства)

и тяжелыми металлами (свинец, ртуть); контакт с биологическими агентами (микробактерии, вирусы, бактерии); ионизирующее излучение (рентген-кабинеты и радиологические лаборатории); работа в условиях повышенного шума, вибрации и пыли; предприятия с высокой температурой или влажностью (металлургия, литейное производство); токсичные газы и пары; опасное оборудование (станки, прессы, механизмы с открытыми движущимися частями); работа в шахтах, подземных сооружениях, на высоте, в замкнутых пространствах и в условиях недостатка воздуха, а также в условиях стресса и работа в ночное время.

Из данных, представленных в Таблице 7, видно, что выявлены статистически значимые различия между группами исследования ( $p < 0,05$ ). По результатам, представленным в Таблице 7, видно, что в группе с ожирением и ранними репродуктивными потерями женщины работали на вредном производстве чаще, чем в группах с прогрессирующими беременностями независимо от массы тела ( $p_{1-3} = 0,040$  и  $p_{1-4} = 0,040$ ). В 8,2 раза участницы исследования с ожирением и потерями беременностей работали в условиях вредного производства чаще, чем пациентки с ожирением и прогрессирующими беременностями (ОШ=8,2; 95% ДИ: 0,9-70,8). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ( $V=0,231$ ).

Участницы исследования с нормальным ИМТ и с потерями беременности чаще находились в условиях воздействия вредных производственных факторов, по сравнению с группой с прогрессирующими беременностями независимо от ИМТ ( $p_{2-3} = 0,040$  и  $p_{2-4} = 0,040$ ). В 9,1 раза в группе с репродуктивными потерями и нормальным ИМТ пациентки подвергались действию вредных факторов чаще, чем с нормальной массой тела и прогрессирующими беременностями (ОШ=9,1; 95% ДИ: 1,1-75,3). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,235$ ).

В Таблице 8 представлены результаты анализа стрессовых ситуаций в жизни беременных. Для оценки уровня стресса использовалась шкала воспринимаемого стресса (Perceived Stress Scale, PSS-14), состоящая из 14 вопросов (Приложение Г). При анализе были обнаружены достоверные различия между группами ( $p < 0,05$ ).

Таблица 8 – Частота хронического стресса в повседневной жизни

Группа	Наличие стресса		p
	Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	12	28,6	0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,001* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>2-3</sub> = 0,001* p <sub>2-4</sub> = 0,001*
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	15	28,3	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	1	2,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	1	1,9	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).			

В Таблице 8 показано, что в группе с ожирением и потерями гестации у пациенток наблюдался хронический стресс в повседневной жизни чаще, чем в группах с прогрессирующими беременностями вне зависимости от ИМТ ( $p_{1-3} = 0,001$  и  $p_{1-4} = 0,001$ ). При оценке частоты стресса выявлено, что почти в 19,6 раза он был выше у женщин с ожирением и репродуктивными потерями, чем с прогрессирующими беременностями (ОШ=19,6; 95% ДИ: 2,4-158,5). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,380$ ). Так же установлено, что пациентки с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями были подвержены стрессу чаще, чем беременные с прогрессирующими беременностями вне зависимости от массы тела ( $p_{2-3} = 0,001$  и  $p_{2-4} = 0,001$ ). При оценке стресса в группах с нормальной массой тела установлено, что в 20,1 раза чаще были подвержены стрессу женщины с потерями беременности, по сравнению с прогрессирующими (ОШ=20,1; 95% ДИ: 2,6-159,1). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,367$ ).

Исследование физической активности показано в Таблице 9, из которой видно, что были выявлены статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ).

Таблица 9 – Физическая активность исследуемых женщин

Группа	Физическая активность		p
	Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	19	45,2	0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,002* p <sub>2-3</sub> = 0,002* p <sub>3-4</sub> = 0,001*
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	23	43,4	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	7	14,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	30	57,7	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).			

В Таблице 9 показано, что у женщин с нормальной массой тела и потерями беременности физическая активность была выше, чем в группе с ожирением и прогрессирующими беременностями ( $p_{2-3} = 0,002$ ). Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующими беременностями занимались физической активностью чаще, чем пациентки с ожирением ( $p_{3-4} = 0,001$ ). Женщины с ожирением и невынашиванием беременности в 5,1 раза занимались спортом чаще, чем женщины с прогрессирующими беременностями (ОШ=5,1; 95% ДИ: 1,9-13,8;  $p_{1-3} = 0,002$ ). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,346$ ).

Также нами изучена распространенность курения в исследуемых группах до и во время беременности. Оценивалось курение сигарет, электронных сигарет, вейпов, а также пассивное вдыхание табачного дыма (Таблица 10). Различия между группами по данному признаку оказались статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). Среди курящих во время беременности достоверных различий обнаружено не было ( $p = 0,139$ ). Число курящих во время беременности значительно снизилось по сравнению с курящими до наступления гестации.

Таблица 10 – Частота курения среди женщин до и во время беременности

Группа	Доля курящих до беременности		р	Доля курящих во время беременности		р
	Абс.	%		Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	20	47,6	0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,007* p <sub>1-4</sub> = 0,002* p <sub>2-3</sub> = 0,039* p <sub>2-4</sub> = 0,009*	11	26,2	0,139
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	20	37,7		5	9,4	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	9	18,0		10	20,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	7	13,5		7	13,5	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).						

Женщины с ожирением и репродуктивными потерями курили чаще, чем с прогрессирующими беременностями до наступления гестации ( $p_{1-3} = 0,007$  и  $p_{1-4} = 0,002$ ). В ходе исследования выявлено, что курение до беременности в 4,4 раза чаще влияло на потери беременностей в группах с ожирением (ОШ=4,4; 95% ДИ: 1,8-11,0) и в 3,7 раза – в группах с нормальной массой тела (ОШ=3,7; 95% ДИ: 1,5-9,0). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи (соответственно  $V=0,339$  и  $V=0,283$ ). Участницы исследования с нормальной массой тела и невынашиванием курили до беременности чаще, чем пациентки с прогрессирующими беременностями независимо от ИМТ ( $p_{2-3} = 0,039$  и  $p_{2-4} = 0,009$ ).

В Таблице 11 показано распределение курения в зависимости от категории (никогда не курила; активное курение (сигареты, электронные сигареты, вейпы); пассивное вдыхание табачного дыма).

Таблица 11 – Распределение курения по категориям

Группа	Курение по категориям									
	Никогда не курила		Сигареты		Электронные сигареты		Вейпы		Пассивное вдыхание табачного дыма	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	22	52,4	15	35,7	2	4,8	3	7,1	0	0
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	33	62,3	18	34,0	2	3,8	0	0	0	0
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	41	82,0	2	4,0	0	0	1	2,0	5	10,0
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	45	86,5	1	1,9	0	0	0	0	5	9,6
p	0,001*		0,001*		0,852		0,605		0,160	
	p <sub>1-3</sub> = 0,003*		p <sub>1-3</sub> = 0,001*							
	p <sub>1-4</sub> = 0,002*		p <sub>1-4</sub> = 0,001*							
	p <sub>2-3</sub> = 0,016*		p <sub>2-3</sub> = 0,001*							
	p <sub>2-4</sub> = 0,007*		p <sub>2-4</sub> = 0,001*							
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).										

Среди некурящих женщин и злоупотребляющих сигаретами были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). А среди остальных категорий – нет. В группах с прогрессирующими беременностями женщины чаще ни разу в жизни не курили, чем в группах с репродуктивными потерями независимо от ИМТ ( $p_{1-3} = 0,003$ ,  $p_{1-4} = 0,002$ ,  $p_{2-3} = 0,016$  и  $p_{2-4} = 0,007$ ). Выявлено, что пациентки с потерями гестации и ожирением в 4,7 раза чаще никогда не курили, чем с прогрессирующими беременностями (ОШ=4,7; 95% ДИ: 1,8-12,5) и в 3,9 раза – при нормальном ИМТ (ОШ=3,9; 95% ДИ: 2,1-7,5). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи (соответственно  $V=0,348$  и  $V=0,307$ ). Женщины с невынашиванием курили сигареты чаще, чем в группе с прогрессирующими беременностями вне зависимости от ИМТ ( $p_{1-3} = 0,001$ ,  $p_{1-4} = 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,001$  и  $p_{2-4} = 0,001$ ). При оценке шансов возникновения потерь беременностей при курении сигарет в 13,3 раза женщины чаще подвергались невынашиванию в группах с ожирением (ОШ=13,3; 95% ДИ: 2,8-62,6) и в 26,2 раза – у пациенток с нормальной массой тела (ОШ=26,2; 95% ДИ: 3,4-205,6). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная сила связи (соответственно  $V=0,407$  и  $V=0,416$ ).

Пациентки в исследуемых группах не злоупотребляли алкоголем до и во время беременности, поэтому данный критерий не исследовался.

ИМТ, масса тела, рост, ОТ в обследуемых группах имели ненормальное распределение, поэтому использовались методы непараметрической статистики. Вышеуказанные антропометрические показатели измерялись у женщин при первом обращении в приёмное отделение стационара или при первой явке в женскую консультацию. По данным Таблицы 12, ИМТ в группах с ожирением был выше, чем с нормальной массой тела ( $p = 0,001$ ).

Рост и масса тела обследуемых пациенток представлены в Таблице 13. Среди роста между группами статистически значимых различий не было обнаружено ( $p = 0,337$ ). Масса тела в группах с ожирением был ожидаемо выше в сравнении с нормальной массой тела ( $p = 0,001$ ).

Таблица 12 – Индекс массы тела при первом обращении

Группа	Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>		p
	Me [IQR]	min-max	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	31,2 [30,5-33,0]	30,0-41,5	0,001* p <sub>1-2</sub> = 0,001* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>2-3</sub> = 0,001* p <sub>3-4</sub> = 0,001*
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	22,2 [20,2-23,4]	18,8-24,8	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	30,5 [30,1-31,6]	30,0-39,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	21,7 [20,1-23,4]	17,0-25,0	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).			

Таблица 13 – Рост и масса тела при первом обращении

Группа	Рост, см		p	Вес, кг		p
	Me [IQR]	min-max		Me [IQR]	min-max	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	163,5 [160,0-167,0]	148,0-170,0	0,337	84,0 [79,0-88,0]	67,0-120,0	0,001* p <sub>1-2</sub> = 0,001* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>2-3</sub> = 0,001* p <sub>3-4</sub> = 0,001*
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	164,0 [162,0-170,0]	148,0-180,0		60,0 [56,0-64,0]	48,0-70,0	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	164,5 [160,0-170,0]	155,0-185,0		84,7 [79,0-90,3]	72,0-115,3	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	164,0 [160,0-168,0]	152,0-178,0		57,6 [54,0-64,4]	48,5-71,0	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).						

Измерения ОТ представлены в Таблице 14. В группах у пациенток с ожирением ОТ была больше, чем с нормальной массой тела ( $p = 0,001$ ). Согласно данным ВОЗ, здоровым показателем ОТ у женщин считалось менее 80 см.

Таблица 14 – Окружность талии при первом обращении

Группа	Окружность талии, см		p
	Me [IQR]	min-max	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	84,5 [83,0-86,0]	80,0-88,0	0,001* p <sub>1-2</sub> = 0,001* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>2-3</sub> = 0,001* p <sub>3-4</sub> = 0,001*
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	73,0 [70,0-76,0]	64,0-78,0	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	84,0 [82,0-86,0]	78,0-98,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	70,5 [65,0-73,5]	58,0-90,0	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).			

САД, ДАД и пульс имели распределение отличное от нормального, поэтому использовались методы непараметрической статистики. При первой явке в женскую консультацию или при обращении в приёмное отделение стационара у каждой беременной измеряли артериальное давление и пульс (Таблицы 15, 16). При исследовании САД и ДАД имелись статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

При исследовании САД было установлено, что у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями данный показатель был выше, чем в остальных исследуемых группах ( $p = 0,001$ ). При исследовании ДАД было выявлено, что в группе с невынашиванием беременности и ожирением показатель был выше, чем в группах с нормальной массой тела (соответственно  $p_{1-2} = 0,041$  и  $p_{1-4} = 0,001$ ). У пациенток с прогрессирующими беременностями при ожирении уровень ДАД был выше, чем у женщин с нормальной массой тела ( $p_{3-4} = 0,020$ ). Значения пульса были статистически незначимы в исследуемых группах ( $p = 0,876$ ).

Таблица 15 – Артериальное давление при первом обращении

Группа	САД, мм рт. ст.		p	ДАД, мм рт. ст.		p
	Me [IQR]	min- max		Me [IQR]	min- max	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	121,0 [120,0-125,0]	110,0-140,0	0,001* p <sub>1-2</sub> = 0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,001* p <sub>1-4</sub> = 0,001*	78,0 [76,0-80,0]	68,0-90,0	0,001* p <sub>1-2</sub> = 0,041* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>3-4</sub> = 0,020*
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	118,0 [110,0-120,0]	90,0-125,0		77,0 [70,0-79,0]	60,0-90,0	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	117,0 [110,0-120,0]	97,0-138,0		74,5 [70,0-80,0]	60,0-95,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	112,0 [100,0-120,0]	87,0-128,0		71,0 [66,5-76,5]	55,0-85,0	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).						

Таблица 16 – Величина пульса при первом обращении

Группа	Пульс, уд/мин		p
	Me [IQR]	min-max	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	78,0 [77,0-79,0]	69,0-90,0	0,876
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	78,0 [73,0-79,0]	55,0-90,0	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	78,0 [76,0-78,0]	65,0-105,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	78,0 [77,0-78,0]	30,0-95,0	

### 3.2 Гинекологический анамнез беременных

В исследуемых группах оценивался гинекологический анамнез беременных. Менархе, менструальная функция (регулярность, продолжительность, умеренность, болезненность) и коитархе имели ненормальное распределение, поэтому использовались методы непараметрической статистики. Как видно из Таблицы 17, возраст менархе был статистически значим в исследуемых группах ( $p < 0,05$ ).

Таблица 17 – Возраст начала первой менструации

Группа	Возраст менархе, полных лет		p
	Me [IQR]	min-max	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	12,0 [12,0-13,0]	11,0-17,0	0,001* $p_{1-2} = 0,024^*$
2. Беременные с нормальной массой тела и ранней репродуктивной потерей (n=53)	13,0 [12,0-14,0]	10,0-18,0	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	13,0 [12,0-13,0]	10,0-17,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	13,0 [12,0-14,0]	10,0-15,0	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).			

В Таблице 17 отображено, что в группе с ожирением и ранними репродуктивными потерями менархе наступало чаще, чем у пациенток с нормальной массой тела ( $p_{1-2} = 0,024$ ).

В Таблице 18 представлена оценка характеристики менструальной функции исследуемых женщин (регулярность, продолжительность, умеренность, болезненность). Статистически значимые различия были выявлены среди исследуемых групп по объёму менструации ( $p < 0,05$ ). Среди остальных параметров различий выявлено не было (соответственно  $p = 0,335$ ,  $p = 0,075$  и  $p = 0,920$ ).

Таблица 18 – Менструальная функция

Группа	Регулярный менструальный цикл		p	Продолжительность менструации, дни		p	Умеренные менструации		p	Дисменорея		p
	Абс.	%		Me [IQR]	min-max		Абс.	%		Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	41	97,6	0,335	5,0 [5,0-5,0]	1,0 -7,0	0,075	22	52,4	0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,001* p <sub>1-4</sub> = 0,005*	10	23,8	0,920
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	50	94,3		5,0 [5,0-5,0]	3,0-7,0		39	73,6		11	20,8	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	50	100,0		5,0 [4,0-5,0]	3,0-7,0		44	88,0		12	24,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	51	98,1		5,0 [5,0-6,0]	3,0-10,0		43	82,7		10	19,2	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).												

В группе с ожирением и прогрессирующими беременностями менструации носили умеренный характер чаще, чем в группе с ожирением и репродуктивными потерями. В группе с потерями беременности умеренность менструаций встречалась в 8,6 раза реже, чем при прогрессирующих беременностях в группах с ожирением (ОШ=8,6; 95% ДИ: 2,6–28,5). Между сопоставляемыми признаками отмечались средняя и слабая силы связи ( $V=0,422$ ). В группе с нормальным ИМТ и прогрессирующими беременностями менструации чаще были умеренные, чем у пациенток с ожирением и потерями гестации ( $p_{1-4} = 0,005$ ).

В Таблице 19 показан возраст начала половой жизни. Возраст коитархе в среднем составил 18 лет во всех исследуемых группах, статистических различий не выявлено ( $p = 0,605$ ).

Таблица 19 – Возраст начала половой жизни

Группа	Коитархе, полных лет		p
	Me [IQR]	min-max	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	18,0 [17,0-19,0]	15,0-29,0	0,605
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	18,0 [18,0-19,0]	15,0-28,0	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	18,0 [18,0-19,0]	14,0-32,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	18,0 [17,0-19,0]	15,0-26,0	

В данной работе оценивалось длительное применение КОК в анамнезе больше года. При исследовании данного параметра была установлена нормальность распределения изучаемого показателя в исследуемых группах, поэтому использовались методы параметрической статистики (Таблица 20). Было установлено статистически значимое различие между группами ( $p < 0,05$ ).

Таблица 20 – Длительный прием комбинированных оральных контрацептивов в анамнезе

Группа	Длительный прием КОК в анамнезе		p
	Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	6	14,3	0,001* p <sub>1-2</sub> = 0,002* p <sub>2-3</sub> = 0,001* p <sub>2-4</sub> = 0,001*
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	24	45,3	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	3	6,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	4	7,7	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).			

В Таблице 20 отражено, что пациентки в группах с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями чаще длительно принимали КОК, по сравнению с женщинами, страдающими ожирением (соответственно  $p_{1-2} = 0,002$  и  $p_{2-3} = 0,001$ ). Пациентки с ранними репродуктивными потерями в 9,9 раза чаще принимали КОК длительное время до наступления гестации, чем женщины с прогрессирующими беременностями в группах с нормальной массой тела (ОШ=9,9; 95% ДИ: 3,1-31,5;  $p_{2-4} = 0,001$ ). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная сила связи ( $V=0,425$ ).

В Таблице 21 продемонстрированы данные о прегравидарной подготовке. В настоящем исследовании учитывались данные о дотации витаминов и микроэлементов, рекомендуемых клиническим протоколом «Прегравидарная подготовка» (версия 3.1, 2024 год): фолиевая кислота в дозе 400 мкг/сут, калий йодид – 150 мкг/сут, витамин D – 600 МЕ/сут [50]. Из 197 обследованных пациенток только 65 проходили прегравидарную подготовку, что намного меньше половины (Таблица 21).

Таблица 21 – Доля женщин, прошедших прегравидарную подготовку

Группа	Прегравидарная подготовка		p
	Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	3	6,0	0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,001* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>2-3</sub> = 0,001* p <sub>2-4</sub> = 0,001*
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	1	1,9	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	24	57,1	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	37	69,8	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).			

Как видно из Таблицы 21, беременные с репродуктивными потерями статистически значимо реже проходили прегравидарную подготовку (p = 0,001). Участницы исследования с ожирением статистически значимо реже принимали витамины до беременности, чем с нормальной массой тела (p = 0,001). Пациентки с прогрессирующими беременностями в 20,9 раза чаще проходили прегравидарную подготовку, чем женщины с НБ в группах с ожирением (ОШ=20,9; 95% ДИ: 5,6-78,0) и в 117,9 раза чаще в группах с нормальным ИМТ (ОШ=117,9; 95% ДИ: 15,0-929,2). Между сопоставляемыми признаками отмечались относительно сильная и сильная силы связи (соответственно V=0,559 и V=0,706).

В работе оценивались гинекологические заболевания в анамнезе (аномальные маточные кровотечения; полип эндометрия; гиперплазия эндометрия; миома матки; аденомиоз; инфекции, передаваемые половым путем (ИППП); воспалительные заболевания органов малого таза; вагинит; бактериальный вагиноз; синдром поликистозных яичников), которые представлены в Таблице 22.

Статистически значимы оказались миома матки и ИППП (соответственно p = 0,027 и p = 0,020). Остальные вышеперечисленные параметры оказались достоверно незначимыми (p > 0,05).

Таблица 22 – Структура гинекологических заболеваний в анамнезе

Группа	АМК (МКБ-10: N92.0, N93.9)		Полип эндометрия (МКБ-10: N84.0)		Гиперплазия эндометрия (МКБ-10: N85.0)		ВЗОМТ (МКБ-10: N70-N77)		Вагинит (МКБ-10: N76.0)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	5	11,9	5	11,9	1	2,4	1	2,4	6	14,3
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	7	13,2	8	15,1	4	7,5	1	1,9	7	13,2
3. Беременные с ожирением и прогрессирующими беременностями (n=50)	3	6,0	4	8,0	2	4,0	2	4,0	11	22,0
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующими беременностями (n=52)	2	3,8	6	11,5	2	3,8	2	3,8	6	11,5
<b>p</b>	0,274		0,757		0,764		0,900		0,502	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).										

Продолжение таблицы 22

Группа	СПЯ (МКБ-10: E28.2)		Миома матки (МКБ-10: D25)		Аденомиоз (МКБ-10: N80.0)		Бактериальный вагиноз (МКБ-10: N76.8)		ИППП (МКБ-10: A50–A53, A54, A55, A56, A57, A59)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	1	2,4	4	9,5	5	11,9	2	4,8	2	4,8
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	1	1,9	7	13,2	5	9,4	2	3,8	9	17,0
3. Беременные с ожирением и прогрессирующими беременностями (n=50)	1	2,0	12	26,0	5	10,0	1	2,0	1	2,0
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующими беременностями (n=52)	1	1,9	3	5,8	2	3,8	1	1,9	6	11,5
Р	1,000		0,027* p <sub>3-4</sub> = 0,030*		0,501		0,852		0,020* p <sub>2-3</sub> = 0,034*	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).										

По данным Таблицы 22, у пациенток в группе с ожирением и прогрессирующими беременностями достоверно чаще диагностировалась миома матки в анамнезе, чем в группе с нормальной массой тела и прогрессирующими беременностями ( $p_{3-4} = 0,030$ ).

ИППП чаще страдали женщины с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями, чем участницы из группы с ожирением и прогрессирующими беременностями ( $p_{2-3} = 0,034$ ).

К гинекологическим операциям в анамнезе относили проведение гистероскопии или гистерорезектоскопии, отдельного диагностического выскабливания слизистой матки и пайпель-биопсии. В Таблице 23 представлена частота их проведения в исследуемых группах, что оказалось статистически незначимым ( $p = 0,095$ ).

Таблица 23 – Частота гинекологических операций в анамнезе

Группа	Гинекологические операции		p
	Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	6	14,3	0,095
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	10	18,9	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	3	6,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	3	5,8	

### 3.3 Экстрагенитальные заболевания в исследуемых группах

Проводилось исследование частоты заболеваемости ОРВИ верхних дыхательных путей во время беременности (Таблица 24). Были выявлены статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ).

Таблица 24 – Частота встречаемости ОРВИ во время беременности

Группа	ОРВИ (МКБ-10: J00 – 06)		p
	Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	21	50,0	0,001* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>2-4</sub> = 0,001*
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	26	49,1	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	15	30,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	8	15,4	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).			

Установлено, что чаще ОРВИ болели женщины в группах с ранними репродуктивными потерями вне зависимости от ИМТ, по сравнению с пациентками с нормальной массой тела и прогрессирующими беременностями (соответственно  $p_{1-4} = 0,001$  и  $p_{2-4} = 0,001$ ). В 5,3 раза пациентки с репродуктивными потерями болели ОРВИ во время беременности чаще, чем с прогрессирующими беременностями в группах с нормальным ИМТ (ОШ=5,3; 95% ДИ: 2,1-13,4). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,360$ ).

Отдельно проводилось исследование частоты заболеваемости новой коронавирусной инфекцией среди обследуемых женщин до и во время беременности (Таблица 25). ВОЗ 11 февраля 2020 года определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 года присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2. Статистически значимые различия были выявлены среди исследуемых групп у женщин с заболеванием COVID-19 в анамнезе ( $p < 0,05$ ). Среди пациенток, страдавших вышеуказанной инфекцией во время беременности, не было выявлено статистически значимых различий ( $p = 0,320$ ).

Таблица 25 – Частота встречаемости COVID-19 среди исследуемых групп до и во время беременности

Группа	COVID-19 в анамнезе (МКБ-10: U07.1)		p	COVID-19 во время беременности (МКБ-10: U07.1)		p
	Абс.	%		Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	11	26,2	0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,004* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>2-3</sub> = 0,003* p <sub>2-4</sub> = 0,001*	3	7,1	0,320
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	14	26,4		1	1,9	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	2	4,0		4	8,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	1	1,9		1	1,9	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).						

Пациентки с ожирением и репродуктивными потерями COVID-19 в анамнезе болели чаще, чем женщины с прогрессирующими беременностями вне зависимости от ИМТ (p<sub>1-3</sub> = 0,004 и p<sub>1-4</sub> = 0,001). При оценке риска влияния COVID-19 в анамнезе на потери беременностей были установлены статистически значимые данные. Пациентки с потерями беременностей в 8,5 раза болели вышеуказанным заболеванием чаще, чем с прогрессирующими беременностями в группах с ожирением (ОШ=8,5; 95% ДИ: 1,8-41,1). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи (V=0,317). Женщины с нормальной массой тела и невынашиванием беременности болели COVID-19 до наступления беременности чаще, чем пациентки с прогрессирующими беременностями

независимо от ИМТ ( $p_{2-3} = 0,003$  и  $p_{2-4} = 0,001$ ). У участниц исследования с ранними репродуктивными потерями в 18,3 раза диагностировали COVID-19 в анамнезе чаще, чем у пациенток с прогрессирующими беременностями (ОШ=18,3; 95% ДИ: 2,3-145,3). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,350$ ).

В данном исследовании оценивались следующие экстрагенитальные заболевания у женщин в анамнезе: заболевания сердца; гипертоническая болезнь; заболевания печени (в том числе синдром Жильбера и вирусные гепатиты); хронический гастрит; хронический панкреатит; сахарный диабет; гипотиреоз; гипертиреоз; заболевания мочевыделительной системы. Структура вышеперечисленных болезней продемонстрирована в Таблице 26, из которой понятно, что статистически значимыми оказались следующие экстрагенитальные заболевания: гипертоническая болезнь, хронический гастрит, гипотиреоз ( $p < 0,05$ ).

Пациенткам в группах с потерями беременностей диагноз хронического гастрита был выставлен чаще, чем в группах с прогрессирующими беременностями вне зависимости от ИМТ ( $p_{1-3} = 0,021$ ,  $p_{2-3} = 0,005$  и  $p_{2-4} = 0,018$ ). В группе с ранними репродуктивными потерями пациентки в 6,6 раза страдали хроническим гастритом чаще, чем женщины с прогрессирующими беременностями в группах с ожирением (ОШ=6,6; 95% ДИ: 1,3-32,3) и в 4,7 раза – в группах с нормальной массой тела (ОШ=4,7; 95% ДИ: 1,5-15,5). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи (соответственно  $V=0,268$  и  $V=0,268$ ).

Гипертонической болезнью страдали беременные с ожирением и прогрессирующими беременностями чаще, чем с нормальной массой тела независимо от наличия или отсутствия потерь гестации ( $p_{2-3} = 0,034$  и  $p_{3-4} = 0,044$ ).

Частота встречаемости гипотиреоза была статистически значима при сравнении групп с ожирением и потерями гестации и с ожирением и прогрессирующими беременностями ( $p_{1-3} = 0,035$ ). Пациентки с репродуктивными потерями и ожирением в 6,5 раз имели в анамнезе гипотиреоз чаще, чем женщины с прогрессирующими беременностями при ожирении (ОШ=6,5; 95% ДИ: 1,7-24,8). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,326$ ).

Таблица 26 – Структура экстрагенитальных заболеваний в исследуемых группах

Группа	Заболевания сердца (МКБ-10: I00-I99)		Гипертоническая болезнь (МКБ-10: I10-I15)		Заболевания печени (МКБ-10: K70.0-K76.0, E80.4, B15-B19)		Хронический гастрит (МКБ-10: K29.3)		Хронический панкреатит (МКБ-10: K86.1)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	1	2,4	7	16,7	2	4,8	9	21,4	1	2,4
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	8	15,1	6	11,3	2	3,8	15	28,3	2	3,8
3. Беременные с ожирением и прогрессирующими беременностями (n=50)	6	12,0	17	34,0	3	6,0	2	4,0	2	4,0
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующими беременностями (n=52)	3	5,8	7	13,5	1	1,9	4	7,7	1	1,9
p	0,120		0,021* p <sub>2-3</sub> = 0,034* p <sub>3-4</sub> = 0,044*		0,759		0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,021* p <sub>2-3</sub> = 0,005* p <sub>2-4</sub> = 0,018*		0,949	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).										

Продолжение таблицы 26

Группа	Сахарный диабет (МКБ-10: E10–E14)		Гипотиреоз (МКБ-10: E03.8)		Гипертиреоз (МКБ-10: E05)		Заболевания мочевыделительной системы (МКБ-10: N11.0, N30.2)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	1	2,4	15	30,0	2	4,8	2	4,8
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	0	0	6	11,3	1	1,9	5	9,4
3. Беременные с ожирением и прогрессирующими беременностями (n=50)	2	4,0	3	7,1	2	4,0	8	16,0
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующими беременностями (n=52)	0	0	8	15,4	1	1,9	8	15,4
p	0,208		0,022* p <sub>1-3</sub> = 0,035*		0,771		0,268	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).								

В Таблице 27 представлены данные о частоте встречаемости гемотрансфузий в анамнезе у пациенток в исследуемых группах, где статистически значимых различий выявлено не было ( $p = 0,480$ ).

Таблица 27 – Гемотрансфузии в анамнезе

Группа	Гемотрансфузия		p
	Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	2	4,8	0,480
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	2	3,8	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	1	2,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	0	0	

### 3.4 Особенности течения настоящей беременности

При анализе осложнений первого триместра беременности, были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами по частоте рвоты беременных и железодефицитной анемии, представленные в Таблице 28 ( $p < 0,05$ ). Достоверно значимых различий между группами по частоте угрожающего выкидыша не было ( $p = 0,055$ ).

Диагноз «рвота беременных» выставлялся чаще женщинам с ранними репродуктивными потерями вне зависимости от ИМТ (соответственно  $p_{1-4} = 0,002$  и  $p_{2-4} = 0,007$ ). Пациенткам с нормальной массой тела и потерями беременности в 8,1 раза страдали рвотой во время гестации чаще, чем пациентки с нормальным ИМТ и прогрессирующими беременностями (ОШ=8,1; 95% ДИ: 1,7-38,1). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,296$ ).

Таблица 28 – Структура осложнений течения I-о триместра беременности

Группа	Рвота беременных (МКБ-10: O21.0)		Угрожающий выкидыш (МКБ-10: O20.0)		Железодефицитная анемия (МКБ-10: O99.0)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	13	31,0	14	33,3	6	14,3
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	13	24,5	20	37,7	13	24,5
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	6	12,0	10	20,0	19	38,0
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	2	3,8	9	17,3	26	50,0
p	0,001* p <sub>1-4</sub> = 0,002* p <sub>2-4</sub> = 0,007*		0,055		0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,022* p <sub>1-4</sub> = 0,002* p <sub>2-4</sub> = 0,021*	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).						

Женщины с прогрессирующими беременностями вне зависимости от ИМТ страдали железодефицитной анемией чаще, чем пациентки с ожирением и ранними репродуктивными потерями ( $p_{1-3} = 0,022$  и  $p_{1-4} = 0,002$ ). Беременные с прогрессирующими беременностями в 4,5 раза страдали анемией чаще, чем с

потерями гестации в группах с ожирением (ОШ=4,5; 95% ДИ: 1,6-13,0). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,316$ ).

Далее нами было проведено разделение железодефицитной анемии по степеням согласно ВОЗ (легкая степень – уровень гемоглобина 100-109 г/л, умеренная степень – 70-99 г/л, тяжелая степень –  $< 70$  г/л) [20]. В Таблице 29 представлены степени железодефицитной анемии среди исследуемых групп.

Таблица 29 – Степени железодефицитной анемии

Группа	Степени железодефицитной анемии					
	Легкая степень		Умеренная степень		Тяжелая степень	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	3	7,1	3	7,1	0	0
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	11	20,8	2	3,8	0	0
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	16	32,0	3	6,0	0	0
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	22	42,3	3	5,8	0	0
p	0,003					
	$p_{1-3} = 0,024^*$ $p_{1-4} = 0,003^*$		$p_{1-3} = 0,010^*$ $p_{1-4} = 0,001^*$ $p_{2-4} = 0,035^*$		-	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).						

Из Таблицы 29 видно, что в группах с прогрессирующими беременностями чаще была выявлена железодефицитная анемия легкой степени, по сравнению с беременными с ожирением и потерями гестации ( $p_{1-3} = 0,010$  и  $p_{1-4} = 0,001$ ). У пациенток с нормальной массой тела и прогрессирующими беременностями чаще была легкая степень, по сравнению с беременными с нормальным ИМТ и ранними репродуктивными потерями ( $p_{2-4} = 0,035$ ). У женщин с прогрессирующими беременностями в 7,2 раза встречалась анемия легкой степени чаще, чем у беременных с потерями гестации в группах с ожирением (ОШ=7,2; 95% ДИ: 1,9-27,4). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,348$ ).

Среди умеренной степени значимых различий обнаружено не было ( $p > 0,05$ ). В данном исследовании отсутствовали пациентки с железодефицитной анемией тяжелой степени.

В Таблице 30 продемонстрированы данные о приёме дидрогестерона или микронизированного прогестерона (Дюфастон, Утрожестан) во время беременности у пациенток с угрожающим выкидышем – значимых различий между сравниваемыми группами выявлено не было ( $p = 0,739$ ).

Таблица 30 – Приём дидрогестерона или прогестерона во время беременности

Группа	Приём дидрогестерона/прогестерона		p
	Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	10	23,8	0,739
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	9	17,0	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	10	20,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	8	15,4	

В Таблице 31 представлена частота наблюдения исследуемых пациенток врачом акушером-гинекологом в женской консультации – достоверно значимых различий между группами выявлено не было ( $p = 0,415$ ).

Таблица 31 – Наблюдение врачом акушером-гинекологом

Группа	Наблюдение врачом-акушером-гинекологом										p
	1 раз в полгода		1 раз в год		Более 2-х лет		При появлении жалоб		Не была ни разу		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	6	14,3	16	38,1	12	28,6	3	7,1	1	2,4	0,415
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	16	30,2	29	54,7	0	0	3	5,7	0	0	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	1	2,0	15	30,0	10	20,0	4	8,0	1	2,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	1	1,9	10	19,2	10	19,2	7	13,5	3	5,8	

В Таблице 32 показана частота употребления кофе во время беременности, которая оценивалась в выпитых кружках в день. Чрезмерное употребление кофе считалось более 300 мг/сут (более 1,5 чашек эспрессо по 200 мл или более 2-х чашек капучино/лате/американо по 250 мл, или более 3-х чашек растворимого кофе по 250 мл), согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» МЗ РФ (2023) [39]. При анализе данного параметра были установлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ( $p < 0,05$ ).

Таблица 32 – Употребление кофе во время беременности

Группа	Кофе, кружки (мл/сут)					
	Нет		Каждый день (по 1 кружке)		Несколько кружек в день	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	5	11,9	9	21,4	28	66,7
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	5	9,4	18	34,0	30	56,6
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	13	26,0	27	54,0	10	20,0
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	17	32,7	27	51,9	8	15,4
p	0,001* p <sub>2-4</sub> = 0,020*		0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,007* p <sub>1-4</sub> = 0,007*		0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,001* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>2-3</sub> = 0,001* p <sub>2-4</sub> = 0,001*	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).						

В Таблице 32 демонстрируется, что пациентки с нормальной массой тела и прогрессирующими беременностями в 4,7 раз чаще не пили кофе, чем женщины с репродуктивными потерями и нормальным ИМТ (ОШ=4,7; 95% ДИ: 1,6-13,8;

$p_{2-4} = 0,020$ ). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,286$ ). В группах с прогрессирующими беременностями вне зависимости от массы тела пациентки пили кофе каждый день по 1 кружке чаще, чем в группе с ожирением и невынашиванием беременности ( $p_{1-3} = 0,007$  и  $p_{1-4} = 0,007$ ). Женщины с прогрессирующими беременностями в 3,7 раза чаще пили кофе каждый день по 1 кружке, чем с потерями гестации в группах с ожирением (ОШ=3,7; 95% ДИ: 1,4-9,5). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,298$ ). Женщины с ранними репродуктивными потерями пили более 300 мг/сут кофе в день чаще, чем пациентки с прогрессирующими беременностями независимо от ИМТ ( $p_{1-3} = 0,001$ ,  $p_{1-4} = 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,001$  и  $p_{2-4} = 0,001$ ). Участницы исследования с репродуктивными потерями в 8 раз чаще пили несколько кружек кофе в день, чем с прогрессирующими беременностями в группах с ожирением (ОШ=8,0; 95% ДИ: 3,1-20,6) и в 7,2 раза чаще с нормальным ИМТ (ОШ=7,2; 95% ДИ: 2,8-18,2). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная сила связи (соответственно  $V=0,472$  и  $V=0,429$ ).

В ходе диссертационного исследования оценивался срок беременности, на котором произошли потери гестации. В Таблице 33 представлены данные этого параметра, при анализе которого статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p = 0,265$ ). Потери беременностей чаще происходили в сроке 7 недель как при ожирении, так и при нормальной массе тела.

Таблица 33 – Срок потерь гестации среди пациенток с ранними репродуктивными потерями

Группа	Срок потерь беременностей		p
	Me [IQR]	min-max	
Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	7,0 [6,0–8,0]	4,0–11,0	0,265
Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	7,0 [6,0–8,0]	4,0–10,0	

В Таблице 34 продемонстрирована структура потерь беременностей.

Таблица 34 – Структура потерь гестации среди пациенток с ранними репродуктивными потерями

Группа	Структура потерь беременностей						p
	Самопроизвольный выкидыш		Неразвивающаяся беременность				
			Анэмбриония		Гибель эмбриона		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	13	31,0	11	26,2	18	42,9	0,208
Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	9	17,0	21	39,6	23	43,4	

Статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p = 0,208$ ). Беременность чаще заканчивалась гибелью эмбриона независимо от наличия или отсутствия ожирения. Пациенткам с НБ проводили медикаментозное (31,5%) и хирургическое прерывание беременности (68,5%).

Из Таблицы 35 видно, что все пациентки с ожирением родили, а в группе с нормальным весом 4 беременности прервались на позднем сроке гестации. Данные показатели были статистически незначимы ( $p = 0,118$ ).

Таблица 35 – Структура исходов прогрессирующих беременностей

Группа	Исходы прогрессирующих беременностей		p
	Абс.	%	
Беременные с ожирением и прогрессирующими беременностями (n=50)	50	100,0	0,118
Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующими беременностями (n=52)	48	92,3	

При анализе структуры исходов родов, представленных в Таблице 36, статистически значимые различия между группами были выявлены среди естественных своевременных родов и экстренного кесарева сечения в срок ( $p < 0,05$ ). Разница между остальными исходами была статистически не значима ( $p > 0,05$ ).

Таблица 36 – Структура исходов прогрессирующих беременностей

Группа	Естественные своевременные роды		Естественные преждевременные роды		Экстренное кесарево сечение в срок		Экстренное кесарево сечение преждевременно		Плановое кесарево сечение	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	31	62,0	1	2,0	13	26,0	1	2,0	4	8,0
Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	42	87,5	1	2,1	4	8,3	0	0	1	2,1
p	0,005*		1,000		0,031*		1,000		0,362	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).										

Из Таблицы 36 видно, что пациентки с нормальным весом в 4,3 раза рожали в срок через естественные родовые пути чаще, чем беременные с ожирением (ОШ=4,3; 95% ДИ: 1,5-2,0;  $p = 0,005$ ). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,292$ ). Экстренное кесарево сечение в 0,3 раза чаще было выполнено в группе с ожирением (ОШ=0,3; 95% ДИ: 0,1-0,9;  $p = 0,031$ ).

Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,233$ ).

Только у двоих женщин в группе с ожирением роды закончились преждевременно (на сроках беременности 34 недели 5 дней и 32 недели 6 дней). Одна из них родила через естественные родовые пути, новорождённый весил 2400 г, 8/9 баллов по шкале Апгар, был переведён в палату совместного пребывания с матерью. Другую пациентку родоразрешили путём кесарева сечения по поводу ножного предлежания плода и начала родовой деятельности (масса тела новорождённого составила 1950 г, 7/8 баллов по шкале Апгар, был переведён в палату интенсивной терапии).

В группе с нормальным ИМТ преждевременные роды на сроке беременности 36 недель 1 день случились у одной женщины, у которой они закончились через естественные родовые пути (новорождённый весил 2100 г, 8/8 баллов по шкале Апгар, был переведён в палату совместного пребывания с матерью).

Экстренное кесарево сечение при доношенной беременности в группе женщин с ожирением было проведено по следующим показаниям: слабость родовой деятельности и отсутствие эффекта от родостимуляции окситоцином – 5, диабетическая фетопатия – 5, преэклампсия тяжёлой степени – 2, неудачная попытка вакуум-экстракции плода аппаратом KIWI – 1. А в группе с нормальным ИМТ: клинический узкий таз – 1, слабость родовой деятельности и отсутствие эффекта от родостимуляции окситоцином – 2, дистресс плода – 1. Все новорождённые из двух групп получили оценку по шкале Апгар 8/10 баллов.

С помощью кесарева сечения в плановом порядке были родоразрешены 4 женщины с ожирением в связи с наличием следующих показаний (рубец на матке после миомэктомии – 2, ножное предлежание – 1, предлежание плаценты – 1). В группе с нормальной массой тела только 1 женщину оперативно родоразрешили по поводу чисто ягодичного предлежания плода. Все новорождённые из двух групп получили оценку по шкале Апгар 8/10 баллов.

### **Резюме**

Клинико-anamnestическими особенностями женщин с ранними репродуктивными потерями и ожирением являлись: возраст партнера 39 лет и

старше ( $p = 0,045$ ); среднее общее образование ( $p = 0,001$ ); работа в условиях вредного производства ( $p = 0,040$ ); наличие хронического стресса в повседневной жизни ( $p = 0,001$ ); курение сигарет до беременности ( $p = 0,001$ ); САД 121 мм рт. ст. и выше ( $p = 0,001$ ); отсутствие прегравидарной подготовки ( $p = 0,001$ ); наличие COVID-19 ( $p = 0,004$ ), хронического гастрита ( $p = 0,021$ ) и гипотиреоза в анамнезе ( $p = 0,035$ ); употребление кофе более 300 мг/сут ( $p = 0,001$ ).

Клинико-anamнестическими особенностями женщин с ранними репродуктивными потерями и нормальной массой тела являлись: работа в условиях вредного производства ( $p = 0,040$ ); наличие хронического стресса в повседневной жизни ( $p = 0,001$ ); курение сигарет до беременности ( $p = 0,001$ ); прием КОК больше года ( $p = 0,001$ ); отсутствие прегравидарной подготовки ( $p = 0,001$ ); ОРВИ во время беременности ( $p = 0,001$ ); наличие COVID-19 ( $p = 0,001$ ) и хронического гастрита ( $p = 0,018$ ) в анамнезе; употребление кофе более 300 мг/сут ( $p = 0,001$ ).

Клинико-anamнестическими особенностями женщин с прогрессирующими беременностями и ожирением являлись: возраст партнера 35 лет и младше ( $p = 0,045$ ); неполное высшее образование ( $p = 0,001$ ); работа вне вредного производства ( $p = 0,040$ ); отсутствие хронического стресса в повседневной жизни ( $p = 0,001$ ); отсутствие курения сигарет до беременности ( $p = 0,001$ ); САД 121 мм рт. ст. и ниже ( $p = 0,001$ ); наличие прегравидарной подготовки ( $p = 0,001$ ); отсутствие COVID-19 ( $p = 0,004$ ), хронического гастрита ( $p = 0,021$ ) и гипотиреоза в анамнезе ( $p = 0,035$ ); употребление кофе 300 мг/сут ( $p = 0,007$ ).

Клинико-anamнестическими особенностями женщин с прогрессирующими беременностями и нормальной массой тела являлись: работа вне вредного производства ( $p = 0,040$ ); отсутствие хронического стресса в повседневной жизни ( $p = 0,001$ ); отсутствие курения сигарет до беременности ( $p = 0,001$ ); прием КОК меньше года ( $p = 0,001$ ); наличие прегравидарной подготовки ( $p = 0,001$ ); отсутствие ОРВИ во время беременности ( $p = 0,001$ ); отсутствие COVID-19 ( $p = 0,001$ ) и хронического гастрита ( $p = 0,018$ ) в анамнезе; употребление кофе 300 мг/сут ( $p = 0,001$ ).

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной главе описаны результаты лабораторных методов исследования, которые были проведены всем участницам исследования, а также представлены результаты патоморфологического метода исследования в группах с ранними репродуктивными потерями.

### 4.1 Результаты клинического и биохимического анализов крови

Исследование показателей гемоглобина, сывороточного железа, ферритина, биохимического анализа крови у беременных проводились после взятия венозной крови при поступлении в приёмное отделение стационара или при постановке на учёт по беременности в женской консультации. Результаты вышеперечисленных показателей представлены в Таблицах 37, 38.

В Таблице 37 представлены результаты средних уровней гемоглобина, сывороточного железа и ферритина среди исследуемых групп.

Из данных Таблицы 37 видно, что у беременных с ожирением и ранними репродуктивными потерями уровень гемоглобина был достоверно выше, чем у беременных с прогрессирующими беременностями независимо от ИМТ ( $p_{1-3} = 0,001$ ,  $p_{1-4} = 0,001$ ). У женщин с нормальной массой тела и потерями беременностей гемоглобин был достоверно выше, чем у пациенток с прогрессирующими беременностями вне зависимости от массы тела ( $p_{2-3} = 0,044$ ,  $p_{2-4} = 0,002$ ). Показатель сывороточного железа был статистически незначим ( $p = 0,938$ ). При сравнении значений ферритина между исследуемыми группами выявлено, что у беременных с ожирением и ранними репродуктивными потерями его уровень был достоверно выше, чем в группах с прогрессирующими беременностями независимо от ИМТ ( $p_{1-3} = 0,001$  и  $p_{1-4} = 0,001$ ). У беременных с нормальной массой тела и потерями гестации значение ферритина было достоверно выше, чем в группах с прогрессирующими беременностями вне зависимости от массы тела ( $p_{2-3} = 0,001$  и  $p_{2-4} = 0,001$ ).

Таблица 37 – Показатели гемоглобина и обмена железа

Группа	Гемоглобин, г/л		p	Сывороточное железо, мкмоль/л		p	Ферритин, нг/мл		p
	Me [IQR]	min-max		Me [IQR]	min-max		Me [IQR]	min-max	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	128 [121,0-133,0]	76-153	0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,001* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>2-3</sub> = 0,044* p <sub>2-4</sub> = 0,002*	19,0 [15,0-21,0]	2-25	0,938	81,0 [75,0-89,0]	6-102	0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,001* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>2-3</sub> = 0,001* p <sub>2-4</sub> = 0,001*
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	123,0 [112,0-131,0]	70-150		19,0 [16,0-21,0]	2-27		79,0 [66,0-89,0]	5-135	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	121,0 [102,0-126,0]	85-139		20,0 [10,0-28,0]	2-38		58,5 [11,0-78,0]	4-143	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	118,0 [103,0-123,0]	80-152		15,5 [9,0-30,0]	2-44		30,5 [10,0-74,0]	5-100	

Примечание: \* – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).

В Таблице 38 представлены показатели биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, мочевины, общий белок, глюкоза) беременных.

По данным Таблицы 38 видно, что у женщин с ожирением и потерями беременностей показатель АЛТ был статистически значимо выше по сравнению с пациентками с прогрессирующими беременностями ( $p_{1-3} = 0,002$  и  $p_{1-4} = 0,001$ ). У участниц исследования с нормальной массой тела и репродуктивными потерями значение АЛТ было статистически значимо выше, чем среди групп с прогрессирующими беременностями ( $p_{2-3} = 0,001$  и  $p_{2-4} = 0,001$ ). Уровни АСТ и общего билирубина были также статистически значимо выше у тех же групп, что и АЛТ (соответственно  $p_{1-3} = 0,001$ ,  $p_{1-4} = 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,001$ ,  $p_{2-4} = 0,001$ ;  $p_{1-3} = 0,032$ ,  $p_{1-4} = 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,004$  и  $p_{2-4} = 0,001$ ).

Уровень креатинина оказался статистически не значимым среди изучаемых групп ( $p = 0,113$ ). Уровень мочевины у беременных с ожирением и репродуктивными потерями был достоверно ниже, чем в группах с прогрессирующими беременностями ( $p_{1-3} = 0,002$  и  $p_{1-4} = 0,010$ ). У пациенток с нормальной массой тела и потерями беременностей уровень изучаемого показателя также был достоверно ниже, чем при прогрессирующих беременностях ( $p_{2-3} = 0,001$  и  $p_{2-4} = 0,001$ ).

Уровень общего белка в сыворотке крови у беременных с ожирением и ранними репродуктивными потерями был достоверно ниже в сравнении с пациентками с прогрессирующими беременностями вне зависимости от ИМТ ( $p_{1-3} = 0,001$  и  $p_{1-4} = 0,001$ ). У беременных с нормальной массой тела и потерями гестации на ранних сроках уровень общего белка был ниже, чем в группах с прогрессирующими беременностями вне зависимости от массы тела ( $p_{2-3} = 0,001$  и  $p_{2-4} = 0,001$ ).

Уровень глюкозы был достоверно выше у беременных с ожирением и потерями гестации по сравнению с пациентками, имеющими прогрессирующие беременности ( $p_{1-3} = 0,001$  и  $p_{1-4} = 0,001$ ). У женщин с нормальным ИМТ и потерями беременностей глюкоза натощак была статистически значимо выше, чем в группах с прогрессирующими беременностями ( $p_{2-3} = 0,001$  и  $p_{2-4} = 0,002$ ).

Таблица 38 – Показатели биохимического анализа крови

Группа	АЛТ, Ед/л		p	АСТ, Ед/л		p	Общий билирубин, мкмоль/л		p
	Me [IQR]	min-max		Me [IQR]	min-max		Me [IQR]	min-max	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	16,7 [11,7-23,1]	4,0-88,0	0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,002* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>2-3</sub> = 0,001* p <sub>2-4</sub> = 0,001*	18,7 [14,8-26,0]	5,0-42,0	0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,001* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>2-3</sub> = 0,001* p <sub>2-4</sub> = 0,001*	9,6 [6,1-11,3]	3,5-20,2	0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,032* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>2-3</sub> = 0,004* p <sub>2-4</sub> = 0,001*
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	18,0 [12,3-22,2]	5,0-47,0		20,0 [15,7-25,0]	6,3-37,4		8,6 [6,1-11,0]	2,8-52,4	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	11,4 [10,0-15,0]	4,8-90,0		14,0 [11,0-17,2]	5,0-47,0		11,6 [8,7-14,0]	3,3-30,8	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	11,3 [8,9-16,3]	7,0-28,6		13,2 [9,9-17,3]	6,0-28,2		12,0 [10,0-14,7]	4,5-19,0	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).									

Продолжение таблицы 38

Группа	Мочевина, ммоль/л		p	Общий белок, г/л		p	Глюкоза, ммоль/л		p
	Me [IQR]	min-max		Me [IQR]	min-max		Me [IQR]	min-max	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	3,6 [3,0-4,6]	2,2-6,2	0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,002* p <sub>1-4</sub> = 0,010* p <sub>2-3</sub> = 0,001* p <sub>2-4</sub> = 0,001*	72,0 [68,0-75,0]	51,0-80,0	0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,001* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>2-3</sub> = 0,001* p <sub>2-4</sub> = 0,001*	5,3 [5,0-5,6]	4,4-16,3	0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,001* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>2-3</sub> = 0,001* p <sub>2-4</sub> = 0,002*
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	3,4 [2,9-4,4]	2,4-6,4		71,0 [68,0-74,0]	63,0-81,0		5,1 [4,8-5,6]	4,4-8,6	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	5,0 [3,5-6,0]	2,0-7,8		74,7 [71,0-80,0]	57,0-89,7		4,9 [4,1-5,0]	3,5-6,4	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	4,4 [3,7-5,8]	1,8-7,0		76,0 [73,6-78,2]	68,0-93,0		5,3 [5,0-5,6]	4,4-16,3	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).									

## 4.2 Результаты масс-спектрометрического анализа

С помощью масс-спектрометрии изучался протеомный профиль женщин в исследуемых группах (Таблицы 39, 40). Полуколичественный анализ проводили с расчетом NSAF, адаптированного для обнаружения пептидов и оценки их полуколичественного вклада в идентифицированный субпротеом выборки белков. NSAF учитывает, сколько раз были обнаружены спектры белков, позволяя сравнить относительное количество выявленных белков. Для описания количественной разницы между NSAF в исследуемых группах применяли коэффициент изменения (Fold change, FC).

В Таблице 39 представлена характеристика белков, которые изучались у беременных.

Таблица 39 – Характеристика выявленных белков

№	Сокращенное название белка	Наименование белка	Семейство, к которому относится белок	Идентификатор белка	Ген, кодирующий информацию о белке
1.	ААСТ	Alpha-1-antichymotrypsin (альфа-1-антихимотрипсин)	Serpin (serine protease inhibitor) family	P01011	SERPINA3
2.	АНГТ	Angiotensinogen (ангиотензиноген)	Serpin (serine protease inhibitor) family	P01019	AGT
3.	НВА	Hemoglobin subunit alpha (альфа-субъединица гемоглобина)	Globin family	P69905	HBA1

## Продолжение таблицы 39

№	Сокращенное название белка	Наименование белка	Семейство, к которому относится белок	Идентификатор белка	Ген, кодирующий информацию о белке
4.	KV311	Immunoglobulin kappa variable (вариабельный участок каппа-цепи иммуноглобулина)	Immunoglobulin superfamily (IgSF)	P04433	IGKV3-11
5.	IC1	Plasma protease C1 inhibitor (ингибитор плазменной протеазы C1)	Serpin (serine protease inhibitor) family	P05155	SERPING1
6.	RET4	Retinol-binding protein 4 (ретинол-связывающий белок 4)	Lipocalin family	P02753	RBP4
7.	TTHY	Transthyretin (транстиретин)	Transthyretin family	P02766	TTR

В Таблице 40 представлен протеомный профиль женщин в исследуемых группах. Из Таблицы 40 видно, что при сравнении уровней белков IC1, TTHY и RET4 между группами выявлено, что у женщин с ожирением и ранними репродуктивными потерями значения достоверно значимо были выше, чем в остальных группах ( $p < 0,05$ ). Уровни белков ANGT,  $\alpha$ -1-антихимотрипсин,  $\alpha$ -субъединица гемоглобина, легкая цепь иммуноглобулина к 3-11 оказались статистически незначимы среди исследуемых групп ( $p > 0,05$ ).

Таблица 40 – Протеомный профиль беременных, значимо отличающийся между группами, с указанием NSAF

Группа	Ингибитор плазменной протеазы С1		p	Транстиретин		p	Ретинол-связывающий белок 4		p
	Me [IQR]	min-max		Me [IQR]	min-max		Me [IQR]	min-max	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	3178,5 [2601,0-3678,6]	1599,3-3936,9	0,001* p <sub>1-2</sub> = 0,005* p <sub>1-3</sub> = 0,001* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>2-3</sub> = 0,001* p <sub>2-4</sub> = 0,001* p <sub>3-4</sub> = 0,003*	541,8 [439,7-610,8]	291,7-713,0	0,001* p <sub>1-2</sub> = 0,013* p <sub>1-3</sub> = 0,001* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>2-3</sub> = 0,004* p <sub>2-4</sub> = 0,001* p <sub>3-4</sub> = 0,001*	1849,4 [1170,6-2065,9]	699,7-2508,3	0,001* p <sub>1-2</sub> = 0,019* p <sub>1-3</sub> = 0,001* p <sub>1-4</sub> = 0,001* p <sub>2-4</sub> = 0,012*
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	2646,6 [2513,3-2919,6]	1797,9-3675,7		431,9 [408,4-574,0]	291,7-656,4		1455,9 [1101,9-1588,0]	699,7-2344,0	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующими беременностями (n=50)	1950,1 [1762,3-2800,3]	700,3-3056,0		389,7 [364,6-443,2]	109,6-678,8		1238,3 [1145,5-1358,7]	765,5-2065,9	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующими беременностями (n=52)	1443,5 [1231,7-1900,2]	145,6-2987,2		237,7 [231,5-349,6]	100,9-500,9		1265,4 [987,8-1287,0]	114,5-1542,2	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).									

Продолжение таблицы 40

Группы	Ангиотензиноген		p	Альфа-1- антихимотрипсин		p	Альфа- субъединица гемоглобина		p	Легкая цепь иммуноглобулина κ 3-11		p
	Me [IQR]	min-max		Me [IQR]	min-max		Me [IQR]	min-max		Me [IQR]	min-max	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	691,8 [598,4- 825,7]	508,6- 896,2	0,589	2938,8 [2346,5- 3502,5]	1486,6- 4789,0	0,070	1008,4 [845,4- 2322,3]	456,2- 8148,5	0,385	2764,9 [1805,2- 3522,6]	1361,8- 286,0	0,113
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	710,9 [638,7- 813,2]	508,6- 880,8		3126,0 [2616,1- 3340,7]	1546,3- 5637,1		1727,9 [805,2- 3422,1]	450,9- 8868,5		3009,5 [2702,2- 3857,3]	1723,0- 5647,4	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующими беременностями (n=50)	655,3 [579,9- 821,3]	502,2- 896,2		3080,0 [2590,1- 3392,4]	1212,7- 4759,1		1727,6 [885,2- 2387,6]	403,8- 8648,3		2597,4 [2143,4- 3502,6]	1456,2- 7432,9	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующими беременностями (n=52)	653,8 [555,2- 823,4]	321,7- 896,2		2556,7 [2156,8- 3211,3]	1297,6- 4928,7		1744,5 [845,2- 2991,0]	432,1- 8208,9		2878,9 [2317,7- 3522,6]	456,2- 4727,9	

### 4.3 Результаты молекулярно-генетического исследования полиморфных вариантов генов *VEGF-A*, *MTHFR*, *eNOS*, *GSTP1*, *TNF- $\alpha$*

Молекулярно-генетическое исследование образцов венозной крови проводилось для определения наличия полиморфизмов генов *VEGF-A* (*C2578A*, *rs699947*), *MTHFR* (*Ala222Val*, *C677T*, *rs1801133*), *eNOS* (*T786C*, *rs2070744*), *GSTP1* (*Ile105Val*, *rs1695*), *TNF- $\alpha$*  (*G4682A*, *rs18000629*) с помощью ПЦР-РВ во всех исследуемых группах. В Таблице 41 представлена характеристика генов, которые изучались у беременных в ходе работы. Результаты анализа полиморфизмов генов среди исследуемых групп представлены в Таблицах 42-47.

В Таблице 42 продемонстрирована встречаемость генотипов по *VEGF-A*. Распространённость генотипа *CC* достоверно различалась среди исследуемых групп ( $p < 0,05$ ). Генотипы *CA* и *AA* оказались статистически незначимы в исследуемых группах ( $p > 0,05$ ). В группах с репродуктивными потерями чаще встречался генотип *CC* по *VEGF-A* по сравнению с прогрессирующими беременностями вне зависимости от наличия или отсутствия ожирения ( $p = 0,045$ ). Генотипы *CA* и *AA* по *VEGF-A* статистически не различались среди исследуемых групп (соответственно  $p = 0,155$  и  $p = 0,101$ ).

В ходе диссертационного исследования отдельно изучили встречаемость генотипов по *VEGF-A* в зависимости от типа беременности (наличие репродуктивных потерь или прогрессирующих беременностей) вне зависимости от наличия или отсутствия ожирения (Таблица 43). Наличие генотипа *CC* по *VEGF-A* было статистически значимо среди исследуемых групп ( $p = 0,008$ ). Остальные генотипы *CA* и *AA* оказались статистически незначимы в исследуемых группах ( $p > 0,05$ ). При определении генотипов *VEGF-A* в зависимости от типа беременности (потери или прогрессирующие) было установлено, что генотип *CC* встречался в 2,5 раза при репродуктивных потерях чаще, чем при прогрессирующих беременностях (ОШ=2,5; 95% ДИ: 1,3-5,0). Между сопоставляемыми признаками отмечалась слабая сила связи ( $V=0,197$ ).

Таблица 41 – Характеристика изучаемых генов

№	Сокращённое название гена	Изучаемый полиморфизм гена	Наименование гена	Семейство, к которому относится ген	Референсный SNP-идентификатор гена	Локализация гена	Кол-во экзонов	Идентификатор гена
1.	<i>eNOS</i>	<i>T786C</i>	Endothelial nitric oxide synthase (эндотелиальная синтаза оксида азота)	NOS (Nitric Oxide Synthas)	rs2070744	7q36.1	26	4846
2.	<i>GSTP1</i>	<i>Ile105Val</i>	Glutathione S-transferase P1 (глутатион S-трансфераза P1)	GST (Glutathione S-transferase)	rs1695	11q13.2	7	2950
3.	<i>MTHFR</i>	<i>Ala222Val</i> ( <i>C677T</i> )	Methylenetetrahydrofolate reductase (метилентетрагидрофолат редуктаза)	MTHFR (Methylenetetrahydrofolate reductase)	rs1801133	1p36.22	12	4524
4.	<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	<i>G4682A</i>	Tumor necrosis factor $\alpha$ (фактор некроза опухоли $\alpha$ )	TNF superfamily (суперсемейство факторов некроза опухоли)	rs18000629	6p21.33	4	7124
5.	<i>VEGF-A</i>	<i>C2578A</i>	Vascular endothelial growth factor A (фактор роста эндотелия сосудов A)	VEGF family (семейство факторов роста эндотелия сосудов)	rs699947	6p21.1	8	7422

Таблица 42 – Встречаемость генотипов по *VEGF-A* (C2578A)

Группа	CA		p	AA		p	CC		p
	Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	20	47,6	0,155	9	21,4	0,101	13	31,0	0,045*
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	25	47,2		9	17,0		19	35,8	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	23	46,0		18	36,0		9	18,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	34	65,4		10	19,2		8	15,4	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).									

Таблица 43 – Встречаемость генотипа *VEGF-A* (C2578A) в зависимости от типа беременности

Группа	CA		p	AA		p	CC		p
	Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%	
Ранние репродуктивные потери (n=95)	48	50,5	0,570	18	18,9	0,180	32	33,7	0,008*
Прогрессирующая беременность (n=102)	56	54,9		28	27,5		17	16,7	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).									

Из Таблицы 43 видно, что генотипы CA и AA по *VEGF-A* статистически не различались между группами (соответственно  $p = 0,570$  и  $p = 0,180$ ).

По данным Таблиц 44-46, среди наличия или отсутствия генотипов *MTHFR* (*CT*, *TT*, *CC*), *eNOS* (*CT*, *TT*, *CC*) и *GSTP1* (*AA*, *AG*, *GG*) в исследуемых группах достоверно значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Таблица 44 – Встречаемость генотипов по *MTHFR* (*C677T*)

Группа	<i>CT</i>		p	<i>TT</i>		p	<i>CC</i>		p
	Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	13	31,0	0,382	5	11,9	0,624	24	57,1	0,636
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	25	47,2		4	7,5		24	45,3	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	17	34,0		6	12,0		27	54,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	20	38,5		3	5,8		29	55,8	

Таблица 45 – Встречаемость генотипов по *eNOS* (*T786C*)

Группа	<i>CT</i>		p	<i>TT</i>		p	<i>CC</i>		p
	Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	23	54,8	0,812	14	33,3	0,405	5	11,9	0,691
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	29	54,7		18	34,0		6	11,3	

Продолжение таблицы 45

Группа	CT		p	TT		p	CC		p
	Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	26	52,0	0,812	20	40,0	0,405	4	8,0	0,691
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	24	46,2		25	48,1		3	5,8	

Таблица 46 – Встречаемость генотипов по *GSTP1 (Ile105Val)*

Группа	AA		p	AG		p	GG		p
	Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	25	59,5	0,536	15	35,7	0,819	2	4,8	0,597
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	27	50,9		19	35,8		7	13,2	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	22	44,0		22	44,0		6	12,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	26	50,0		20	38,5		6	11,5	

Согласно данным Таблицы 47, генотип *AA* по *TNF-α* был статистически значим между исследуемыми группами ( $p < 0,05$ ). Изучаемые генотипы *AG* и *GG* по *TNF-α* – статистически незначимы ( $p > 0,05$ ).

Таблица 47 – Встречаемость генотипов по *TNF-α* (*G4682A*)

Группа	<i>AA</i>		p	<i>AG</i>		p	<i>GG</i>		p
	Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	3	7,1	0,009*	11	26,2	0,647	28	66,7	0,346
2. Беременные с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (n=53)	0	0		14	26,4		39	73,6	
3. Беременные с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=50)	0	0		13	26,0		37	74,0	
4. Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью (n=52)	0	0		9	17,3		43	82,7	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).									

Как видно из Таблицы 47, генотип *AA* по *TNF-α* был выявлен только в группе у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями ( $p = 0,009$ ), при этом в других группах данный генотип обнаружен не был. Генотипы *AG* и *GG* оказались статистически незначимы между группами (соответственно  $p = 0,647$  и  $p = 0,346$ ).

#### 4.4 Результаты патоморфологического исследования хориально-децидуального комплекса у женщин с ранними репродуктивными потерями

Изучали морфологические особенности хориальной и децидуальной тканей у пациенток с ранними репродуктивными потерями (n=50), которым проводилось хирургическое опорожнение полости матки методом электрической вакуумной аспирации. Женщины были разделены на две группы в зависимости от наличия

(n=25) или отсутствия (n=25) ожирения. При анализе результатов гистологических исследований использовались следующие характеристики: аваскуляризация и гиповаскуляризация ворсин хориона, дистрофия клеток децидуальной ткани, очаги кровоизлияния и некроза, склероз стромы эндометрия, железистые крипты с признаками обратного развития, отек стромы и некробиоз ворсин хориона, лейкоцитарная и лимфоцитарная инфильтрации, отложение фибриноида, кровоизлияние в интервиллезное пространство, наличие единичных ворсин хориона, гидропическая дистрофия, экссудативное серозное воспаление ворсин хориона, мезенхимальный тип ворсин хориона, наличие полнокровных сосудов, децидуподобная трансформация стромы, очаговая пролиферация цитотрофобласта.

Гистологические особенности морфологии хориона и децидуальной ткани, оказавшиеся статистически значимыми, представлены в Таблице 48 ( $p < 0,05$ ).

Как представлено в Таблице 48, в группе с ранними репродуктивными потерями и ожирением в 16 раз чаще встречалась аваскуляризация (ОШ=16,0; 95% ДИ: 1,9-138,0) и в 51 раз чаще – гиповаскуляризация ворсин хориона (ОШ=51,0; 95% ДИ: 5,8-446,6). Между сопоставляемыми признаками отмечались относительно сильная и сильная силы связи (соответственно  $V=0,435$  и  $V=0,667$ ).

Кровоизлияние в интервиллезное пространство выявлено у 8 пациенток с ожирением, в то время как в группе женщин с нормальной массой тела данный признак не наблюдался (ОШ=1,8; 95% ДИ: 1,1-1,9). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная сила связи ( $V=0,436$ ). В 9,3 раза чаще в группе пациенток с ожирением наблюдались железистые крипты с признаками обратного развития (ОШ=9,3; 95% ДИ: 1,1-82,8), в 46 раз чаще – отек стромы ворсин хориона (ОШ=46,0; 95% ДИ: 8,0-263,6), в 5,8 раза чаще – некробиоз ворсин хориона (ОШ=5,8; 95% ДИ: 1,4-24,4). Между сопоставляемыми признаками отмечались средняя и сильная силы связи (соответственно  $V=0,327$ ,  $V=0,725$  и  $V=0,356$ ).

Лимфоцитарная инфильтрация и отложение фибриноида выявлялись исключительно в группе пациенток с ожирением – у 14 женщин, и не наблюдались у пациенток с нормальной массой тела (ОШ=2,3; 95% ДИ: 1,5-3,5). Между

Таблица 48 – Особенности морфологии хориона и децидуальной ткани при ранних репродуктивных потерях

Группа	Аваскуляризация ворсин хориона		Гиповаскуляризация ворсин хориона		Дистрофия клеток децидуальной ткани		Кровоизлияние в интервиллезное пространство		Железистые крипты с признаками обратного развития	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормальная масса тела (n=25)	1	4,0	1	4,0	11	44,0	0	0	1	4,0
Ожирение (n=25)	10	40,0	17	68,0	25	100	8	32,0	7	28,0
p	0,005*		<0,001*		<0,001*		0,004*		0,049*	

Примечание: \* – различия показателей между группами статистически значимы (p <0,05).

Продолжение таблицы 48

Группа	Отек стромы ворсин хориона		Некробиоз ворсин хориона		Лимфоцитарная инфильтрация		Фибриноид		Экссудативное серозное воспаление ворсин хориона	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормальная масса тела (n=25)	5	20,0	3	12,0	0	0	0	0	6	24,0
Ожирение (n=25)	23	92,0	11	44,0	14	56,0	14	56,0	0	0
p	<0,001*		0,025*		<0,001*		<0,001*		0,022*	

Примечание: \* – различия показателей между группами статистически значимы (p <0,05).

сопоставляемыми признаками отмечалась сильная сила связи ( $V=0,624$ ). При ожирении и невынашивании морфологически в 2,3 раза чаще отмечалась дистрофия клеток децидуальной ткани (ОШ=2,3; 95% ДИ: 1,5-3,5), в то время как у женщин с нормальной массой тела и потерями гестации в 1,3 раза чаще встречалось экссудативное серозное воспаление ворсин хориона (ОШ=1,3; 95% ДИ: 1,1-1,6). Между сопоставляемыми признаками отмечались сильная и средняя силы связи (соответственно  $V=0,624$  и  $V=0,369$ ).

На Рисунках 4 и 5 с помощью разных увеличений ( $\times 40$ ,  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$ ) представлены фрагменты децидуальной ткани пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями.

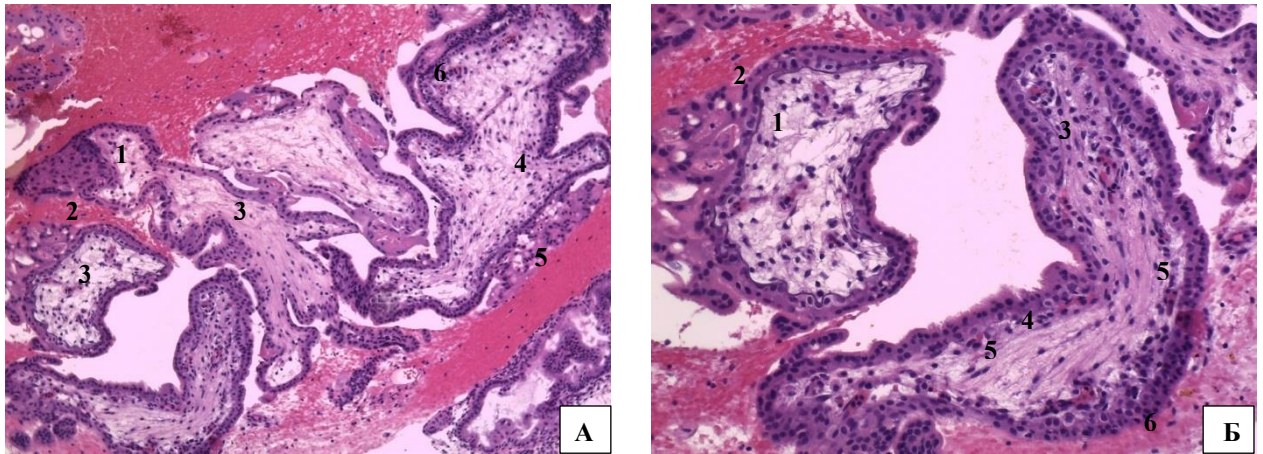


Рисунок 4 – Морфологическая картина аспирата децидуальной ткани при ожирении и ранней репродуктивной потери, окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 100$  (А) и  $\times 200$  (Б)

Примечание – 1) аваскуляризация ворсин хориона; 2) дистрофия клеток децидуальной ткани; 3) очаги кровоизлияния и некроза; 4) отечная строма ворсин хориона; 5) лимфоцитарная инфильтрация; 6) фибриноид

Патоморфологическая картина аспирата децидуальной ткани при ожирении и ранней репродуктивной потери, изображенная на Рисунке 4 (А и Б), характеризовалась аваскуляризацией ворсин хориона, дистрофией клеток децидуальной ткани, наличием очагов кровоизлияния и некроза, отечной стромой ворсин хориона, лимфоцитарной инфильтрацией, наличием фибриноида.

На Рисунке 5 представлен результат патоморфологического исследования аспирата децидуальной ткани при ожирении и ранней репродуктивной потери.

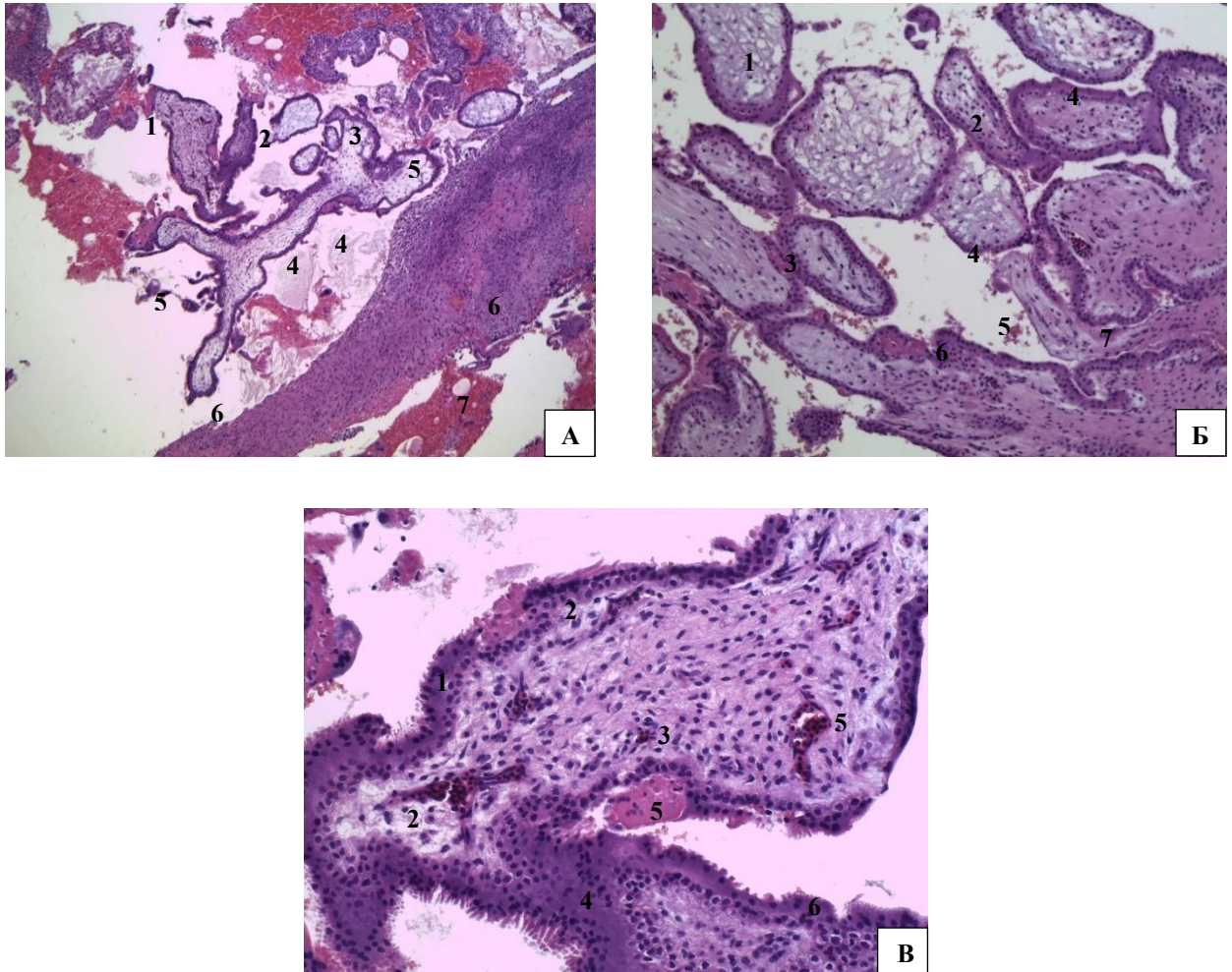


Рисунок 5 – Гистологическая картина аспирата децидуальной ткани при ожирении и ранней репродуктивной потери, окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 40$  (А) и  $\times 100$  (Б, В)

Примечание – 1) гиповаскуляризация ворсин хориона; 2) дистрофия клеток децидуальной ткани; 3) очаги кровоизлияния и некроза; 4) отечная строма ворсин хориона; 5) лимфоцитарная инфильтрация; 6) фибриноид; 7) кровоизлияние в интервиллезное пространство

Представленный результат гистологического исследования характеризуется гиповаскуляризацией ворсин хориона, дистрофией клеток децидуальной ткани, наличием очагов кровоизлияния и некроза, отечной стромой ворсин хориона,

лимфоцитарной инфильтрацией, наличием фибриноида, кровоизлиянием в интервиллезное пространство.

На Рисунке 6 продемонстрирована картина результат гистологического исследования женщины с нормальной массой тела и потерей беременности на раннем сроке, где изображены следующие параметры: гиповаскуляризация, железистые крипты с признаками обратного развития, наличие очагов кровоизлияния и некроза, экссудативное серозное воспаление.

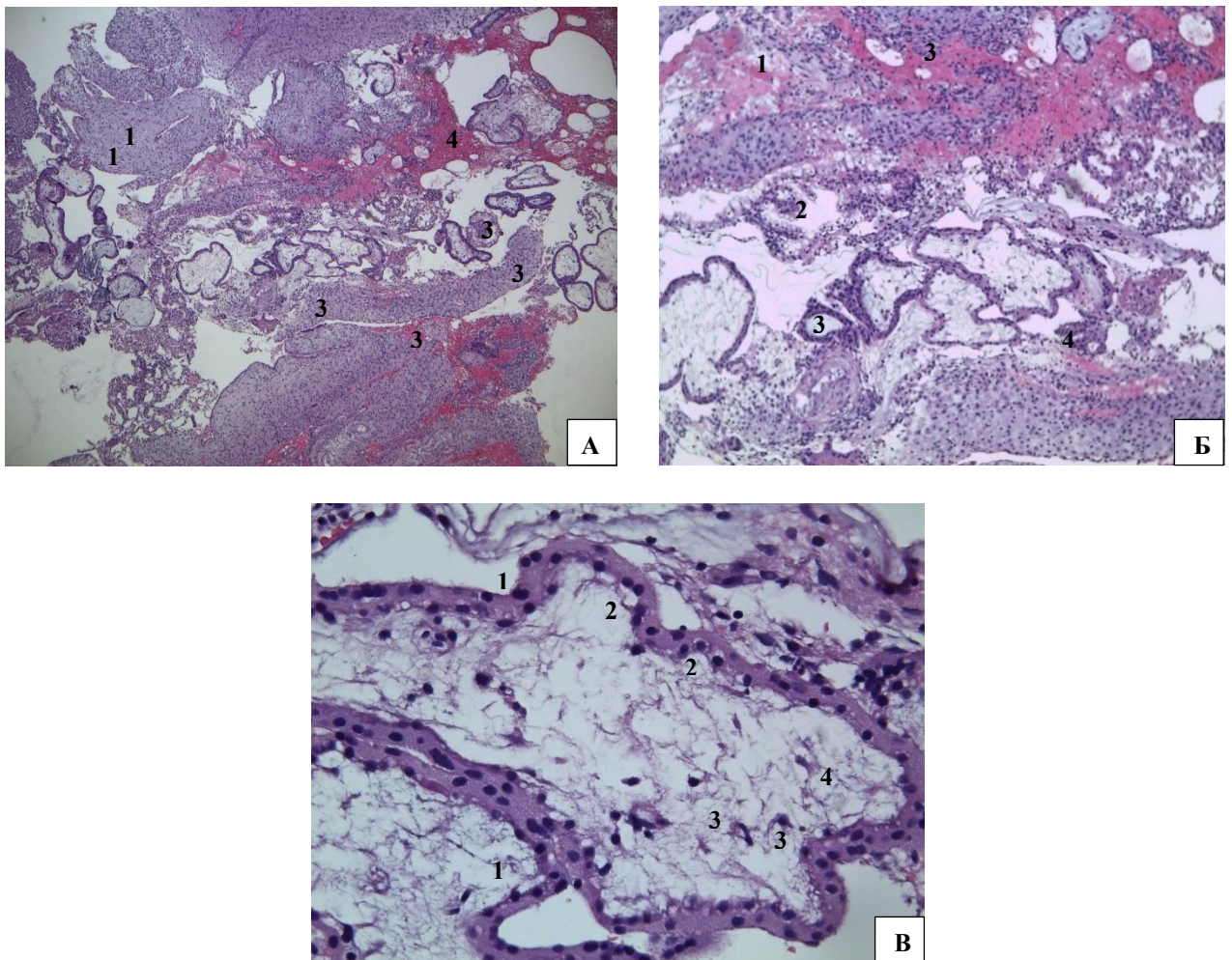


Рисунок 6 – Патоморфологическая картина аспирата децидуальной ткани у пациентки с нормальной массой тела и ранней репродуктивной потерей, окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 40$  (А),  $\times 100$  (Б) и  $\times 400$  (В)

Примечание – 1) гиповаскуляризация ворсин хориона; 2) железистые крипты с признаками обратного развития; 3) очаги кровоизлияния и некроза; 4) экссудативное серозное воспаление

Значимым для исследования было изучение связи между наличием выявленных генотипов по *VEGF-A*, *TNF-α* и результатами морфологии при ранних репродуктивных потерях с ожирением и без (Таблицы 49 и 50).

Таблица 49 – Распределение генотипа *CC* по *VEGF-A* в зависимости от наличия выявленных морфологических признаков среди исследуемых групп

Гистологическое заключение \ Группа	Ожирение и ранние репродуктивные потери (n=25)		p	Нормальная масса тела и ранние репродуктивные потери (n=25)		p
	Абс.	%		Абс.	%	
Аваскуляризация ворсин хориона	6	60,0	0,028*	1	100,0	0,440
Гиповаскуляризация ворсин хориона	4	23,5	0,359	1	100,0	0,440
Дистрофия клеток децидуальной ткани	0	0	-	6	54,5	0,435
Железистые крипты с признаками обратного развития	2	28,6	1,000	1	100,0	0,440
Отек стромы ворсин хориона	6	26,1	0,093	3	60,0	0,623
Некробиоз ворсин хориона	5	45,5	0,389	1	33,3	1,000
Лимофицитарная инфильтрация	3	21,4	0,389	0	0	-
Фибриноид	4	28,6	1,000	0	0	-
Кровоизлияние в интервиллезное пространство	1	12,5	0,205	0	0	-
Экссудативное серозное воспаление ворсин хориона	0	0	-	3	50,0	1,000

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В Таблице 49 представлено распределение генотипа *CC* по *VEGF-A* в зависимости от наличия выявленных морфологических признаков среди исследуемых групп.

Связь между наличием *CC* по *VEGF-A* и аваскуляризацией ворсин хориона оказалась статистически значимой в группе у пациенток с ожирением ( $p = 0,028$ ). Связь между наличием *CC* по *VEGF-A* и остальными перечисленными гистологическими признаками, представленными в Таблице 49, оказалась статистически незначимой между группами ( $p > 0,05$ ).

Как видно из Таблицы 49, в группе с ранними репродуктивными потерями при ожирении генотип *CC* по *VEGF-A* встречался в 9,8 раза чаще при аваскуляризации ворсин хориона (ОШ=9,8; 95% ДИ: 1,4-68,8). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная сила связи ( $V=0,490$ ). Это указывает на ассоциацию между наличием генотипа *CC* по *VEGF-A* и аваскуляризацией ворсин хориона, которая характерна для потерь беременностей у женщин с ожирением.

Распределение генотипа *CC* по *VEGF-A* у женщин с ранними репродуктивными потерями при ожирении в зависимости от наличия дистрофии клеток децидуальной ткани и экссудативного серозного воспаления ворсин хориона не вычислялась, так как данного генотипа не было обнаружено среди таких пациенток.

Распределение генотипа *CC* по *VEGF-A* у пациенток с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями в зависимости от наличия лимфоцитарной инфильтрации, фибриноида и кровоизлияния в интервиллезное пространство не вычислялась, так как данных морфологических признаков не было обнаружено среди таких пациенток.

В Таблице 50 представлено распределение генотипа *AA* по *TNF- $\alpha$*  в зависимости от наличия выявленных морфологических признаков среди исследуемых групп. Связь между наличием *AA* по *TNF- $\alpha$*  и гистологическими признаками, представленными в Таблице 50, оказалась статистически незначимой между группами ( $p > 0,05$ ).

Таблица 50 – Распределение генотипа *AA* по *TNF-α* в зависимости от наличия выявленных морфологических признаков среди исследуемых групп

Группа Гистологическое заключение	Ожирение и ранние репродуктивные потери (n=25)		p	Нормальная масса тела и ранние репродуктивные потери (n=25)		p
	Абс.	%		Абс.	%	
Аваскуляризация ворсин хориона	1	10,0	1,000	0	0	-
Гиповаскуляризация ворсин хориона	1	5,9	1,000	0	0	-
Дистрофия клеток децидуальной ткани	0	0	-	0	0	-
Железистые крипты с признаками обратного развития	0	0	-	0	0	-
Отек стромы ворсин хориона	2	8,7	1,000	0	0	-
Некробиоз ворсин хориона	1	9,1	1,000	0	0	-
Лимофицитарная инфильтрация	1	7,1	1,000	0	0	-
Фибриноид	1	7,1	1,000	0	0	-
Кровоизлияние в интервиллезное пространство	1	12,5	1,000	0	0	-
Экссудативное серозное воспаление ворсин хориона	0	0	-	0	0	-

Распределение генотипа *AA* по *TNF-α* у женщин с ранними репродуктивными потерями при ожирении в зависимости от наличия дистрофии клеток децидуальной ткани, железистых крипт с признаками обратного развития и экссудативного серозного воспаления ворсин хориона не вычислялась, так данного генотипа не

было обнаружено среди таких пациенток. Распределение генотипа *AA* по *TNF-α* в группе с ранними репродуктивными потерями у пациенток с нормальным ИМТ в зависимости от наличия вышеуказанных гистологических признаков не вычислялась, так как данного генотипа не было обнаружено среди таких пациенток.

В ходе диссертационного исследования также были изучены связи между полученным протеомным профилем (IC1, TTHY, RET4) и результатами морфологического исследования при ранних репродуктивных потерях с ожирением (n=25) и без (n=25). Статистический показатель вероятной связи между двумя переменными вычислялся с помощью непараметрического корреляционного анализа (коэффициент корреляции Спирмена).

В Таблице 51 представлены данные корреляционного анализа по Спирмену между концентрацией IC1 и изучаемыми морфологическими признаками в группе с ожирением и ранними репродуктивными потерями.

Таблица 51 – Результаты корреляционного анализа между концентрацией ингибитора плазменной протеазы C1 и изучаемыми морфологическими признаками в группе с ожирением и ранними репродуктивными потерями

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_s$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Ингибитор плазменной протеазы C1 – аваскуляризация ворсин хориона	0,289	Слабая	0,161
Ингибитор плазменной протеазы C1 – гиповаскуляризация ворсин хориона	-0,280	Слабая	0,175
Ингибитор плазменной протеазы C1 – железистые крипты с признаками обратного развития	-0,142	Очень слабая	0,497

## Продолжение таблицы 51

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_s$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Ингибитор плазменной протеазы C1 – отек стромы ворсин хориона	-0,041	Очень слабая	0,846
Ингибитор плазменной протеазы C1 – некробиоз ворсин хориона	0,084	Очень слабая	0,690
Ингибитор плазменной протеазы C1 – лимфоцитарная инфильтрация	0,286	Слабая	0,166
Ингибитор плазменной протеазы C1 – фибриноид	0,308	Слабая	0,134
Ингибитор плазменной протеазы C1 – кровоизлияние в интервиллезное пространство	0,083	Очень слабая	0,692

В Таблице 52 представлены данные корреляционного анализа по Спирмену между концентрацией IC1 и изучаемыми морфологическими признаками у женщин с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями.

Таблица 52 – Результаты корреляционного анализа между концентрацией ингибитора плазменной протеазы C1 и изучаемыми морфологическими признаками в группе у пациенток с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_s$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Ингибитор плазменной протеазы C1 – аваскуляризация ворсин хориона	-0,327	Слабая	0,110

Продолжение таблицы 52

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_s$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Ингибитор плазменной протеазы С1 – гиповаскуляризация ворсин хориона	-0,327	Слабая	0,110
Ингибитор плазменной протеазы С1 – железистые крипты с признаками обратного развития	-0,327	Слабая	0,110
Ингибитор плазменной протеазы С1 – отек стромы ворсин хориона	-0,460	Умеренная	0,021*
Ингибитор плазменной протеазы С1 – некробиоз ворсин хориона	-0,369	Слабая	0,069
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).			

Из таблицы следует, что все выявленные связи между IC1 и морфологическими признаками по Спирмену имели слабую или очень слабую тесноту по шкале Чеддока. Корреляционные связи статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

По данным Таблицы 52 была установлена статистически значимая обратная связь IC1 с отеком стромы ворсин хориона ( $r_s = -0,460$ ;  $p = 0,021$ ). Выявленная связь имела умеренную тесноту по шкале Чеддока. Обратная связь говорит о том, что с увеличением концентрации IC1 отмечается тенденция к снижению отека стромы ворсин хориона. Остальные выявленные корреляционные связи, оцененные с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

Данные корреляционного анализа между концентрацией ТТНУ и

изучаемыми морфологическими признаками у женщин с ожирением и ранними репродуктивными потерями представлены в Таблице 53.

Таблица 53 – Результаты корреляционного анализа между концентрацией транстиретина и изучаемыми морфологическими признаками при ожирении и ранних репродуктивных потерях

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_s$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Транстиретин – аваскуляризация ворсин хориона	-0,131	Очень слабая	0,533
Транстиретин – гиповаскуляризация ворсин хориона	0,125	Очень слабая	0,550
Транстиретин – железистые крипты с признаками обратного развития	0,161	Слабая	0,441
Транстиретин – отек стромы ворсин хориона	0,021	Очень слабая	0,922
Транстиретин – некробиоз ворсин хориона	-0,045	Очень слабая	0,831
Транстиретин – лимфоцитарная инфильтрация	-0,107	Очень слабая	0,612
Транстиретин – фибриноид	-0,123	Очень слабая	0,557
Транстиретин – кровоизлияние в интервиллезное пространство	-0,322	Слабая	0,116

Из Таблицы 53 следует, что все выявленные корреляционные связи между ТТНУ и морфологическими признаками, оцененные с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

Данные корреляционного анализа между концентрацией ТТНУ и изучаемыми морфологическими признаками у пациенток с нормальной массой

тела и ранними репродуктивными потерями представлены в Таблице 54. Как видно из Таблицы 54, все выявленные корреляционные связи между ТТНУ и морфологическими признаками, оцененные с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

Таблица 54 – Результаты корреляционного анализа между концентрацией транстретина и изучаемыми морфологическими признаками у женщин с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_s$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Транстретин – аваскуляризация ворсин хориона	-0,284	Слабая	0,169
Транстретин – гиповаскуляризация ворсин хориона	-0,284	Слабая	0,169
Транстретин – железистые крипты с признаками обратного развития	-0,284	Слабая	0,169
Транстретин – отек стромы ворсин хориона	0,292	Слабая	0,156
Транстретин – некробиоз ворсин хориона	-0,043	Очень слабая	0,839
Транстретин – экссудативное серозное воспаление	-0,176	Слабая	0,400

В Таблице 55 представлены результаты корреляционного анализа между концентрацией RET4 и изучаемыми морфологическими признаками у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями.

Все выявленные корреляционные связи между RET4 и морфологическими признаками, представленные в Таблице 55, оценены с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

Таблица 55 – Результаты корреляционного анализа между концентрацией ретинол-связывающего белка 4 и изучаемыми морфологическими признаками в группе с ожирением и ранними репродуктивными потерями

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_s$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Ретинол-связывающий белок 4 – аваскуляризация ворсин хориона	-0,267	Слабая	0,197
Ретинол-связывающий белок 4 – гиповаскуляризация ворсин хориона	0,316	Слабая	0,123
Ретинол-связывающий белок 4 – железистые крипты с признаками обратного развития	0,136	Слабая	0,515
Ретинол-связывающий белок 4 – отек стромы ворсин хориона	-0,062	Очень слабая	0,770
Ретинол-связывающий белок 4 – некробиоз ворсин хориона	-0,123	Очень слабая	0,557
Ретинол-связывающий белок 4 – лимфоцитарная инфильтрация	-0,163	Слабая	0,437
Ретинол-связывающий белок 4 – фибриноид	-0,112	Очень слабая	0,593
Ретинол-связывающий белок 4 – кровоизлияние в интервиллезное пространство	-0,215	Слабая	0,302

В Таблице 56 представлены результаты корреляционного анализа между концентрацией RET4 и изучаемыми морфологическими признаками у исследуемых с нормальным ИМТ и ранними репродуктивными потерями.

Таблица 56 – Результаты корреляционного анализа между концентрацией ретинол-связывающего белка 4 и изучаемыми морфологическими признаками в группе с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_s$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Ретинол-связывающий белок 4 – аваскуляризация ворсин хориона	-0,313	Слабая	0,127
Ретинол-связывающий белок 4 – гиповаскуляризация ворсин хориона	-0,313	Слабая	0,127
Ретинол-связывающий белок 4 – железистые крипты с признаками обратного развития	-0,313	Слабая	0,127
Ретинол-связывающий белок 4 – отек стромы ворсин хориона	-0,119	Очень слабая	0,572
Ретинол-связывающий белок 4 – некробиоз ворсин хориона	-0,412	Умеренная	0,041*
Ретинол-связывающий белок 4 – экссудативное серозное воспаление ворсин хориона	0,091	Очень слабая	0,664

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Как продемонстрировано в Таблице 56, была установлена статистически значимая обратная связь между RET4 и некробиозом ворсин хориона ( $r_s = -0,412$ ;  $p = 0,041$ ). Выявленная связь имела умеренную тесноту по шкале

Чеддока. Обратная связь говорит о том, что с увеличением концентрации RET4 отмечается тенденция к снижению некробиоза ворсин хориона. Остальные выявленные корреляционные связи, оцененные с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

### Резюме

Достоверными отличиями женщин с ранними репродуктивными потерями и ожирением явились: АЛТ  $\geq 16,7$  Ед/л ( $p = 0,002$ ); АСТ  $\geq 18,7$  Ед/л ( $p = 0,001$ ); общий белок  $\leq 72,0$  г/л ( $p = 0,001$ ); глюкоза  $\geq 5,3$  ммоль/л ( $p = 0,001$ ); IC1  $\geq 3178,5$  а.е.м. ( $p = 0,001$ ); ТТНУ  $\geq 541,8$  а.е.м. ( $p = 0,001$ ); RET4  $\geq 1849,4$  а.е.м. ( $p = 0,001$ ); носительство генотипа CC по *VEGF-A* полиморфизм C2578A ( $p = 0,045$ ) и генотипа AA по *TNF- $\alpha$*  полиморфизм G4682A ( $p = 0,009$ ); аваскуляризация ( $p = 0,005$ ) и гиповаскуляризация ( $p < 0,001$ ) ворсин хориона; дистрофия клеток децидуальной ткани ( $p < 0,001$ ); кровоизлияние в интервиллезное пространство ( $p = 0,004$ ); железистые крипты с признаками обратного развития ( $p = 0,049$ ); отек стромы ворсин хориона ( $p < 0,001$ ); некробиоз ворсин хориона ( $p = 0,025$ ); лимфоцитарная инфильтрация ( $p < 0,001$ ); наличие фибриноида ( $p < 0,001$ ); связь генотипа CC по *VEGF-A* полиморфизм C2578A с аваскуляризацией ворсин хориона ( $p = 0,028$ ).

Достоверными отличиями женщин с ранними репродуктивными потерями и нормальной массой тела явились: АЛТ  $\geq 18,0$  Ед/л ( $p = 0,001$ ); АСТ  $\geq 20,0$  Ед/л ( $p = 0,001$ ); общий белок  $\leq 71,0$  г/л ( $p = 0,001$ ); глюкоза  $\geq 5,1$  ммоль/л ( $p = 0,002$ ); IC1  $\geq 2646,6$  а.е.м. ( $p = 0,001$ ); ТТНУ  $\geq 431,9$  а.е.м. ( $p = 0,001$ ); RET4  $\geq 1455,9$  а.е.м. ( $p = 0,012$ ); экссудативное серозное воспаление ворсин хориона ( $p = 0,022$ ); связи между увеличением концентрации IC1 и снижением отека стромы ворсин хориона ( $p = 0,021$ ), а также между увеличением концентрации RET4 и снижением некробиоза ворсин хориона ( $p = 0,041$ ).

Достоверными отличиями женщин с прогрессирующими беременностями и ожирением явились: АЛТ  $\leq 11,4$  Ед/л ( $p = 0,002$ ); АСТ  $\leq 14,0$  Ед/л ( $p = 0,001$ ); общий белок  $\geq 74,7$  г/л ( $p = 0,001$ ); глюкоза  $\leq 4,9$  ммоль/л ( $p = 0,001$ ); IC1  $\leq 1950,1$  а.е.м. ( $p = 0,001$ ); ТТНУ  $\leq 389,7$  а.е.м. ( $p = 0,001$ ); RET4  $\leq 1238,3$  а.е.м. ( $p = 0,001$ ).

Достоверными отличиями женщин с прогрессирующими беременностями и

нормальной массой тела явились: АЛТ  $\leq 11,3$  Ед/л ( $p = 0,001$ ); АСТ  $\leq 13,2$  Ед/л ( $p = 0,001$ ); общий белок  $\geq 76,0$  г/л ( $p = 0,001$ ); глюкоза  $\leq 5,0$  ммоль/л ( $p = 0,002$ ); IC1  $\leq 1443,5$  а.е.м. ( $p = 0,001$ ); ТТНУ  $\leq 237,7$  а.е.м. ( $p = 0,001$ ); RET4  $\leq 1265,4$  а.е.м. ( $p = 0,012$ ).

## ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ ПРИ ОЖИРЕНИИ

### 5.1 Факторы риска ранних репродуктивных потерь при ожирении

Для определения значимых факторов риска и разработки модели прогноза риска ранних репродуктивных потерь при ожирении были проанализированы выявленные клинико-anamnestические и лабораторные показатели, у пациенток с потерями беременностей в I-м триместре при ожирении (n=42) и у женщин с ожирением и прогрессирующими беременностями (n=42) по методу рандомизации.

С помощью критерия Шапиро–Уилка ( $n < 50$ ) была установлена нормальность распределения изучаемого показателя – возраст партнеров. Применялся метод параметрической статистики. Для выявления достоверности различий между двумя группами использовали t-критерий Стьюдента (Таблица 57).

Таблица 57 – Анализ возраста партнеров

Группа	Возраст партнеров, лет		p
	M±SD	95% ДИ	
Пациентки с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)	39,1±7,8	36,7-41,5	0,022*
Пациентки с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=42)	35,6±5,9	33,8-37,4	
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).			

В Таблице 57 показано, что партнеры пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями были старше, чем в группе с прогрессирующими беременностями и ожирением. При сравнении показателей с помощью t-критерия Стьюдента были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,022$ ).

Распределение САД, АЛТ, АСТ, общего белка, глюкозы, IC1, ТТНУ, RET4 отличное от нормального. Использовался метод непараметрической статистики.

Для выявления достоверности различий между параметрами двух групп использовали критерий Манна–Уитни (Таблица 58).

Таблица 58 – Анализ клинических и лабораторных показателей

Факторы	Группа				p
	Пациентки с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)		Пациентки с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=42)		
	Me [IQR]	min-max	Me [IQR]	min-max	
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	121,0 [120,0-125,0]	110,0-140,0	117,0 [110,0-120,0]	97,0-138,0	<0,001*
АЛТ, Ед/л	16,7 [11,7-23,1]	4,0-88,0	11,2 [10,0-15,0]	4,8-90,0	0,004*
АСТ, Ед/л	18,7 [14,8-26,0]	5,0-42,0	14,0 [11,0-17,0]	5,0-47,0	<0,001*
Общий белок, г/л	72,0 [68,0-75,0]	51,0-80,0	74,4 [71,0-79,6]	57,0-88,0	0,005*
Глюкоза, ммоль/л	5,3 [5,0-5,6]	4,4-16,3	4,9 [4,0-5,1]	4,0-6,4	<0,001*
Ингибитор плазменной протеазы С1	3178,5 [2601,0-3678,6]	1599,3-3936,9	2090,9 [1879,2-2876,4]	700,3-3046,5	<0,001*
Транстиретин	541,8 [439,7-610,8]	291,7-713,0	389,4 [364,6-443,2]	198,0-678,8	<0,001*
Ретинол-связывающий белок 4	1849,4 [1170,6-2065,9]	699,7-2508,3	1238,3 [1145,5-1358,7]	765,5-2065,9	0,001*
Примечание: * – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).					

Как видно из Таблицы 58, все перечисленные в ней факторы оказались статистически значимы между исследуемыми группами (p < 0,05).

С помощью ROC-анализа были построены кривые для оценки диагностической эффективности показателей АЛТ, АСТ, общего белка и глюкозы (Рисунок 7).

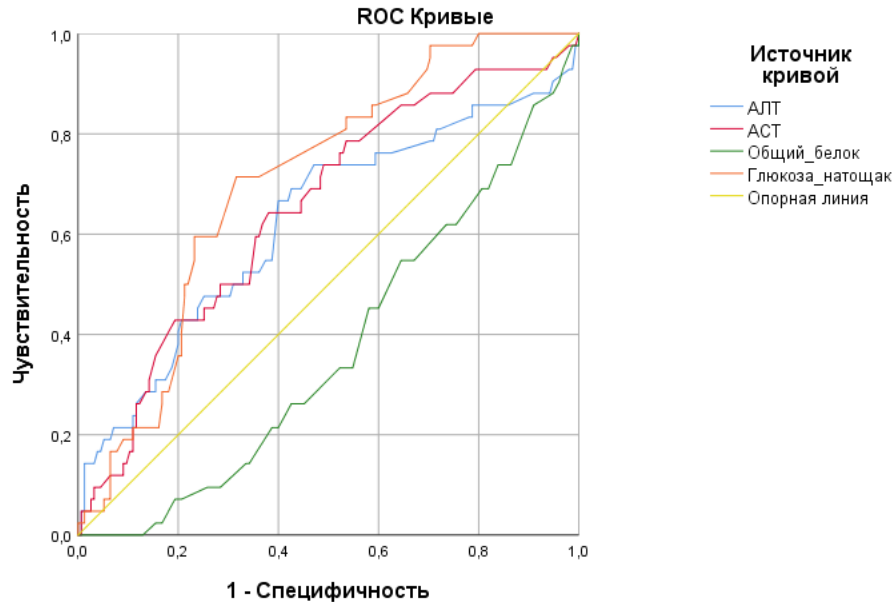


Рисунок 7 – ROC-кривая оценки диагностической эффективности показателей биохимического анализа крови

Площадь под ROC-кривой, характеризующая определение АЛТ составила  $0,625 \pm 0,053$  (95% ДИ: 0,5-0,7). Полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,013$ ). Пороговое значение АЛТ в точке cut-off равно 14,9 Ед/л. При уровне АЛТ равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск развития ранних репродуктивных потерь при ожирении (чувствительность – 66,7%, специфичность – 60,0%).

Площадь под ROC-кривой, характеризующая определение АСТ составила  $0,651 \pm 0,048$  (95% ДИ: 0,6-0,7). Полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,003$ ). Пороговое значение АСТ в точке cut-off равно 17,3 Ед/л. При уровне АСТ равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск потерь гестации при ожирении (чувствительность – 64,3%, специфичность – 61,79%).

Полученная ROC-кривая для общего белка характеризовалась значением AUC равным  $0,372 \pm 0,045$  (95% ДИ: 0,3-0,5). Полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,011$ ). Пороговое значение общего белка в точке cut-off равно 67,5 г/л. При уровне общего белка равном или превышающем данное значение выявлялся высокий риск потерь беременности на раннем сроке при ожирении. Чувствительность и специфичность метода составили 85,7% и 9,0%, соответственно.

Установлено, что площадь под ROC-кривой, характеризующая определение глюкозы, составила  $0,706 \pm 0,041$  с 95% ДИ: 0,6-0,8. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение глюкозы в точке cut-off равно 5,0 ммоль/л. При уровне глюкозы венозной крови равном или превышающем данное значение регистрировался высокий риск ранних репродуктивных потерь при ожирении. Чувствительность и специфичность метода составили 71,4% и 63,9%, соответственно.

С помощью ROC-анализа были построены кривые для оценки диагностической эффективности белков: IC1, RET4, TTHY (Рисунок 8).

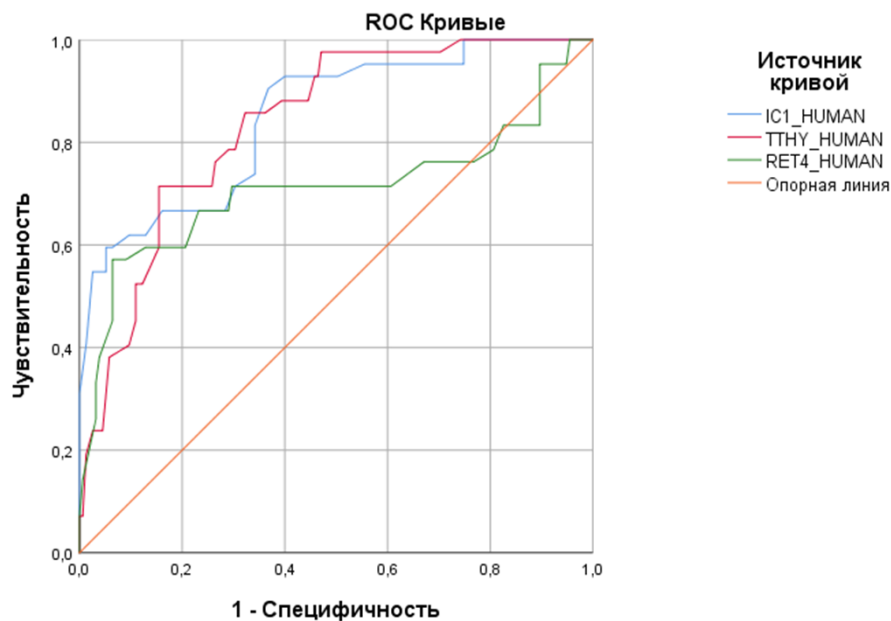


Рисунок 8 – ROC-кривая, характеризующая зависимость развития ранних репродуктивных потерь при ожирении от значений изучаемых белков

Площадь под ROC-кривой, характеризующая обнаружение белка IC1 при ожирении и ранних репродуктивных потерях составила  $0,848 \pm 0,034$  (95% ДИ: 0,8-0,9). Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение IC1 в точке cut-off равно 2546,95 а.е.м. При показателе равном или превышающем данное значение выявлялся высокий риск ранних репродуктивных потерь при ожирении. Чувствительность и специфичность метода составили 90,5% и 63,2%, соответственно.

Установлено, что площадь под ROC-кривой, характеризующая обнаружение белка ТТНУ при ожирении и ранних репродуктивных потерях составила  $0,836 \pm 0,031$  (95% ДИ: 0,8-0,9). Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение ТТНУ в точке cut-off равно 416,83 а.е.м. При показателе равном или превышающем данное значение регистрировался высокий риск потерь беременностей при ожирении. Чувствительность и специфичность метода составили 85,7% и 63,9%, соответственно.

Площадь под ROC-кривой, характеризующая обнаружение белка RET4 при ожирении и ранних репродуктивных потерях составила  $0,710 \pm 0,057$  (95% ДИ: 0,6-0,8). Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение RET4 в точке cut-off равно 1445,45 а.е.м. При показателе равном или превышающем данное значение выявлялся высокий риск репродуктивных потерь на ранних сроках при ожирении. Чувствительность и специфичность метода составили 66,7% и 76,8%, соответственно.

Анализ номинальных показателей между пациентками с ожирением и ранними репродуктивными потерями или прогрессирующими беременностями показан в Таблице 59.

Работа на вредном производстве и наличие хронического стресса в повседневной жизни встречались только у пациенток в группе с ожирением и репродуктивными потерями, в группе с прогрессирующими беременностями таковых пациенток не было (соответственно ОШ=1,2; 95% ДИ: 1,0-1,3 и ОШ=1,4; 95% ДИ: 1,2-1,7). Между сопоставляемыми признаками отмечались средняя и относительно сильная силы связи (соответственно  $V=0,277$  и  $V=0,408$ ).

Таблица 59 – Анализ анамнестических показателей

Факторы	Группа				p
	Пациентки с ожирением и ранними репродуктивными потерями (n=42)		Пациентки с ожирением и прогрессирующей беременностью (n=42)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Работа на вредном производстве	6	14,3	0	0	0,026*
Наличие хронического стресса в повседневной жизни	12	28,6	0	0	<0,001*
Курение до беременности	22	52,4	8	19,0	0,003*
COVID-19 в анамнезе	11	26,2	1	2,4	0,003*
Хронический гастрит	9	21,4	2	4,8	0,048*
Употребление кофе более 300,0 мг/сут	28	66,7	9	21,4	<0,001*

Примечание: \* – различия показателей между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В 4,7 раза пациентки с потерями гестации курили до беременности чаще, чем с прогрессирующими беременностями (ОШ=4,7; 95% ДИ: 1,8-12,5). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ( $V=0,348$ ). Встречаемость COVID-19 и хронического гастрита в анамнезе среди пациенток с потерями гестации при ожирении была в 14,6 и в 5,5 раза выше, чем в группе с прогрессирующими беременностями (соответственно ОШ=14,6; 95% ДИ: 1,8-118,8 и ОШ=5,5; 95% ДИ: 1,1-27,0). Между сопоставляемыми признаками отмечались средние силы связи (соответственно  $V=0,340$  и  $V=0,247$ ). Женщины с ранними репродуктивными потерями в 7,3 раза употребляли кофе более 300,0 мг/сут чаще, чем пациентки с прогрессирующими беременностями (ОШ=7,3; 95% ДИ: 2,8-19,5). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная сила связи ( $V=0,456$ ).

## 5.2 Математические модели прогнозирования ранних репродуктивных потерь при ожирении

Нами были разработаны две математические модели для прогнозирования ранних репродуктивных потерь при ожирении, представленные ниже.

Первая прогностическая модель для определения вероятности ранних репродуктивных потерь при ожирении в зависимости от клинико-анамнестических и лабораторных факторов методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается формулой (2):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -21,672 + 1,548 * X_{\text{ГЛЮ}} + 0,110 * X_{\text{САД}} + 1,304 * X_{\text{КУР}}, \quad (2)$$

где P – вероятность ранних репродуктивных потерь у пациенток с ожирением (%),  $X_{\text{ГЛЮ}}$  – значение глюкозы в венозной плазме натощак (ммоль/л),  $X_{\text{САД}}$  – значение САД (мм рт. ст.),  $X_{\text{КУР}}$  – наличие курения (0 – некурящие, 1 - курящие).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 58,2% дисперсии вероятности ранних репродуктивных потерь при ожирении определяются факторами, включенными в Модель (2).

Концентрация глюкозы в венозной плазме натощак, САД и курение имели прямую связь с вероятностью ранних репродуктивных потерь при ожирении.

Характеристики каждого из факторов представлены в Таблице 60.

Таблица 60 – Характеристики связи предикторов Модели (2) с вероятностью ранних репродуктивных потерь при ожирении

Предикторы	Относительный риск; 95% ДИ	p
Глюкоза	4,7; 1,9-11,9	0,001*
САД	1,1; 1,0-1,2	0,004*
Курение	3,7; 1,3-10,8	0,017*
Примечание: * – влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ ).		

Пороговое значение логистической функции  $P$  составило 50%. При значениях  $P > 50\%$  определялся высокий риск ранних репродуктивных потерь при ожирении. При значениях  $P < 50\%$  – низкий риск репродуктивных потерь на раннем сроке беременности при ожирении. Чувствительность и специфичность Модели (2) при данном пороговом значении составили 71,0% и 78,0%, соответственно.

При оценке зависимости вероятности ранних репродуктивных потерь при ожирении от значений логистической регрессионной функции  $P$  (2) была получена следующая ROC-кривая (Рисунок 9).

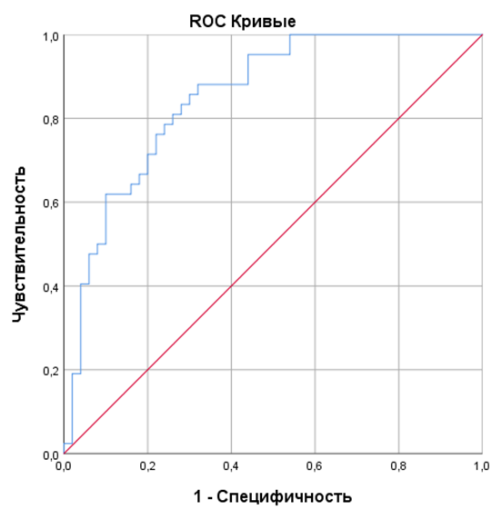


Рисунок 9 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ранних репродуктивных потерь при ожирении от значений логистической регрессионной функции  $P$  (2)

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC равным  $0,85 \pm 0,039$  (95% ДИ: 0,8-0,9). Модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение функции  $P$  (2) в точке cut-off составило 0,48. Значения функции, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу ранних репродуктивных потерь при ожирении. Чувствительность и специфичность метода составили 76,2% и 78,0%, соответственно.

Далее была разработана вторая прогностическая модель для определения вероятности ранних репродуктивных потерь при ожирении в зависимости от клинических и лабораторных факторов методом бинарной логистической

регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается формулой (3):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%,$$

$$z = -59,611 + 2,962 * X_{\text{ГЛЮ}} + 0,249 * X_{\text{САД}} + 0,003 * X_{\text{IC1}} + 0,016 * X_{\text{ТТНУ}} + 24,264 * X_{\text{TNF-}\alpha \text{ (AA)}}, \quad (3)$$

где P – вероятность ранних репродуктивных потерь у пациенток с ожирением (%),  $X_{\text{ГЛЮ}}$  – значение глюкозы в венозной плазме натощак (ммоль/л),  $X_{\text{САД}}$  – значение САД (мм рт. ст.),  $X_{\text{IC1}}$  – нормализованный коэффициент спектральной распространенности ингибитора плазменной протеазы С1,  $X_{\text{ТТНУ}}$  – нормализованный коэффициент спектральной распространенности транстретина,  $X_{\text{TNF-}\alpha \text{ (AA)}}$  – генотип AA фактора некроза опухоли  $\alpha$  в цельной крови (1 – наличие генотипа, 0 – отсутствие генотипа).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 85,0% дисперсии вероятности ранних репродуктивных потерь при ожирении определяются факторами, включенными в Модель (3).

Концентрация глюкозы в венозной крови натощак, САД, протеомные маркеры IC1 и ТТНУ и наличие генотипа AA по *TNF- $\alpha$*  в цельной крови имели прямую связь с вероятностью ранних репродуктивных потерь при ожирении.

Характеристики каждого из факторов представлены в Таблице 61.

Таблица 61 – Характеристики связи предикторов Модели (3) с вероятностью ранних репродуктивных потерь при ожирении

Предикторы	Относительный риск; 95% ДИ	p
Глюкоза	19,3; 2,1-178,9	0,009*
САД	1,3; 1,1-1,5	0,002*
IC1	1,0; 1,0-1,0	0,001*
ТТНУ	1,0; 1,0-1,0	0,007*
<i>TNF-<math>\alpha</math> (AA)</i>	1,0; 1,0-1,0	0,013*
Примечание: * – влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ ).		

Пороговое значение логистической функции P составило 50%. При значениях  $P > 50\%$  определялся высокий риск ранних репродуктивных потерь при ожирении.

При значениях  $P < 50\%$  – низкий риск ранних репродуктивных потерь при ожирении. Чувствительность и специфичность Модели (3) при данном пороговом значении составили 90,5% и 92,0%, соответственно.

При оценке зависимости вероятности ранних репродуктивных потерь при ожирении от значений логистической регрессионной функции  $P(3)$  была получена следующая ROC-кривая (Рисунок 10).

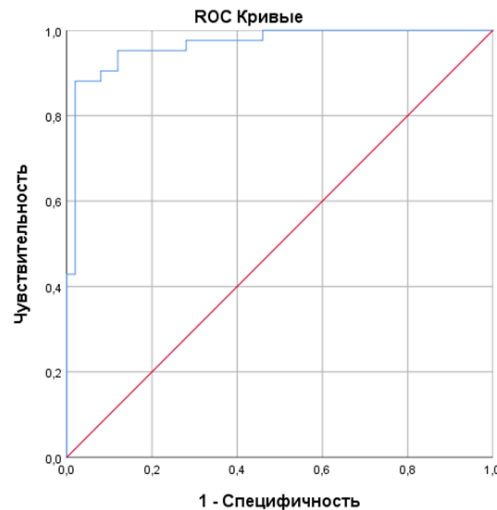


Рисунок 10 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ранних репродуктивных потерь при ожирении от значений логистической регрессионной функции  $P(3)$

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC равным  $0,996 \pm 0,018$  (95% ДИ: 0,9-1,0). Модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение функции  $P(3)$  в точке cut-off составило 0,4. Значения функции, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу ранних репродуктивных потерь при ожирении. Чувствительность и специфичность метода составили 95,2% и 88,0%, соответственно.

На основе полученных результатов был разработан алгоритм ведения пациенток с ожирением на этапе прегравидарной подготовки (Рисунок 11).

Внедрение предложенного алгоритма в клиническую практику позволит снизить риск развития ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением при планировании первой беременности.

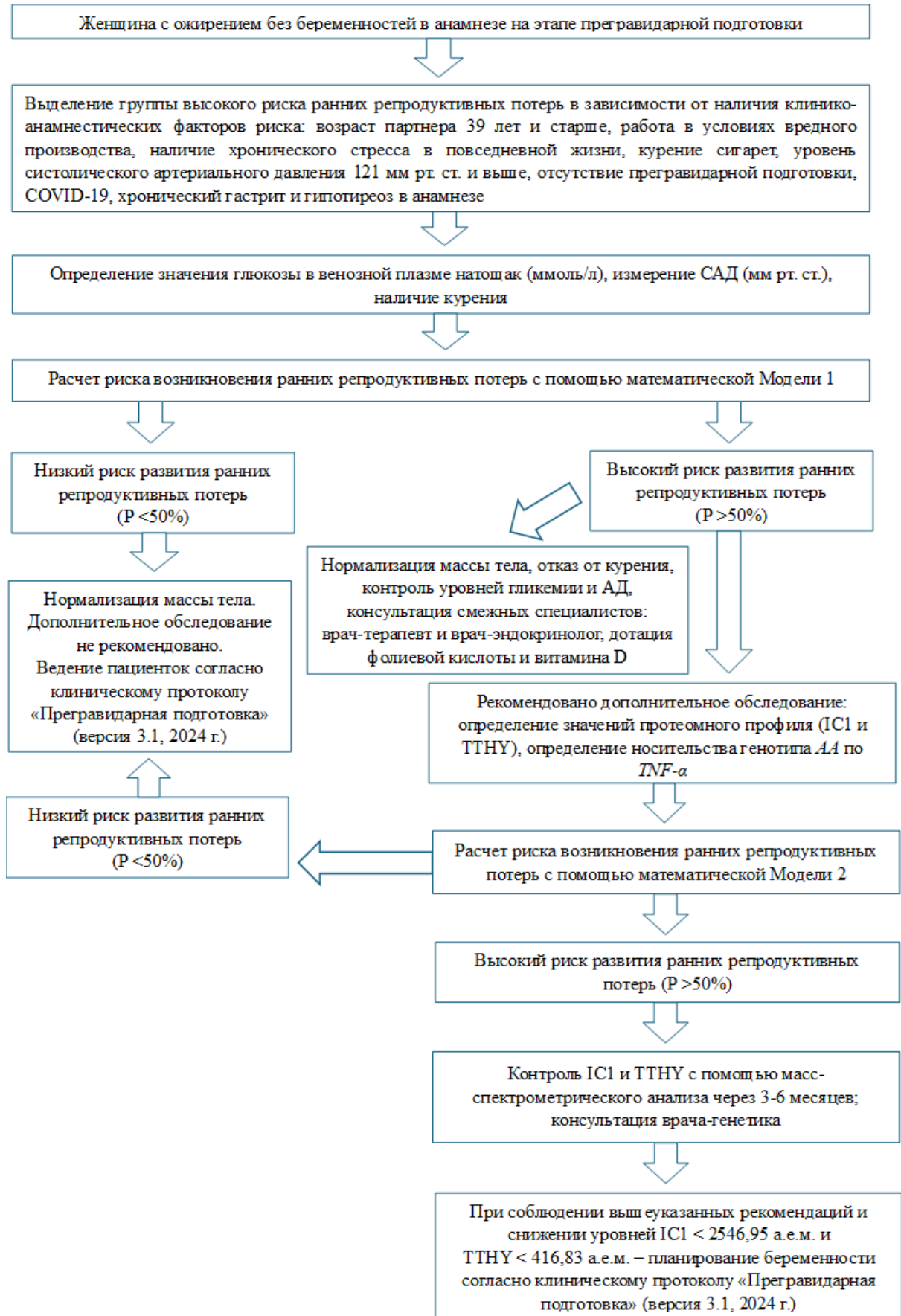


Рисунок 11 – Алгоритм тактики ведения пациенток с ожирением на этапе прегравидарной подготовки

## Резюме

Для выявления степени риска ранних репродуктивных потерь при ожирении были разработаны две математические модели прогноза: в первую Модель вошли такие предикторы, как глюкоза в венозной плазме крови натощак ( $p = 0,001$ ), САД ( $p = 0,004$ ), курение ( $p = 0,017$ ); во вторую Модель – уровень глюкозы в венозной плазме натощак ( $p = 0,009$ ), САД ( $p = 0,002$ ), IC1 ( $p = 0,001$ ), ТТНУ ( $p = 0,007$ ), генотип *AA* по *TNF- $\alpha$*  ( $p = 0,013$ ).

Разработанные прогностические модели позволяют рассчитать риск развития ранних репродуктивных потерь при ожирении на этапе прегравидарной подготовки, у женщин без беременностей в анамнезе. Чувствительность прогностической Модели 1 составила 76,2%, специфичность – 78,0%. Чувствительность прогностической Модели 2 составила 95,2%, специфичность – 88,0%.

## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Репродуктивные потери у женщин с ожирением являются серьезной медико-социальной проблемой не только в России, но и в мире. Вышеуказанной теме посвящены многочисленные исследования не только российских, но и зарубежных учёных.

По данным литературы в России от 15 до 25% беременностей самопроизвольно прерываются в I-м триместре [45]. Алешкина О.С. и Коновалов О.Е. (2023) показали, что доля СВ на ранних сроках беременности в Рязанской области увеличилась до 30,1% [3]. На долю НБ приходится от 10 до 20% ранних репродуктивных потерь [55]. Причем эти цифры неуклонно растут каждый год, и причины около 50% потерь беременности на раннем сроке остаются до сих пор неизученными [3, 55].

В Англии 2,8% всех зарегистрированных беременностей самопроизвольно прерываются в I-м триместре; в США этот показатель достигает 15%; в Великобритании – 20% (каждая 1 из 5 беременностей заканчивается СВ или НБ); в Германии, Франции и Скандинавии от 10 до 15% беременностей заканчиваются потерями на ранних сроках; в Китае и Индии частота СВ сопоставима с мировыми данными (10-20%) [55, 134, 165, 166]. Блушинова А.Н. и соавт. (2024) в исследовании, включающем 237 женщин, показали, что у 25,6% из них произошло самопроизвольное прерывание беременности на раннем сроке [49].

В связи с неуклонным ростом репродуктивных потерь, особенно в I-м триместре гестации, раннее выявление факторов риска, профилактика потерь беременности в I-м триместре является актуальной задачей на сегодняшний день.

Установлено, что поздний репродуктивный возраст женщин является одним из факторов риска СВ или НБ на ранних сроках беременности [7, 55]. Согласно данным исследований, репродуктивные потери чаще наблюдаются в возрасте старше 35 лет [7, 55, 134, 160, 180]. Однако некоторые ученые демонстрируют, что уже после 30 лет увеличивается риск развития потерь беременности [15, 158, 161].

В проведенном исследовании средний возраст обследованных женщин статистически не различался между группами ( $p = 0,156$ ). В нашем исследовании средний возраст пациенток с ранними репродуктивными потерями при ожирении составил  $33,6 \pm 7,4$  года, хотя большинство входили в возрастную группу старше 35 лет (47,6%). Следовательно, в развитии СВ или НБ в данном исследовании играли роль другие факторы риска.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что возраст партнеров имел статистически значимые различия между исследуемыми группами ( $p = 0,001$ ). Средний возраст партнеров женщин с ожирением и ранними репродуктивными потерями составил  $39,1 \pm 7,8$  года. Наши данные сопоставимы с мировыми. Известно, что возраст мужчины старше 40 лет является фактором риска репродуктивных потерь [9, 62, 99, 134, 142, 163, 180]. Таким образом, если возраст партнера составляет 39 лет и больше, то на этапе прегравидарной подготовки им должно быть рекомендовано исследование спермы с последующей консультацией врача-андролога.

Подавляющее большинство пациенток (120 из 197 женщин) были замужем. Пациентки с нормальной массой тела и зарегистрированным браком страдали потерями беременности на ранних сроках чаще, чем женщины с ожирением (86,8% против 66,7%), а также чаще, чем в группах с прогрессирующими беременностями ( $p=0,001$ ). В группе с ожирением и потерями гестации женщины в 3,6 раза состояли в зарегистрированном браке чаще, чем пациентки с ожирением и прогрессирующей беременностью (ОШ=3,6; 95% ДИ: 1,5-8,4). Скорее всего это могло быть связано с конфликтами в семье. Наши данные согласуются с данными Павлова Я.Н. и Саввиной Н.В. (2023). Их исследование показало, что фактором риска развития репродуктивных потерь является наличие зарегистрированного брака в связи с частыми конфликтами внутри семьи [45].

При изучении уровней образовательной подготовки выявлено, что среднее общее образование встречалось у женщин с ожирением и ранними репродуктивными потерями чаще, чем у пациенток с нормальной массой тела ( $p = 0,001$ ). Неполное высшее образование стало статистически значимым

фактором риска потерь беременности (ОШ=25,2; 95% ДИ: 3,2-201,8;  $p = 0,001$ ). При изучении показателей у пациенток среднего профессионального и высшего образования статистически значимых различий обнаружено не было (соответственно  $p = 0,148$  и  $p = 0,345$ ).

Данные зарубежных коллег контраверсионны. Sonu H.S. et al. (2024) продемонстрировали, что достоверным независимым фактором риска репродуктивных потерь в I-м триместре является наличие у женщины среднего общего или высшего образования [158]. А вот Comprans M.C. et al. (2025) не выявили статистически значимой разницы между уровнем образования и развитием СВ или НБ среди женщин Франции [92].

В нашем исследовании больше половины женщин работали (53,8% обследованных). Было выявлено, что в группе с ожирением и ранними репродуктивными потерями пациентки чаще работали, чем в группах с прогрессирующими беременностями (соответственно  $p_{1-3} = 0,024$  и  $p_{1-4} = 0,032$ ). Женщины с нормальной массой тела и потерями беременностей имели работу чаще, чем пациентки с прогрессирующей беременностью независимо от массы тела ( $p_{2-3} = 0,002$  и  $p_{2-4} = 0,002$ ). В группе с ожирением и ранними потерями беременности в 2,9 раза участницы исследования работали чаще, чем в группе с ожирением и прогрессирующей беременностью (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,3-6,9). А в группе с нормальным ИМТ и ранними репродуктивными потерями – в 4,1 раза, чем в группе с прогрессирующей беременностью и нормальной массой тела (ОШ=4,1; 95% ДИ: 1,8-9,4).

Наши данные сопоставимы с таковыми у многих авторов. Зубков Д.В. и соавт. (2024) выявили, что у работающих на тяжелых производствах, вероятность потери беременности в I-м триместре составляет около 35% [15]. Результаты Зубкова Д.В. и соавт. (2024) схожи с данными Sejbaek C.S. et al. (2025). Зарубежные ученые описали, что у беременных, подвергающихся на работе высокой эмоциональной нагрузке или работающих в условиях тяжелого физического труда, увеличивается риск развития СВ [154]. Kim C.V. et al. (2023) показали, что у работающих беременных на производстве и в сфере здравоохранения риск потери гестации на

раннем сроке был выше, чем у беременных с работой в финансовой и страховой сферах [162]. В исследовании, проведенном в США, ученые сравнили риски СВ у работающих женщин на должностях медицинских сестер и пожарных. Jung A.M. et al. (2021) показали, что у пожарных риск развития ранних репродуктивных потерь был в 2,3 раза выше, чем у медицинских сестер. Причем у 19% беременных, работающих на должности пожарных, ИМТ составлял  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Данный род профессии можно отнести к опасным, так как существует воздействие токсичных веществ [144].

В нашем исследовании мы оценивали влияние работы в условиях вредного производства на риск ранних репродуктивных потерь. Всего 8,1% беременных подвергались воздействию вредных производственных факторов. Среди пациенток с ранними репродуктивными потерями доля работающих в условиях вредного производства составила 14,7%. Данный показатель оказался статистически значимым среди исследуемых групп ( $p < 0,05$ ). Вероятность развития СВ или НБ у пациенток с ожирением, подвергшихся на работе вредным факторам, в 8,2 раз выше (ОШ=8,2; 95% ДИ: 0,9-70,8), а с нормальной массой тела – в 9,1 (ОШ=9,1; 95% ДИ: 1,1-75,3).

Полученные нами результаты схожи с данными отечественных исследователей. Ряд исследований показал, что влияние тяжелых металлов (кадмий, свинец, ртуть, мышьяк), парабенов, пестицидов, промышленных химикатов и ароматических углеводородов (бензол и его производные, фенол, нафталин) может негативно влиять не только на исходы беременностей, но и на нарушение работы репродуктивной системы в целом [12, 16, 53, 56, 91]. Следовательно, женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность нужно рекомендовать смену вида деятельности или минимизировать воздействие вредных факторов на организм.

Schlier K.C. et al. (2022) при исследовании влияния постоянного стресса на беременных в I-м триместре выявили, что он может являться фактором риска ранних репродуктивных потерь. Авторы продемонстрировали, что ежедневный стресс может не только влиять на потерю первой беременности, но и приводить к

привычному невынашиванию [153]. Jensen K.H. et al. (2021) описали, что домашняя программа медитации в сочетании с групповыми занятиями каждый день на протяжении 7-и недель снижает воспринимаемый уровень стресса, что в свою очередь приводит к хорошему прогнозу исходов беременности [132]. В проведенном нами исследовании наличие хронического стресса в повседневной жизни среди обследованных женщин было статистически значимо между группами ( $p = 0,001$ ). При развитии СВ или НБ у женщин с ожирением частота стресса в 19,6 раза выше по сравнению с пациентками, имеющими прогрессирующую беременность (ОШ=19,6; 95% ДИ: 2,4-158,5). При оценке частоты встречаемости стресса в группах с нормальной массой тела установлено, что более чем в 20 раз чаще были подвержены стрессу женщины с потерями беременностей (ОШ=20,1; 95% ДИ: 2,6-159,1). В нашем исследовании уровень стресса у беременных измерялся по шкале воспринимаемого стресса. Таким образом, если по данной шкале сумма баллов составляет 27 и выше, то таким пациенткам должна быть рекомендована консультация психолога с дальнейшим назначением терапии: дыхательные упражнения, медитация, йога для беременных, физическая активность.

Как известно, с помощью физических упражнений можно снизить многие осложнения, связанные с течением беременности, особенно при ожирении. Интересен тот факт, что не так много женщин уделяют должное внимание физической активности на этапе прегравидарной подготовки: Индия – 35,2%; Кампинас и Бразилия – 29%; Коломбо и Шри-Ланка – 13,6%; Пакистан – 20%; Сербия – 27,2%; Северная Эфиопия – 37,9% [105, 106, 125]. Beuene M.M. et al. (2022) показали, что лишь 32,9% среди 410 участниц исследования соблюдали физическую активность как до, так и после наступления беременности, что положительно повлияло на исходы гестации [105]. В ходе диссертационного исследования было выявлено, что беременные с ожирением и потерей беременности в 5,1 раза занимались спортом чаще, чем женщины с прогрессирующей беременностью (ОШ=5,1; 95% ДИ: 1,9-13,8). У пациенток с нормальной массой тела в группе с НБ или СВ физическая активность была

статистически значимо выше, чем в группе с ожирением и прогрессирующей беременностью ( $p_{2-3} = 0,002$ ). Беременные с нормальной массой тела и прогрессирующей беременностью чаще занимались физической активностью, чем пациентки с ожирением ( $p_{3-4} = 0,001$ ). Из этого следует, что пациентки с ранней репродуктивной потерей занимались чрезмерными физическими нагрузками по сравнению с женщинами, у которых беременность развивалась нормально. На этапе прегравидарной подготовки пациенткам с ожирением нужно рекомендовать снижать массу тела до нормальных цифр посредством физических упражнений и правильного питания, а также на протяжении всей беременности следует придерживаться активному образу жизни (применение легкой и умеренной физической нагрузки).

При анализе анамнестических данных среди обследуемых изучался не только сам факт курения до и во время беременности, но интерес также вызывало распределение курения в зависимости от категории: никогда не курила, активное курение (сигареты, электронные сигареты, вейпы) и пассивное вдыхание табачного дыма. К пассивному курению относили женщин, у которых курит партнер. В нашем исследовании оказалось, что статистически значимым оказалось курение до беременности ( $p = 0,001$ ). Курящих пациенток до беременности было больше в группе с ожирением и репродуктивными потерями, чем в группе с нормальной массой тела и невынашиванием (47,6% против 37,7%). Доля никогда не курящих беременных с прогрессирующей беременностью и ожирением составила 82,0%, а с нормальной массой тела – 86,5%. Влияние курения до беременности на развитие потерь гестации в 4,4 раза чаще встречалось у женщин с ожирением (ОШ=4,4; 95% ДИ: 1,8-11,0) и в 3,7 раза – с нормальной массой тела (ОШ=3,7; 95% ДИ: 1,5-9,0). Среди категорий курения статистически значимым явились сигареты ( $p = 0,001$ ). Курение электронных сигарет, вейпов, а также пассивное вдыхание табачного дыма оказались статистически незначимы среди обследованных беременных (соответственно  $p = 0,852$ ,  $p = 0,605$  и  $p = 0,160$ ). В 13,3 раза чаще репродуктивные потери возникали у женщин с ожирением, курящих сигареты (ОШ=13,3; 95% ДИ: 2,8-62,8) и в 26,2 раза – с нормальной массой тела (ОШ=26,2; 95% ДИ: 3,4-205,6).

Наши данные согласуются с результатами многих исследований. Зубков Д.В. и соавт. (2024) показали, что из 88 женщин, отобранных для участия в их исследовании, у каждой пятой курящей встречались репродуктивные потери в I-м триместре беременных [15]. Ряд многочисленных зарубежных исследований демонстрируют, что курение негативно влияет на вынашивание беременности, и что у курящих риск развития СВ или НБ увеличивается по сравнению с никогда не курившими [72, 87, 156, 180, 183]. Wang Q. et. al. (2023) выявили связь между курящими до наступления беременности женщинами с ожирением и развитием СВ. Никотин является компонентом табачного дыма, в основном вызывающим привыкание, а также – сосудосуживающим веществом, снижающим маточный и плацентарный кровотоки. Оксид углерода, также входящий в состав табачного дыма, связывается с гемоглобином и снижает поступление кислорода к эмбриону, оказывая тем самым негативное влияние на его развитие. Курение до и во время беременности вызывает дефицит кислорода и питательных веществ, что приводит к НБ. Также авторы продемонстрировали, что риск СВ или НБ еще больше возрастает при курении во время беременности, предполагая, что это оказывает отрицательное воздействие на течение беременности и увеличивает вероятность неблагоприятных исходов [87]. А в проведенном нами исследовании курение во время гестации оказалось статистически незначимым ввиду того, что больше половины пациенток из групп с ранними репродуктивными потерями бросили курить ( $p = 0,139$ ). Al-Alami Z. et al. (2024) и Wells A.C. et al. (2023) подтвердили, что курение во время беременности в любой форме приводит не только к потерям беременности на ранних сроках, но и к преждевременным родам, низкому весу при рождении, мертворождению, синдрому внезапной детской смерти [180, 183]. Таким образом, на этапе прегравидарной подготовки следует рекомендовать полный отказ от курения в любой форме и избегание пассивного курения.

При анкетировании участниц исследования выяснилось, что они не злоупотребляли алкоголем до и во время беременности, поэтому данный критерий не исследовался. Однако обзор литературы показывает, что есть данные об отрицательном влиянии чрезмерного употребления алкоголя на успешное развитие

и завершение беременности. Алкоголизм является одной из главных проблем современного общества не только среди мужчин, но и среди женщин. Употребление его беременными даже в незначительных количествах оказывает токсическое воздействие на все органы, нарушает водно-электролитный баланс и обменные процессы. Доказано, что этанол оказывает выраженное токсическое действие на систему крови, угнетая образование клеток крови в костном мозге и вызывая нарушение со стороны всех ростков кроветворения, вследствие чего развивается анемия. Установлено, что при алкогольной интоксикации возникает дисбаланс микро- и макроэлементов, которые необходимы для успешного развития беременности [32, 33]. Однако в исследовании Sonu H.S. (2024) получены данные о том, что употребление алкоголя никак не влияет на развитие СВ [158].

Проведенный анализ показал, что антропометрические показатели (масса тела, ИМТ, ОТ) женщин в группе с ожирением ожидаемо были выше по сравнению с нормальной массой тела ( $p = 0,001$ ). Среднее значение ИМТ в группе у женщин с ожирением и ранними репродуктивными потерями – 31,2 кг/м<sup>2</sup>, масса тела – 84,0 кг, ОТ – 84,5 см. Некоторые исследования направлены на изучение связи ожирения и исходов беременности на ранних сроках [15, 131, 158, 160, 169, 182]. Увеличение массы тела до беременности приводит к усилению окислительного стресса и развитию системного воспаления, вследствие чего снижается рецептивность эндометрия, приводящая к неблагоприятным исходам беременности [131]. Результаты Podilyakina Y. et al. (2025), Sonu H.S. et al. (2024) и Syböck K. et al. (2023) схожи с полученными нами данными, что женщин с ожирением стоит относить к группе высокого риска по возникновению СВ или НБ [158, 160, 169]. Eapen A. et al. (2021) сообщают, что ожирение ведет к привычному невынашиванию беременности [131]. А Зубков Д.В. и соавт. (2024) показали, что наличие даже избыточной массы тела отрицательно влияет на течение беременности на ранних сроках [15]. Verfürden M.L. et al. (2025) продемонстрировали, что снижение массы тела на 10-25% связано с увеличением вероятности наступления беременности, а также её благоприятных исходов [182].

Morales-Berstein F. et al. (2026) показали, что уровни САД и ДАД не влияли на исход беременности в I-м триместре [80]. Результаты коллег из Великобритании контраверсионны с нашими. Согласно нашему статистическому анализу, уровень САД в группе пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями был статистически значимо выше по сравнению с остальными группами ( $p = 0,001$ ). Sonu H.S. (2024) продемонстрировали, что женщины с потерями беременности на раннем сроке страдали гипертонической болезнью [158].

В ходе исследования гинекологического анамнеза выяснилось, что у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями менархе наступало раньше по сравнению с женщинами с нормальной массой тела ( $p = 0,024$ ). Однако спорны результаты Беженарь В.Ф. и соавт. (2021). Авторы показали, что возраст менархе при ожирении и ранних репродуктивных потерях был статистически значимо выше, чем у женщин с нормальным ИМТ [65]. В нашем исследовании регулярность и продолжительность менструального цикла статистически не различались между группами (соответственно  $p = 0,335$  и  $p = 0,075$ ). Контраверсионны результаты Xiping L. et al. (2022). Зарубежные коллеги продемонстрировали, что у женщин с ожирением и нерегулярным менструальным циклом риск НБ или СВ на ранних сроках беременности увеличивался, по сравнению с пациентками с нормальным ИМТ и регулярным менструальным циклом [133].

Средний возраст коитархе среди обследованных беременных составил 18 полных лет. Изучаемый показатель оказался статистически незначимым ( $p = 0,605$ ).

Прегавидарная подготовка является важным этапом на пути не только к успешному зачатию, но и к благоприятным течению и исходам беременности, особенно у женщин с ожирением. Важно помнить, что прегавидарная подготовка является ключевым этапом перед каждой беременностью, уменьшающая риски неблагоприятных исходов на ранних сроках. Ряд исследований демонстрируют не только важность подготовки к гестации, а также консультирование врачом-акушером-гинекологом пациенток репродуктивного возраста по этому поводу [2, 4, 47, 78, 146]. Известно, что на этапе прекоцепции и на протяжении I-о триместра

беременности витамины В6, В9, В12 необходимы для синтеза нуклеотидов и ДНК, а их дефицит приводит к нарушению деления, размножения и дифференциации клеток, негативно влияет на гаметогенез, оплодотворение и развитие эмбриона до и после имплантации [146]. Петрушина А.Д. и соавт. (2024) и Schenkelaars N. et al. (2024) подтверждают данные о важности прегравидарной подготовки [2, 146]. Калинина К.Э. и соавт. (2023) показали, что только половина женщин, вошедших в их исследование, проходили прегравидарную подготовку [28]. Лишь 5% супружеских пар осознанно планируют беременность [67]. Наше диссертационное исследование выявило, что меньше половины женщин готовились к беременности (65 пациенток из 197). Всего 4 пациентки с ранними репродуктивными потерями проходили прегравидарную подготовку по сравнению с женщинами с прогрессирующими беременностями (4,2% против 59,8%).

При изучении гинекологических заболеваний среди беременных статистический анализ нашего исследования показал, что перенесенные ИППП чаще выявляли у пациенток с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями (17,0% против 2,0%,  $p = 0,034$ ). Установлено, что инфекции препятствуют инвазии трофобласта, нарушают рецептивность эндометрия, приводя к СВ или НБ. Леминг В.Г. и соавт. (2023) показали, что у большинства женщин с ИППП беременность прерывалась на раннем сроке гестации, а у пациенток с микст-инфекцией – в 100% случаев была зарегистрирована угроза прерывания беременности [31]. Гинекологические операции в анамнезе в нашей работе были статистически незначимы ( $p = 0,095$ ). Однако некоторые исследования показывают связь между внутриматочными манипуляциями и ранними репродуктивными потерями, особенно у женщин с привычным невынашиванием беременности [29, 121]. В большинстве случаев у женщин репродуктивного возраста с привычным невынашиванием беременности нерецептивный эндометрий является следствием внутриматочных манипуляций, что сопровождается нарушением его циклической трансформации, неправильным образованием пиноподий и нарушением кровоснабжения, приводящих к фиброзу эндометрия [17].

В процессе анализа экстрагенитальных заболеваний среди женщин в

исследуемых группах были выявлены статистически значимые различия. Наличие хронического гастрита в 6,6 раза чаще регистрировалось при ранних репродуктивных потерях у пациенток с ожирением (ОШ=6,6; 95% ДИ: 1,3-32,3) и в 4,7 раза чаще в группе с нормальной массой тела (ОШ=4,7; 95% ДИ: 1,5-15,5). Анализ литературы показал, что не существует данных, подтверждающих наши результаты о влиянии хронического гастрита на ранние потери беременности. Однако Юпатов Е.Ю. и соавт. (2022) продемонстрировали, что заболевания желудочно-кишечного тракта (в частности гастрит) приводят к развитию чрезмерной рвоты беременных [69].

По данным зарубежной литературы заболевания щитовидной железы стоят на втором месте по распространенности среди эндокринных нарушений во время беременности, являясь одной из причин потери гестации на ранних сроках [145]. В нашем исследовании гипотиреоз оказался статистически значимым в группе с ожирением и потерями гестации по сравнению с пациентками с ожирением и прогрессирующей беременностью ( $p = 0,035$ ). Женщины с прогрессирующей беременностью и ожирением в 6,5 раза меньше страдали гипотиреозом, чем пациентки с потерями беременностей при ожирении (ОШ=6,5; 95% ДИ: 1,7-24,8). Результаты нашего исследования сопоставимы с данными Sonu H.S. et al. (2024). Коллеги из Индии подтвердили, что заболевания щитовидной железы являются фактором риска ранних репродуктивных потерь [158].

В ходе нашего исследования заболеваемость COVID-19 в анамнезе оказалась статистически значимой ( $p = 0,001$ ), а во время беременности – нет ( $p = 0,320$ ). Пациентки с потерями беременностей в 8,5 раза чаще болели данной инфекцией в анамнезе, чем с прогрессирующей беременностью в группе с ожирением (ОШ=8,5; 95% ДИ: 1,8-41,1). На сегодняшний день остается актуальным изучение влияния последствий пандемии на исходы беременности. Существует ряд исследований, не выявляющих негативного влияния COVID-19 на течение гестации, но показывающих, что вышеуказанная инфекция нарушает менструальный цикл, включая изменение длины цикла, продолжительности и интенсивности менструаций, а также снижает овариальный резерв [13, 14, 159, 173]. Однако

Бантьева М.Н. и соавт. (2023) выявили связь между COVID-19 и репродуктивными потерями. Авторы продемонстрировали, что новая коронавирусная инфекция протекает тяжелее у женщин с ожирением [8]. Несмотря на то, что 5 мая 2023 года ВОЗ объявила об окончании пандемии COVID-19, исследования на эту тему до сих пор остаются актуальными, особенно у женщин с ожирением и ранними репродуктивными потерями.

У всех обследованных пациенток изучались особенности течения I-о триместра беременности. Статистически значимыми особенностями являлись: рвота беременных и наличие железодефицитной анемии (соответственно  $p = 0,001$  и  $p = 0,001$ ). Пациентки с нормальным ИМТ и потерями беременностей на раннем сроке в 8,1 раза страдали рвотой во время гестации чаще, чем женщины с нормальной массой тела и прогрессирующими беременностями (ОШ=8,1; 95% ДИ: 1,7-38,1).

Согласно данным ВОЗ, анемии подвержено 30% женщин репродуктивного возраста и 37% беременных во всем мире [20]. В 2022 году Федеральная служба государственной статистики России получила схожие результаты заболеваемости железодефицитной анемией беременных – 34,6%, не имеющей тенденции к снижению за последнее десятилетие [25]. В нашем исследовании выявлено, что железодефицитной анемией чаще страдали женщины с прогрессирующей беременностью (с ожирением – 38,0%; с нормальной массой тела – 50,0%) по сравнению с пациентками с НБ или СВ (с ожирением – 14,3%; с нормальной массой тела – 24,5%). Sonu H.S. и соавт. (2024) показали, что наличие железодефицитной анемии тяжелой степени приводит к ранним репродуктивным потерям [158]. В нашей работе не было выявлено пациенток с железодефицитной анемией тяжелой степени. У обследованных участниц с прогрессирующими беременностями чаще диагностировалась железодефицитная анемия легкой степени (с ожирением – 32,0%; с нормальным ИМТ – 42,3%) по сравнению с женщинами с ранними репродуктивными потерями (с ожирением – 7,1%; с нормальной массой тела – 20,8%). Результаты нашего исследования противоречивы с данными Díaz-López A. et al. (2021) и Kadhim E.J. (2023). Авторы показали, что у беременных с избыточной

массой тела или ожирением распространенность железодефицитной анемии была статистически выше по сравнению с пациентками с нормальным ИМТ [113, 124].

Согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» МЗ РФ (2023), употребление кофе более 300 мг/сут (более 1,5 чашек эспрессо по 200 мл или более 2-х чашек капучино/лате/американо по 250 мл, или более 3-х чашек растворимого кофе по 250 мл) негативно влияет на исходы беременностей на ранних сроках гестации [39]. В нашем исследовании чрезмерное употребление кофе в I-м триместре беременности оказалось статистически значимым фактором риска развития потерь на ранних сроках ( $p < 0,05$ ). Участницы исследования с репродуктивными потерями в 8 раз чаще пили несколько кружек кофе в день, чем с прогрессирующей беременностью в группах с ожирением (ОШ=8,0; 95% ДИ: 3,1-20,6) и в 7,2 раза чаще с нормальным ИМТ (ОШ=7,2; 95% ДИ: 2,8-18,2). Во время беременности метаболизм кофеина значительно снижается, что связано с уменьшением активности ферментов печени. Кофе, являясь психоактивным веществом, проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, в амниотическую жидкость и грудное молоко [171]. Зарубежные исследования, направленные на изучение влияния кофеина на исходы беременности показали, что даже незначительное употребление кофе связано с такими осложнениями гестации как СВ, мертворождение, низкая масса тела при рождении, острый лейкоз в детском возрасте, избыточная масса тела и ожирение в детстве, но при этом не влияет на преждевременные роды [122, 126]. Однако Yuan S. et al. (2021) не выявили значимой связи между употреблением кофе и потерями беременности на ранних сроках гестации [187].

При исследовании показателей гемоглобина и обмена железа у беременных в ходе исследования выявлено, что у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями уровень гемоглобина был выше, чем в остальных группах и составил 128,0 г/л ( $p = 0,001$ ), уровень сывороточного железа оказался статистически незначим ( $p = 0,938$ ), а уровень ферритина был выше, чем в изучаемых группах и составил 81,0 нг/мл ( $p = 0,001$ ). Kadhim E.J. (2023) продемонстрировал отсутствие связи между ИМТ, гемоглобином и ферритином у

беременных [124]. Díaz-López A. et al. (2021) выявили высокие концентрации гемоглобина у женщин с ранними репродуктивными потерями [113].

Отличительной лабораторной особенностью в группе с ожирением и ранними репродуктивными потерями был более высокий уровень гликемии по сравнению с другими группами ( $p = 0,001$ ). Среднее значение глюкозы в венозной плазме натощак составило 5,3 ммоль/л. Установлено, что из-за нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности растет число беременных с гипергликемией, что негативно влияет на течение и исходы гестации [36]. Прегестационный диабет диагностируется от 0,2 до 2,0% случаев, а у каждой 6-й беременной в мире диагностируют гипергликемию [61]. Шестакова М.В. и соавт. (2024) рекомендуют применение метформина до зачатия для улучшения показателей углеводного обмена у пациенток с предиабетом [36]. Результаты Wu H. et al. (2025) подтверждают, что гипогликемия ( $< 3,9$  ммоль/л) не ассоциирована с риском ранних репродуктивных потерь [152]. Таким образом, поддержание оптимального уровня гликемии на этапе прегравидарной подготовки и протяжении всей беременности, позволяет снизить риск неблагоприятных исходов гестации.

Анализируя результаты протеомного профиля, установлено, что женщины в группе с ожирением и ранними репродуктивными потерями имели отличительные серологические особенности. Статистически значимыми в этой группе оказались следующие белки: IC1, TTHY и RET4 (соответственно  $p = 0,001$ ,  $p = 0,001$  и  $p = 0,001$ ). Значения NSAF, при которых увеличивался риск ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением, являлись: для IC1  $\geq 2546,95$  а.е.м., для TTHY  $\geq 416,83$  а.е.м. и для RET4  $\geq 1445,45$  а.е.м.

Также нами был получен патент на изобретение «Способ прогнозирования ранних репродуктивных потерь при ожирении» (№ 2848883, дата регистрации 21.10.2025), в котором описывается улучшение прогноза ранних репродуктивных потерь при ожирении с помощью выявления в сыворотке крови IC1, TTHY и RET4. При значениях IC1  $\geq 2879,8$  а.е.м., TTHY  $\geq 454,0$  а.е.м. и RET4  $\geq 1542,2$  а.е.м. беременность на ранних сроках ассоциирована с неблагоприятными исходами [46].

Сывороточный ТТНУ высвобождается в основном из печени. Развитие воспаления или инфекции могут снижать выработку и высвобождение ТТНУ в печени, что приводит к снижению его уровня в сыворотке крови. Интересен тот факт, что во время нормальной беременности обнаруживается снижение концентрации ТТНУ. Исследование, проведенное на мышах, показывает, что повышение уровня ТТНУ в сыворотке крови во время беременности нарушает её нормальное течение [88]. Ряд исследований показал диагностически значимые концентрации ТТНУ в развитии ранних репродуктивных потерь с ожирением и без [63, 66]. Zhang B. et al. (2025) исследовали повышенную концентрацию RET4 в сыворотке крови на поздних сроках беременности. В ходе своего исследования авторы предположили связь между увеличенным уровнем RET4 и низкой массой тела при рождении [120].

Другие изучаемые нами белки такие как ANGT,  $\alpha$ -1-антихимотрипсин,  $\alpha$ -субъединица гемоглобина и легкая цепь иммуноглобулина к 3-11 оказались статистически незначимы (соответственно  $p = 0,589$ ,  $p = 0,070$ ,  $p = 0,385$  и  $p = 0,113$ ). Однако есть некоторые исследования о том, что ANGT является предиктором НБ [63, 66].

Исследуя наличие полиморфных вариантов генов с помощью молекулярно-генетического исследования, было установлено, что генотип *CC* по *VEGF-A* (*C2578A*, *rs699947*) в 2,5 раза чаще обнаруживался у женщин с ранними репродуктивными потерями независимо от ИМТ (ОШ=2,5; 95% ДИ: 1,3-5,0;  $p = 0,008$ ), в то время как генотип *AA* по *TNF- $\alpha$*  (*G4682A*, *rs18000629*) встречался у 7,1% пациенток с ожирением и потерями гестации на ранних сроках ( $p = 0,009$ ). При изучении гетерозиготного (*CA*) и гомозиготного (*AA*) генотипов по *VEGF-A*, а также гетерозиготного (*AG*) и гомозиготного (*GG*) генотипов по *TNF- $\alpha$*  не было обнаружено статистически значимых различий между обследованными женщинами ( $p > 0,05$ ).

В современной литературе существуют противоречивые данные о наличии и концентрации *VEGF-A*, связанных с ранними репродуктивными потерями. Установлено, что вышеописанный ген формирует сосудистую сеть на разных

этапах беременности, запускает и регулирует васкуло- и ангиогенез, а также участвует в пролиферации и дифференцировки эндотелиальных клеток [111, 164, 182]. Некоторые исследования выявили, что снижение концентрации полиморфизмов *VEGF-A* (*C2578A*, *634G>C*, *936C>T*) и уменьшение экспрессии *VEGF-C* в I-м триместре беременности ассоциированы с риском СВ [93, 111]. А Guo X. et al. (2021) сделали выводы, что повышенные концентрации *VEGF-A* в сыворотке крови свидетельствуют об успешной имплантации и благоприятном развитии беременности [164]. Отсутствие или снижение регуляции *VEGF-A* вызывают аберрации сосудистой сети в ворсинках хориона и нарушают дифференцировку клеток, приводящие к СВ или НБ [93]. Напротив, мнение Krog M.C. et al. (2024) отлично от вышеописанных выводов. Авторы из Дании продемонстрировали, что высокое содержание *VEGF-A* связано с отрицательными исходами беременности в I-м триместре [77].

В литературе существует мало данных о взаимосвязи между наличием или отсутствием полиморфизмов гена *TNF-α* и ранними репродуктивными потерями при ожирении. Нарушение регуляции *TNF-α* приводит к СВ или НБ в I-м триместре. Проведенный коллегами из Китая литературный обзор по вышеуказанной проблематике показал, что повышенная экспрессия *TNF-α* увеличивает риск потерь беременности на ранних сроках [177]. Исследование Kim H.I. et al. (2022) показывает, что наличие полиморфизмов *TNF-α* ассоциировано с риском повторных СВ [117]. Чрезмерный уровень *TNF-α* увеличивает цитотоксичность НК-клеток, нарушает баланс Т-хелперов, ухудшает инвазию трофобластов, повреждает эндотелиальные клетки и влияет на процессы децидуализации [177].

Проведенный статистический анализ не выявил статистически значимых различий между наличием или отсутствием полиморфизмов следующих генов среди изучаемых групп ( $p > 0,05$ ): *MTHFR* (*Ala222Val*, *C677T*, *rs1801133*), *eNOS* (*T786C*, *rs2070744*), *GSTP1* (*Ile105Val*, *rs1695*). Однако обзор отечественной и зарубежной литературы выявил различные мнения по этому поводу. Многие авторы изучали наиболее встречаемые в литературе полиморфизмы гена *MTHFR* (*C677T* и *A1298C*) и выявили, что их наличие увеличивает повторные потери гестации [83,

110, 138, 184, 188]. Интересные результаты получили Рамазанова Ф.У. и соавт. (2022). Изучая связь *MTHFR (C677T)* в развитии НБ, авторы заключили, что вышеуказанный полиморфизм патогенетически ассоциирован с НБ при дефиците витамина D [59]. Zou L. et al. (2023) выявили связь между наличием полиморфизмов *T786C* и *894T* по *eNOS* и повышенным риском повторных потерь беременности на ранних сроках [189]. Казакова О.А. и соавт. (2021) обозначили наличие *GSTP1 (Ile105Val)* в качестве генетического предиктора неблагоприятных исходов беременности, а данные Akkus N. et al. (2025) согласуются с результатами нашего исследования [27, 74].

Морфологическими особенностями хориально-децидуального комплекса при ранних репродуктивных потерях у женщин с ожирением в проведенном нами исследовании явились следующие гистологические признаки: аваскуляризация и гиповаскуляризация ворсин хориона (соответственно ОШ=16,0; 95% ДИ: 1,9-138,0;  $p = 0,005$  и ОШ=51,0; 95% ДИ: 5,8-446,6;  $p < 0,001$ ); дистрофия клеток децидуальной ткани (ОШ=2,3; 95% ДИ: 1,5-3,5;  $p < 0,001$ ); кровоизлияние в интервиллезное пространство (ОШ=1,5; 95% ДИ: 1,1-1,9;  $p = 0,004$ ); железистые крипты с признаками обратного развития (ОШ=9,3; 95% ДИ: 1,1-82,8;  $p = 0,049$ ); отек стромы ворсин хориона (ОШ=46,0; 95% ДИ: 8,0-263,6;  $p < 0,001$ ); некробиоз ворсин хориона (ОШ=5,8; 95% ДИ: 1,4-24,4;  $p = 0,025$ ); лимфоцитарная инфильтрация (ОШ=2,3; 95% ДИ: 1,5-3,5;  $p < 0,001$ ); наличие фибриноида (ОШ=2,3; 95% ДИ: 1,5-3,5;  $p < 0,001$ ). У пациенток с нормальной массой тела и потерями беременностей на ранних сроках – экссудативное серозное воспаление ворсин хориона (ОШ=1,3; 95% ДИ: 1,1-1,6;  $p = 0,022$ ).

При ожирении нарушается децидуализация стромы эндометрия, которая сопровождается недостаточным формированием сосудистой сети, вследствие чего развивается локальная гипоксия, усиливается воспаление в эндометрии. У женщин с ожирением в 4 раза повышается концентрация конечных продуктов гликирования, негативно сказывающаяся на эмбриогенезе [37]. Вышеописанные механизмы становятся причиной ранних репродуктивных потерь. Васкуло- и ангиогенез играют важную роль в формировании успешной беременности и её исходов. При

ожирении нарушаются процессы васкуляризации, вследствие чего сосудистая сеть развивается недостаточно (гиповаскуляризация ворсин хориона) или не формируется вообще (аваскуляризация ворсин хориона), что в итоге приводит к снижению оксигенации и увеличивает риск ранних репродуктивных потерь [175, 179]. Yu Z. et al. (2023) продемонстрировали связь между наличием гипотиреоза и нарушением ангиогенеза ворсин хориона, что связано с возникновением НБ или СВ [175]. Ряд авторов подчеркивают важность изучения морфологических особенностей хориально-децидуального комплекса при репродуктивных потерях на ранних сроках беременности. Не только отечественные, но и зарубежные коллеги подтверждают результаты нашего исследования, обнаруживая гиповаскулярные и аваскулярные ворсины хориона в микропрепаратах у женщин с НБ [24, 43, 114].

Выявленная в аспиратах лимфоцитарная инфильтрация при ожирении указывает на наличие хронического воспаления в эндометрии, нарушающего процессы децидуализации и имплантации.

В нашем исследовании дистрофические изменения клеток децидуальной ткани, а также некробиоз ворсин хориона характерны были при ожирении, что связано с развитием оксидативного стресса, вызванного избыточным накоплением активных форм кислорода. Оксидативный стресс приводит к повреждению клеточных мембран и белков, нарушая нормальное функционирование хориона [182].

Проведенное диссертационное исследование подтверждает, что ожирение оказывает системное воздействие на организм, включая метаболические и воспалительные изменения, нарушающие успешную имплантацию и развитие эмбриона на ранних сроках беременности. При ожирении увеличивается риск ранних репродуктивных потерь, что связано с действием избыточной жировой ткани на морфологическое состояние эндометрия и децидуальной ткани.

В ходе исследования выявлена связь между наличием генотипа *CC* гена *VEGF-A* (полиморфизм: *C2578A*) и аваскуляризацией ворсин хориона у женщин с ожирением и ранними репродуктивными потерями (ОШ=9,8; 95% ДИ: 1,4-68,8;

$p = 0,028$ ). *VEGF-A* регулирует процесс ангиогенеза, участвует в формировании сосудистой сети на ранних этапах гестации, повышает проницаемость стенок кровеносных сосудов. При наличии гомозиготного генотипа *CC* у пациенток с ожирением нарушаются все вышеописанные процессы, соответственно при гистологическом исследовании в аспирате будет обнаруживаться аваскуляризация ворсин хориона, приводящая к потерям беременностей на ранних сроках.

Обнаружены обратные корреляционные связи между увеличением концентрации IC1 и снижением обнаружения отека стромы ворсин хориона ( $p = 0,021$ ), и между увеличением концентрации RET4 и снижением обнаружения некробиоза ворсин хориона ( $p = 0,041$ ) в группе женщин с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями.

Известно, что более 50% ранних репродуктивных потерь возникает из-за генетических мутаций и хромосомных аномалий, поэтому научный интерес данного исследования представлял собой исключение данного параметра. В наше диссертационное исследование не вошли пациентки с подтвержденными генетическими мутациями и хромосомными аномалиями у эмбриона по данным молекулярно-генетического исследования аспиратов содержимого полости матки. Это позволяет исключить вышеописанный фактор как причину репродуктивных потерь на ранних сроках беременности при ожирении в проведенном исследовании.

На основании проведенного исследования были разработаны две эффективные прогностические модели для определения вероятности ранних репродуктивных потерь при ожирении в зависимости от анамнестических, лабораторных и инструментальных данных.

Первая прогностическая модель была построена на основании следующих значимых факторов: значение глюкозы в венозной плазме натощак, уровень САД, наличие курения до беременности. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Чувствительность составила 76,2%, специфичность – 78,0%.

Вторая прогностическая модель включала в себя нижеперечисленные значимые параметры: значение глюкозы в венозной плазме натощак, уровень САД,

коэффициенты IC1 и ТТНУ, генотип *AA* по *TNF- $\alpha$* . Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Чувствительность – 95,2%, специфичность – 88,0%.

Предложенные прогностические модели с высокой чувствительностью и специфичностью позволяют рассчитать риск развития ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением при планировании первой беременности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что репродуктивные потери на ранних сроках беременности у женщин с ожирением остаются одной из глобальных проблем здравоохранения. С увеличением распространенности ожирения среди женщин репродуктивного возраста растет число потерь гестации в I-м триместре, в том числе у первобеременных.

В ходе исследования выявлены клиничко-анамнестические, серологические, молекулярно-генетические и морфологические особенности в группе пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями.

Разработаны и научно обоснованы две эффективные математические модели прогнозирования риска ранних репродуктивных потерь при ожирении на этапе прегравидарной подготовки. Усовершенствован и предложен модифицированный алгоритм ведения пациенток с ожирением, отобранных в группу высокого риска развития репродуктивных потерь на раннем сроке.

Предложенные модели прогнозирования и модифицированный алгоритм с их использованием позволят снизить и предотвратить развитие ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением.

Проведенное исследование позволило сформировать следующие **выводы**:

1. Клиничко-анамнестическими факторами риска ранних репродуктивных потерь при ожирении ( $p < 0,05$ ) следует считать: отсутствие прегравидарной подготовки (ОШ=20,9; 95% ДИ: 5,6-78,0), наличие хронического стресса в повседневной жизни (ОШ=19,6; 95% ДИ: 2,4-158,5), курение сигарет до беременности (ОШ=13,3; 95% ДИ: 2,8-62,8), COVID-19 в анамнезе (ОШ=8,5; 95% ДИ: 1,8-41,1), работу в условиях вредного производства (ОШ=8,2; 95% ДИ: 0,9-70,8), употребление кофе в I-м триместре беременности более 300,0 мг/сут (ОШ=8,0; 95% ДИ: 3,1-20,6), хронический гастрит (ОШ=6,6; 95% ДИ: 1,3-32,3) и гипотиреоз в анамнезе (ОШ=6,5; 95% ДИ: 1,7-24,8), уровень систолического артериального давления выше 121 мм рт. ст. (ОШ=5,2; 95% ДИ: 2,1-13,0), возраст партнера 39 лет и старше (ОШ=2,6; 95% ДИ: 1,0-5,7).

2. Морфологическими особенностями хориона и децидуальной ткани при ранних репродуктивных потерях у женщин с ожирением ( $p < 0,05$ ) являются: гиповаскуляризация ворсин хориона (ОШ=51,0; 95% ДИ: 5,8-446,6), отек стромы ворсин хориона (ОШ=46,0; 95% ДИ: 8,0-263,6), аваскуляризация ворсин хориона (ОШ=16,0; 95% ДИ: 1,9-138,0), некробиоз ворсин хориона (ОШ=5,8; 95% ДИ: 1,4-24,4), наличие фибриноида (ОШ=2,3; 95% ДИ: 1,5-3,5), лимфоцитарная инфильтрация (ОШ=2,2; 95% ДИ: 1,5-3,5).

3. Лабораторными предикторами риска ранних репродуктивных потерь при ожирении ( $p < 0,05$ ) следует считать: общий белок  $\leq 67,5$  г/л (чувствительность – 85,7%; специфичность – 9,0%), глюкоза  $\geq 5,0$  ммоль/л (чувствительность – 71,4%; специфичность – 63,9%), аланинаминотрансфераза  $\geq 14,9$  Ед/л (чувствительность – 66,7%; специфичность – 60,0%), аспаратаминотрансфераза  $\geq 17,3$  Ед/л (чувствительность – 64,3%; специфичность – 61,8%).

4. Особенности протеомного профиля женщин с ожирением и ранними репродуктивными потерями ( $p = 0,001$ ) являются нормализованные коэффициенты спектральной распространенности: ингибитора плазменной протеазы C1  $\geq 2546,95$  а.е.м. (чувствительность – 90,5%; специфичность – 63,2%), уровень транстиретина  $\geq 416,83$  а.е.м. (чувствительность – 85,7%; специфичность – 63,9%), уровень ретинол-связывающего белка 4  $\geq 1445,45$  а.е.м. (чувствительность – 66,7%; специфичность – 76,8%). Ангиотензиноген,  $\alpha$ -1-антихимотрипсин,  $\alpha$ -субъединица гемоглобина, легкая цепь иммуноглобулина к 3-11 не связаны с ранними репродуктивными потерями при ожирении ( $p > 0,05$ ).

5. Носительство генотипа AA по *TNF- $\alpha$*  (G4682A) при ожирении ассоциировано с ранними репродуктивными потерями ( $p = 0,009$ ). Носительство генотипа CC по полиморфному локусу *VEGF-A* (C2578A) у женщин с ожирением ассоциировано с аваскуляризацией ворсин хориона при ранних репродуктивных потерях (ОШ=9,8; 95% ДИ: 1,4-68,8;  $p = 0,028$ ). Полиморфизмы *eNOS* (T786C), *MTHFR* (C677T), *GSTP1* (Ile105Val) не связаны с ранними репродуктивными потерями при ожирении ( $p > 0,05$ ).

6. Разработанные математические модели, основанные на клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных факторах риска (курение, уровень глюкозы в венозной плазме натощак, показатели ингибитора плазменной протеазы С1 и транстиретина в сыворотке крови, носительство генотипа *AA* по *TNF-α* в цельной крови, систолическое артериальное давление), позволяют прогнозировать вероятность ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением на этапе преконцепции (Модель 1: чувствительность – 76,2%, специфичность – 78,0%; Модель 2: чувствительность – 95,2%, специфичность – 88,0%).

7. Модифицированный алгоритм прегравидарной подготовки женщин с ожирением основан на выделении группы высокого риска ранних репродуктивных потерь с помощью прогностических моделей с использованием персональных клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных предикторов.

Проведенное исследование позволило сформулировать **практические рекомендации:**

1. Пациенток с ожирением, планирующих беременность, необходимо относить к группе высокого риска ранних репродуктивных потерь при наличии следующих клинико-анамнестических факторов риска: возраст партнера 39 лет и старше, работа в условиях вредного производства, наличие хронического стресса в повседневной жизни, курение сигарет, уровень систолического артериального давления 121 мм рт. ст. и выше, отсутствие прегравидарной подготовки, COVID-19, хронический гастрит и гипотиреоз в анамнезе.

2. Всем пациенткам с ожирением на этапе преконцепции показан расчет риска возникновения ранних репродуктивных потерь с помощью прогностической Модели 1. Для удобства практикующего врача-акушера-гинеколога, упрощения расчетов и быстроты интерпретации результатов следует использовать онлайн-калькулятор (QR-код), представленный ниже. При значениях  $P > 50\%$  риск ранних репродуктивных потерь при ожирении следует считать высоким.



3. На этапе прегравидарной подготовки женщинам с ожирением следует рекомендовать модификацию образа жизни (физическая активность, снижение массы тела до нормальных значений и рациональное питание), смену вида деятельности или уменьшение воздействия вредных факторов, минимизирование конфликтов внутри семьи и стресса в повседневной жизни, консультацию психолога, полный отказ от любых видов курения (в том числе избегание пассивного курения), контроль артериального давления (при повышении – консультация врача-терапевта), обязательное прохождение прегравидарной подготовки, ограничение употребления кофе во время беременности.

4. При возрасте партнера старше 39 лет необходимо исследование спермограммы с последующей консультацией врача-андролога.

5. Женщинам с высоким риском по данным Модели 1 показан расчет риска возникновения ранних репродуктивных потерь с помощью прогностической Модели 2. Для удобства практикующего врача-акушера-гинеколога, упрощения расчетов и быстроты интерпретации результатов следует использовать онлайн-калькулятор (QR-код), представленный ниже. При значениях  $P > 50\%$  риск ранних репродуктивных потерь при ожирении следует считать высоким.



6. При выявлении высокого риска ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением по результатам Модели 1 пациенткам показан контроль уровней гликемии и артериального давления, и их своевременная коррекция; обязательный отказ от курения; модификация образа жизни (физическая активность, снижение массы тела до нормальных значений и рациональное питание под контролем врача-диетолога или врача-эндокринолога); дотация фолиевой кислоты и витамина D;

консультация врача-терапевта.

7. При выявлении высокого риска ранних репродуктивных потерь при ожирении по результатам Модели 2 таким женщинам показано соблюдение вышеуказанных рекомендаций с дополнительным контролем ингибитора плазменной протеазы C1 и транстиретина с помощью масс-спектрометрического анализа через 3-6 месяцев и консультацией врача-генетика. При снижении уровней ингибитора плазменной протеазы C1  $< 2546,95$  а.е.м. и транстиретина  $< 416,83$  а.е.м. пациентка может планировать беременность.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Перспективными по проблематике диссертации являются исследования, направленные на оценку эффективности практического применения полученных прогностических моделей, поиск новых генетических детерминант ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением и избыточной массой тела.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМТ – индекс массы тела

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

НБ – неразвивающаяся беременность

ОТ – окружность талии

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОШ – отношения шансов

ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

САД – систолическое артериальное давление

СВ – самопроизвольный выкидыш

УЗИ – ультразвуковое исследование

$\beta$ -ХГЧ – свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина человека

ANGT – angiotensinogen (ангиотензиноген)

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция

eNOS – endothelial nitric oxide synthase (эндотелиальная синтаза оксида азота)

GSTP1 – glutathione S-transferase P1 (глутатион S-трансфераза P1)

IC1 – plasma protease C1 inhibitor (ингибитор плазменной протеазы C1)

MTHFR – methylenetetrahydrofolate reductas (метилентетрагидрофолатредуктаза)

NO – оксид азота

NOS – Nitrous Oxide System (система закиси азота)

NSAF – normalised spectral abundance factor (нормализованный коэффициент спектральной распространенности)

PAPP-A – pregnancy-associated plasma protein A (плазменный белок А, ассоциированный с беременностью)

PIGF – placental growth factor (плацентарный фактор роста)

RET4 – retinol-binding protein 4 (ретинол-связывающий белок 4)

SNP – single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм)

TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor- $\alpha$  (фактор некроза опухоли- $\alpha$ )

TTHY – transthyretin (транстиретин)

VEGF-A – vascular endothelial growth factor-A (фактор роста эндотелия сосудов-A)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Айвазова, Д. С. Ожирение в репродуктивном возрасте и его основные причины / Д. С. Айвазова, К. Д. Дмитриева, Е. Р. Лемешева // Символ науки. – 2025. – № 6-1. – С. 129-136.
2. Актуальность прегравидарной подготовки для женщин с риском преждевременных родов / А. Д. Петрушина, С. Р. Косинова, К. О. Попова, А. А. Голубева // Медицинская наука и образование Урала. – 2024. – Т. 25, № 4 (120). – С. 142-148.
3. Алешкина, О. С. Динамика ранних репродуктивных потерь в Рязанской области / О. С. Алешкина, О. Е. Коновалов // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 318-326.
4. Аллахяров, Д. З. Современные аспекты прегравидарной подготовки пациенток с метаболическим синдромом / Д. З. Аллахяров, Ю. А. Петров, Н. В. Палиева // Главврач Юга России. – 2023. – № 1 (87). – С. 29-32.
5. Алфёрова, В. И. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) / В. И. Алфёрова, С. В. Мустафина // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 96-105.
6. Ассоциация rs9939609 гена FTO с фенотипами ожирения у женщин / В. Н. Максимов, С. В. Минних, Ю. В. Иванова [и соавт.] // Доктор.Ру. – 2025. – Т. 24, № 4. – С. 43-50.
7. Ассоциация полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков с ранней потерей первой беременности в крупном промышленном регионе / С. В. Шрамко, С. В. Матошин, О. Н. Гуляева, И. В. Самусь // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 8. – С. 58-68.
8. Бантьева, М. Н. Влияние новой коронавирусной инфекции на течение беременности и родов, а также их исходы для матери и новорожденного (систематический обзор) / М. Н. Бантьева, Е. М. Маношкина // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. – 2023. – № 69 (6). – С. 2.

9. Бектемирова, Д. Р. Неразвивающаяся беременность: основные абортивные причины (обзор литературы) / Д. Р. Бектемирова, Ж. В. Романова, А. Т. Душпанова // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2021. – № 2. – С. 24-31.
10. Бондарева, Э. А. Ожирение. Причины, типы и перспективы / Э. А. Бондарева, Е. А. Трошина // Ожирение и метаболизм. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 174-187.
11. Бушмелева, Н. Н. Современные возможности диагностики причин самопроизвольного выкидыша на раннем сроке гестации (аналитический обзор) / Н. Н. Бушмелева, С. Р. Рагимова, Л. В. Вострокнутов // Сибирское медицинское обозрение. – 2025. – № 5. – С. 28-34.
12. Влияние вредных факторов коксохимического производства на формирование репродуктивного здоровья женщин / А. Б. Ермаченко, В. М. Куляс, Т. П. Ермаченко, И. С. Грищенко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 266-271.
13. Влияние коронавирусной инфекции на женскую репродуктивную систему: обзор литературы / С. Е. Еркенова, Ш. М. Мойынбаева, А. М. Ауезова [и соавт.] // Репродуктивная медицина (Центральная Азия). – 2023. – № 2 (55). – С. 46-52.
14. Влияние коронавирусной инфекции на репродуктивную систему мужчин и женщин (обзор) / Ю. В. Зеленева, Б. А. Скляр, И. В. Михайличенко [и соавт.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2025. – Т. 15, № 2. – С. 250-264.
15. Влияние социально-клинических факторов на развитие репродуктивных потерь на ранних сроках беременности / Д. В. Зубков, Д. Ж. Тайжанова, Э. В. Комличенко [и соавт.] // Репродуктивная медицина. – 2024. – № 2. – С. 14-20.
16. Влияние факторов окружающей среды на репродуктивное здоровье женщины / И. А. Жирнов, К. А. Назмиева, А. И. Хабибуллина [и соавт.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2024. – Т. 18, № 6. – С. 858-873.

17. Внутриматочные синехии и хронический эндометрит – есть ли причинно-следственная связь? / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, С. Я. Исмаилзаде [и соавт.] // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 144-149.
18. Возможность оздоровления женщин с избыточной массой тела и ожирением на этапе прегравидарной подготовки / В. Е. Радзинский, А. В. Соловьева, В. М. Кулешов [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 1. – С. 83-90.
19. Воронова, К. В. Некоторые иммуногормональные аспекты привычного невынашивания беременности / К. В. Воронова // Тенденции развития науки и образования. – 2023. – № 93-7. – С. 29-31.
20. Всемирная организация здравоохранения. Анемия [Электронный ресурс]. – 2023. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/anaemia>.
21. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточная масса тела [Электронный ресурс]. – 2024. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
22. Выкидыш (самопроизвольный аборт) : клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – 2024. – С. 44.
23. Генетические полиморфизмы у женщин с привычным невынашиванием беременности. Выбор акушерской тактики / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина, Л. В. Гутикова, Е. В. Зуховицкая // Медицинские новости. – 2024. – № 2 (353). – С. 75-80.
24. Епхиев, А. А. Патоморфологические аспекты неразвивающейся беременности на ранних сроках после использования экстракорпорального оплодотворения / А. А. Епхиев, С. В. Хабаров, О. В. Денисова // ВНМТ. – 2024. – № 4. – С. 71-77.
25. Здравоохранение в России / Федеральная служба государственной статистики (Росстат). – 2023. – С. 179.
26. К вопросу о возможности прогнозирования риска потери беременности в ранние сроки / Н. А. Власова, Л. В. Дикарева, А. А. Сувернева [и соавт.] //

Астраханский медицинский журнал. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 39-46.

27. Казакова, О. А. Особенности полиморфизма генов I и II фазы детоксикации у женщин с диагнозом «самопроизвольный аборт», контаминированных фенолом / О. А. Казакова, О. В. Долгих // Проблемы женского здоровья. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 85-90.

28. Калинина, К. Э. Изучение осведомленности женщин о прегравидарной подготовке / К. Э. Калинина, Д. А. Маркин // Молодежный инновационный вестник. – 2023. – Т. 12, № S2. – С. 25-27.

29. Клинико-иммунологическая характеристика женщин с бесплодием и привычным выкидышем в анамнезе / А. Г. Бурдули, Н. К. Тетруашвили, И. П. Балмасова [и соавт.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2025. – Т. 19, № 6. – С. 836-848.

30. Клинико-лабораторные и морфологические различия неразвивающейся беременности и самопроизвольного аборта в ранние сроки беременности / А. И. Малышкина, Н. В. Батрак, Л. П. Перетятко, М. Л. Добрынина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 1. – С. 31-37.

31. Леминг, В. Г. Влияние инфекций, передаваемых половым путем, на развитие осложнений во время беременности у женщин Республики Мордовия / В. Г. Леминг // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2023. – Т. 13, № 2. Приложение. – С. 165-167.

32. Марянян, А. Ю. Влияние алкоголя на биоэлементный статус беременных женщин, употребляющих алкоголь в пренатальном периоде / А. Ю. Марянян, А. Н. Калькова, Н. В. Акудович // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 10. – С. 21-30.

33. 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.

34. Медико-социальные факторы и патогенетические механизмы ранней потери беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе /

Н. В. Батрак, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 7. – С. 79-86.

35. Медико-социальные факторы риска позднего самопроизвольного выкидыша / О. В. Ремнева, А. Е. Чернова, О. В. Колядо, Н. И. Фадеева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 73-78.

36. Место метформина в лечении нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности при планировании беременности, после ее наступления и родоразрешения: резолюция совета экспертов / М. В. Шестакова, Г. А. Мельниченко, Е. Н. Андреева [и соавт.] // Сахарный диабет. – 2024. – Т. 27, № 3. – С. 302-313.

37. Михалев, С. А. Ожирение как фактор риска привычного невынашивания беременности / С. А. Михалев, Д. Н. Масалимова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11. – Спецвыпуск. – С. 105-108.

38. Морфологические особенности эндометрия в прегравидарном периоде, хориона и плаценты при беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, у пациенток с хроническим эндометритом (вторичные результаты рандомизированного контролируемого испытания «ТЮЛЬПАН 2») / А. А. Суханов, Г. Б. Дикке, И. И. Кукарская, А. В. Песоцкая // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 5. – С. 118-132.

39. Нормальная беременность : клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – 2023. – С. 90.

40. Ожирение в России: динамика распространенности и половозрастная структура с конца XX века / С. Р. Юсенко, Т. С. Зубкова, А. С. Сорокин, Д. А. Халтурина // Общественное здоровье. – 2024. – Т. 4, № 3. – С. 17-29.

41. Ожирение в Российской Федерации: эпидемиология, социально-демографические и нутрициологические факторы развития / А. Н. Мартинчик, А. К. Батулин, Д. Б. Никитюк, В. А. Тутельян // Гигиена и санитария. – 2024. – Т. 103, № 12. – С. 1504-1513.

42. Особенности адипонектина в системе мать–плацента–плод / Ю. В. Петренко, Н. Э. Прокопьева, В. В. Ковалева, В. В. Ковалева // Университетский терапевтический вестник. – 2023. – Т. 5, № 3. – С. 41-49.
43. Особенности вазоактивной регуляции в ворсинчатом хорионе у женщин с самопроизвольным абортом и активной цитомегаловирусной инфекцией / И. А. Андриевская, Н. А. Ишутина, И. В. Довжикова [и соавт.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 6-12.
44. Особенности ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением / Е. А. Кузьмина, С. И. Кыртиков, И. В. Бекбаева [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2024. – Т. 12, № 5. – С. 124–127.
45. Павлов, Я. Н. Репродуктивные потери населения: обзор литературы / Я. Н. Павлов, Н. В. Саввина // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. – 2023. – № 4. – С. 103-108.
46. Патент № 2848883 С1 Российская Федерация. Способ прогнозирования ранних репродуктивных потерь при ожирении : № 2025106840 : заявл. 21.03.2025 ; опубл. 21.10.2025 / А. А. Оразмурадов, Е. А. Кузьмина, Ж. Ж. Сулейманова [и др.] ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». – 11 с. (РУДН).
47. Подилякина, Ю. С. Прегравидарная подготовка / Ю. С. Подилякина, Д. Б. Кулов, Ж. Т. Амирбекова // Исследования и практика в медицине. – 2021. – Т. 8, № 2. – С. 83-89.
48. Посисеева, Л. В. Неразвивающаяся беременность в анамнезе супружеской пары: факторы риска и реабилитация / Л. В. Посисеева // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 10. – С. 170-176.
49. Практика абортов среди женщин в Казахстане: поперечное исследование / А. Н. Блушинова, Г. М. Шалгумбаева, В. С. Рахметова [и соавт.] // Наука и Здравоохранение. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 76-81.

50. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.1. – Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2024. – 124 с.

51. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”» : зарегистрирован в Минюсте России 12 ноября 2020 г. № 60869. – Текст : электронный // Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. – URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/74899> (дата обращения: 23.04.2026).

52. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2024 г. № 573н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при нормальной беременности (диагностика и лечение)» : зарегистрирован в Минюсте России 28 ноября 2024 г. № 80362. – Текст : электронный // Официальный интернет-портал правовой информации. – URL: <https://publication.pravo.gov.ru/document/0001202411290042> (дата обращения: 23.04.2026).

53. Производственные факторы и репродуктивное здоровье: каузация и оценка профессиональных рисков / С. А. Бабанов, Л. А. Стрижаков, И. А. Агаркова [и соавт.] // Гинекология. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 33-43.

54. Психологические особенности и состояние здоровья беременных женщин, угрожаемых по выкидышам и преждевременным родам / Н. В. Палиева, А. Ю. Тарасова, Ю. А. Петров, В. В. Чернавский // Главный врач Юга России. – 2023. – № 2 (88). – С. 34-38.

55. Ранняя потеря беременности: влияние эндогенных факторов риска / С. В. Шрамко, С. В. Матошин, Л. В. Ренге, Н. И. Лоншакова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. – Т. 24, № 6. – С. 50-58.

56. Репродуктивное здоровье женщин работников при действии вредных производственных факторов: современное состояние проблемы / М. А. Фесенко, Г. В. Голованева, М. К. Гайнуллина [и соавт.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2025. – Т. 65, № 10. – С. 660-671.

57. Репродуктивный потенциал женщин с ожирением / И. В. Бекбаева, Е. В. Муковникова, С. И. Кыртиков [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2023. – Т. 11, № 5. – С. 126-131.
58. Роль липидомных исследований в репродукции человека и исходах программ лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий / Ю. А. Фортигина, Н. П. Макарова, О. С. Непша [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 10. – С. 14-20.
59. Роль полиморфных локусов VDR rs10735810, MTHFR rs1801131, MTHFR rs1801133, MTR rs1805087, MTRR rs1801394, VEGFA rs3025039 в патогенезе неразвивающейся беременности: проспективное когортное исследование / Ф. У. Рамазанова, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина [и соавт.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2022. – Т. 29, № 3. – С. 46-61.
60. Связь полиморфизма гена CYP1A2 (rs762551) с риском развития рака молочной железы и невынашивания первой беременности / О. Н. Гуляева, А. С. Казицкая, Е. В. Уланова [и соавт.] // Гигиена и санитария. – 2023. – Т. 102, № 8. – С. 848-852.
61. Современные подходы к ведению беременных с сахарным диабетом / Т. Х. Далаева, И. Б. Фаткуллина, В. А. Садыхова [и соавт.] // Практическая медицина. – 2025. – Т. 23, № 2. – С. 37-42.
62. Современный взгляд на проблему неразвивающейся беременности / М. В. Андреева, Е. П. Шевцова, К. О. Заболотнева [и соавт.] // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т. 12, № 3. – С. 6-11.
63. Сулейманова, Ж. Ж. Прогностические маркеры неразвивающейся беременности у женщин с ожирением : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 3.1.4 / Сулейманова Жасмина Жигерхановна. – М., 2025. – 24 с.
64. Траль, Т. Г. Особенности гравидарной трансформации эндометрия при привычном невынашивании беременности / Т. Г. Траль, В. В. Хобец, Г. Х. Толибова // Морфологические ведомости. – 2022. – Т. 30, № 4. – С. 52-59.
65. Факторы риска перинатальных потерь – реальность или фикция? / В. Ф. Беженарь, Л. А. Иванова, Н. А. Татарова, М. Ю. Коршунов // Акушерство,

гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15, № 4. – С. 360-370.

66. Хаддад, Х. Прогнозирование и ранняя диагностика неразвивающейся беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 3.1.4., 3.3.3. / Хаддад Халид. – М., 2023. – 25 с.

67. Шелемех, К. Е. Подготовка к беременности – выбор сознательной молодежи / К. Е. Шелемех, Ю. А. Петров, А. Д. Купина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 77-83.

68. Эпидемиологическая оценка факторов риска невынашивания беременности (научный обзор) / О. В. Ширай, Б. И. Асланов, С. В. Рищук [и соавт.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2022. – № 4 (85). – С. 53-63.

69. Юпатов, Е. Ю. Ранний токсикоз: обзор современных данных / Е. Ю. Юпатов, А. В. Филюшина // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 5. – С. 96-103.

70. A longitudinal study on the effect of obesity upon circulating renin-angiotensin system in normal pregnancy / S. Bernardi, F. Tonon, M. Barbieri [et al.] // Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. – 2024. – Vol. 34, № 3. – P. 771-782.

71. A novel review of homocysteine and pregnancy complications / C. Dai, Y. Fei, J. Li [et al.] // BioMed Research International. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1-14.

72. A systematic review of Mendelian randomization in spontaneous miscarriage / S. Xiang, Y. Jiang, F. Mu [et al.] // Journal of Multidisciplinary Healthcare. – 2025. – Vol. 18. – P. 2237-2246.

73. Ahmad, R. Obesity: A Doorway to a Molecular Path Leading to Infertility / R. Ahmad, M. Haque // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 10. – P. 1-24.

74. Akkus, N. Glutathione S-transferase polymorphisms and their role in recurrent pregnancy loss: a genetic risk assessment / N. Akkus, H. Kucuk Kurtulgan // Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2025. – Vol. 22, № 1. – P. 19-25.

75. Altered thermal behavior of blood plasma proteome related to inflammatory cytokines in early pregnancy loss / R. Komsa-Penkova, A. Danailova, S. Krumova [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 15. – P. 1-14.

76. An IGF1-expressing endometrial stromal cell population is associated with human decidualization / J. W. Shi, Z. Z. Lai, H. L. Yang [et al.] // *BMC Biology*. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 1-22.
77. Angiogenic factors and the lectin pathway of complement in women with secondary recurrent pregnancy loss / M. C. Krog, E. M. Flachs, A. M. Kolte [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2024. – Vol. 163. – P. 1-8.
78. Antenatal care quality and detection of risk among pregnant women: an observational study in Ethiopia, India, Kenya, and South Africa / C. Arsenault, N. G. Mfeka-Nkabinde, M. Chaudhry [et al.] // *PLoS Medicine*. – 2024. – Vol. 21, № 8. – P. 1-20.
79. Antioxidant defenses, oxidative stress responses, and apoptosis modulation in spontaneous abortion: an immunohistochemistry analysis of first-trimester chorionic villi / I. Vornic, A. Nesi, A. M. Ardelean [et al.] // *Life (Basel)*. – 2024. – Vol. 14, № 9. – P. 1-25. 77
80. Assessing the impact of maternal blood pressure during pregnancy on perinatal health: a wide-angled Mendelian randomization study / F. Morales-Berstein, A. Gonçalves-Soares, Q. Yang [et al.] // *BMC Medicine*. – 2026. – Vol. 24. – P. 1-17.
81. Association between early spontaneous abortion and homocysteine metabolism / F. Lei, L. Zhang, L. Wang [et al.] // *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. – 2024. – Vol. 11. – P. 1-8.
82. Association of inherited thrombophilia mutations and their combinations among Palestinian women with unexplained recurrent miscarriage / A. A. Najjar, I. Hassouna, M. A. Srour [et al.] // *Thrombosis Journal*. – 2024. – Vol. 22, № 1. – P. 1-11.
83. Association of MTHFR gene C677T polymorphism with pregnancy outcome / L. L. Huang, J. R. Tong, Y. Huang [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2023. – Vol. 27, № 1. – P. 166-171.
84. Association of polymorphisms in the long non-coding RNA HOTAIR with recurrent pregnancy loss in a Korean population / H.W. Park, Y. R. Kim, J.Y. Lee [et al.]

// Genes (Basel). – 2022. – Vol. 13, № 11. – P. 1-12.

85. Association study of hyaluronan-binding protein 2 (HABP2) gene polymorphisms in idiopathic recurrent pregnancy loss (RPL) in Korean women / J. Y. Lee, Y. R. Kim, E. J. Ko [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26, № 24. – P. 1-17.

86. Associations between health behaviours, fertility and reproductive outcomes: triangulation of evidence in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (MoBa) / R. E. Wootton, R. B. Lawn, M. C. Magnus [et al.] // BMC Medicine. – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 1-17.

87. Associations between obesity, smoking behaviors, reproductive traits and spontaneous abortion: a univariable and multivariable Mendelian randomization study / Q. Wang, F. Liu, Y. Tuo [et al.] // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). – 2023. – Vol. 14. – P. 1-8.

88. Associations of maternal serum transthyretin concentration with pregnancy and birth outcomes / H. Hou, Z. Lu, Y. Zheng [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 1-10.

89. Bracken, O. Evaluation of maternal and perinatal outcomes in pregnancy with high BMI / O. Bracken, R. Langhe // Irish Journal of Medical Science. – 2021. – Vol. 190, № 4. – P. 1439-1444.

90. Challenges of morbid obesity in gynecological practice / A. A. Opoku, R. A. Onifade, O. A. Odukoya // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2023. – Vol. 90. – P. 1-16.

91. Chernenkova, M. L. Influence of harmful environmental factors on women's reproductive health / M. L. Chernenkova, A. I. Safiullina // Norwegian Journal of Development of the International Science. – 2020. – № 41-1. – P. 33-35.

92. Compans, M. C. Social patterns of miscarriage reporting and risk: insights from survey data in France / M. C. Compans, H. Väisänen // European Journal of Public Health. – 2025. – Vol. 35, № 5. – P. 954-959.

93. Correlation of VEGF, HIF-1 $\alpha$ , and MMP2 expression in placental villi among patients with recurrent spontaneous abortion / Y. Ju, X. Hou, Y. Wang [et al.] //

Obstetrics & Gynecology Science. – 2025. – Vol. 68, № 5. – P. 408-417.

94. Decreased expression of placental proteins in recurrent pregnancy loss: functional relevance and diagnostic value / E. Tóth, D. Györffy, M. Posta [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, № 3. – P. 1-23.

95. Defects in protective cytokine profiles in spontaneous miscarriage in the first trimester / C. W. Ku, L. S. Ong, J. P. Goh [et al.] // F&S Science. – 2023. – Vol. 4, № 1. – P. 36-46.

96. Deniz, A. Pregnancy outcomes in patients with MTHFR gene polymorphism: a case series / A. Deniz // Journal of Surgery and Medicine. – 2020. – Vol. 4, № 7. – P. 536-539.

97. Denizli, M. Maternal obesity and the impact of associated early-life inflammation on long-term health of offspring / M. Denizli, M. L. Capitano, K.L. Kua // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2022. – Vol. 12. – P. 1-17.

98. Detection of GSTM1-null genotype in women undergoing IVF treatment / I. Chrysanthopoulos, A. Petsavas, D. Mavrogianni [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, № 23. – P. 1-11.

99. Diagnosis and management of early pregnancy loss / V. M. Mehra, S. Farooqi, P. Sriram, M. Tunde-Byass // CMAJ. – 2024. – Vol. 196, № 34. – P. E1162–E1168.

100. Differences in the expression of KIR, ILT inhibitory receptors, and VEGF production in the induced decidual NK cell cultures of fertile and RPL women / M. Kniotek, A. Roszczyk, M. Zych [et al.] // BioMed Research International. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1-10.

101. Duah, J. Medical therapy to treat obesity and optimize fertility in women of reproductive age: a narrative review / J. Duah, D. B. Seifer // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2025. – Vol. 23, № 1. – P. 1-14.

102. Effectiveness of preconception weight loss interventions on fertility in women: a systematic review and meta-analysis / A. E. Caldwell, A. M. Gorczyca, A. P. Bradford [et al.] // Fertility and Sterility. – 2024. – Vol. 122, № 2. – P. 326-340.

103. Effects of preconception weight loss after lifestyle intervention on fertility

outcomes and pregnancy complications / A. Hoek, Z. Wang, A. M. van Oers [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2022. – Vol. 118, № 3. – P. 456-462.

104. Exploring the sophistications of unexplained recurrent pregnancy loss: a case-control study / T. T. Que, N. V. The, V. T. T. Trang [et al.] // *Women's Health (London)*. – 2024. – Vol. 20. – P. 1-7.

105. Factors associated with antenatal exercise in Arba Minch town, Southern Ethiopia: a community-based cross-sectional study / M. M. Beyene, M. S. Shimbire, G. G. Ukke [et al.] // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17, № 2. – P. 1-14.

106. Factors associated with the leisure-time physical activity (LTPA) during the first trimester of the pregnancy: the cross-sectional study among pregnant women in Serbia / J. Todorovic, Z. Terzic-Supic, V. Bjegovic-Mikanovic [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Vol. 17, № 4. – P. 1-12.

107. Fan, J. Retinol binding protein 4 and type 2 diabetes: from insulin resistance to pancreatic  $\beta$ -cell function / J. Fan, J. Hu // *Endocrine*. – 2024. – Vol. 85, № 3. – P. 1020-1034.

108. Genetic association of PCSK5 and MUC2 gene polymorphisms with recurrent pregnancy loss (RPL) / C. S. Ryu, J. H. Kim, E. J. Ko [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, № 14. – P. 1-15.

109. Genetic associations of ITGB3, FGG, GP1BA, PECAM1, and PEAR1 polymorphisms and the platelet activation pathway with recurrent pregnancy loss in the Korean population / E. J. Ko, E. H. Ahn, H. W. Park [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, № 15. – P. 1-19.

110. Genetic polymorphisms in folate metabolism and their association with recurrent spontaneous abortion / A. N. Wu, R. X. Yu, K. W. Song, Y. Tuo // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2025. – Vol. 38, № 1. – P. 1-10.

111. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and their impact on recurrent spontaneous miscarriage in Saudi women / W. K. Al-Qahtani, A. F. Alkhuriji, Z. A. Babay [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, № 10. – P. 1-14.

112. Gestational age-dependent regulation of transthyretin in mice during pregnancy / S. Cheng, Z. Huang, A. Nakashima, S. Sharma // *Biology (Basel)*. – 2023. – Vol. 12, № 8. – P. 1-13.
113. High and low haemoglobin levels in early pregnancy are associated to a higher risk of miscarriage: a population-based cohort study / A. Díaz-López, B. Ribot, J. Basora, V. Arija // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 5. – P. 1-12.
114. Human chorionic villous differentiation and placental development / J. Kojima, M. Ono, N. Kuji, H. Nishi // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 14. – P. 1-18.
115. Identification of new proteins in follicular fluid of mature human follicles / T. Anahory, H. Dechaud, R. Bennes [et al.] // *Electrophoresis*. – 2022. – Vol. 23, № 7–8. – P. 1197-1202.
116. Identification of noninvasive diagnostic biomarkers for ectopic pregnancy using data-independent acquisition (DIA) proteomics: a pilot study / D. Ma, R. Yang, Y. Chen [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12. – P. 1-8.
117. Identification of single nucleotide polymorphisms as biomarkers for recurrent pregnancy loss in Korean women / H. I. Kim, E. A. Choi, E. C. Paik [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. – 2022. – Vol. 37, № 46. – P. 1-11.
118. Immunogenetic aspects of idiopathic recurrent miscarriage in the Kazakh population / G. Svyatova, D. Mirzakhmetova, G. Berezina, A. Murtazaliyeva // *Journal of Medicine and Life*. – 2021. – Vol. 14, № 5. – P. 676-682.
119. Impact of gene polymorphism of glutathione S-transferase and ghrelin as a risk factor in Egyptian women with gestational diabetes mellitus / M. M. Madkour, A. M. El-Said, A. E. A. El-Refaey [et al.] // *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. – 2022. – Vol. 23. – P. 1-8.
120. Impact of serum retinol-binding protein 4 levels in late pregnancy on the incidence of small/large for gestational age infants among 11,854 pregnant women: a retrospective study / B. Zhang, Z. Zhan, S. Xi [et al.] // *Journal of Epidemiology*. – 2025. – Vol. 35, № 6. – P. 287-296.

121. Intrauterine adhesions and Asherman syndrome: a retrospective dive into predictive risk factors, diagnosis, and surgical perspectives / L. M. Toma, D. Socolov, D. Matei [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2025. – Vol. 15, № 8. – P. 1-20.

122. James, J. E. Maternal caffeine consumption and pregnancy outcomes: a narrative review with implications for advice to mothers and mothers-to-be / J. E. James // *BMJ Evidence-Based Medicine*. – 2021. – Vol. 26, № 3. – P. 114-115.

123. JPT2 affects trophoblast functions and macrophage polarization and metabolism, and acts as a potential therapeutic target for recurrent spontaneous abortion / X. Chen, Q. L. Song, R. Ji [et al.] // *Advanced Science (Weinh)*. – 2024. – Vol. 11, № 16. – P. 1-17.

124. Kadhim, E. J. Iron-deficiency anemia in relation to body mass index among Iraqi primigravida women / E. J. Kadhim // *Journal of Medicine and Life*. – 2023. – Vol. 16, № 6. – P. 868-872.

125. Knowledge, attitude, and practice of antenatal exercises among pregnant women in Ethiopia: a cross-sectional study / B. Janakiraman, T. Gebreyesus, M. Yihunie, M. G. Genet // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 2. – P. 1-15.

126. Lakin, H. Maternal caffeine consumption and its impact on the fetus: a review / H. Lakin, P. Sheehan, V. Soti // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, № 11. – P. 1-8.

127. Langley-Evans, S. C. Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: a narrative review / S. C. Langley-Evans, J. Pearce, S. Ellis // *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. – 2022. – Vol. 35, № 2. – P. 250-264.

128. Liu, X. Female obesity increases the risk of preterm birth of single frozen-thawed euploid embryos: a retrospective cohort study / X. Liu, J. Shi // *Gynecological Endocrinology*. – 2024. – Vol. 40, № 1. – P. 1-6.

129. Maternal pre-pregnancy BMI, MTHFR polymorphisms, and the risk of adverse pregnancy outcomes in pregnant women from South China: a retrospective cohort study / C. Gu, W. Wu, K. Lai [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 1-9.

130. McLean, S. Obesity and miscarriage / S. McLean, C.E. Boots // *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2023. – Vol. 41, № 3-4. – P. 80-86.

131. Mean differences in maternal body mass index and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis of observational studies / A. Eapen, E.T. Hayes, D. B. McQueen [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2021. – Vol. 116, № 5. – P. 1341-1348.

132. Meditation and mindfulness reduce perceived stress in women with recurrent pregnancy loss: a randomized controlled trial / K. H. K. Jensen, M. C. Krog, E. Koert [et al.] // *Reproductive Biomedicine Online*. – 2021. – Vol. 43, № 2. – P. 246-256.

133. Menstrual cycle characteristics as an indicator of fertility outcomes: evidence from prospective birth cohort study in China / L. Xiping, W. U. Xiaqiu, B. Lirong [et al.] // *Journal of Traditional Chinese Medicine*. – 2022. – Vol. 42, № 2. – P. 272-278.

134. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss / S. Quenby, I. D. Gallos, R. K. Dhillon-Smith [et al.] // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 397, № 10285. – P. 1658-1667.

135. Monaco-Brown, M. Obesity and maternal-placental-fetal immunology and health / M. Monaco-Brown, D.A. Lawrence // *Frontiers in Pediatrics*. – 2022. – Vol. 10. – P. 1-13.

136. MTHFR (methylene tetrahydrofolate reductase: EC 1.5.1.20) SNPs (single-nucleotide polymorphisms) and homocysteine in patients referred for investigation of fertility / Y. Ménézso, P. Patrizio, S. Alvarez [et al.] // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2021. – Vol. 38, № 9. – P. 2383-2389.

137. MTHFR 677TT is associated with decreased number of embryos and cumulative live birth rate in patients undergoing GnRHa short protocol: a retrospective study / H. Zeng, Z. Liu, L. Zhang, N. Liu // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 1-13.

138. MTHFR gene polymorphisms: a single gene with wide-ranging clinical implications – a review / A. F. Araszkievicz, K. Jańczak, P. Wójcik [et al.] // *Genes*. – 2025. – Vol. 16, № 4. – P. 1-27.

139. National Health and Nutrition Examination Survey. Overweight and Obesity Statistics [Electronic resource]. – 2021. – URL: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/overweight-obesity>.
140. Ng, M. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021 / M. Ng, E. Gakidou, J. Lo [et al.] // *The Lancet*. – 2025. – Vol. 405, № 10481. – P. 813-838.
141. Obesity and recurrent spontaneous abortion: the crucial role of weight management in pregnancy / R. Q. Wang, Z. M. Deng, G. T. Chen [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2025. – Vol. 23, № 1. – P. 1-19.
142. Obesity and reproduction: a committee opinion / A. Penzias, R. Azziz, K. Bendikson [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2021. – Vol. 116, № 5. – P. 1266-1285.
143. Obesity Medicine Association. Why Obesity is a Disease [Electronic resource]. – 2023. – URL: <https://obesitymedicine.org/blog/why-is-obesity-a-disease>.
144. Occupational factors and miscarriages in the US fire service: a cross-sectional analysis of women firefighters / A. M. Jung, S. A. Jahnke, L. K. Dennis [et al.] // *Environmental Health*. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 1-13.
145. Overview of thyroid disorders in pregnancy / M.A. Puthiyachirakal, M. Hopkins, T. AlNatsheh, A. Das // *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*. – 2025. – Vol. 11, № 1. – P. 1-9.
146. Periconceptional maternal supplement intake and human embryonic growth, development, and birth outcomes: the Rotterdam Periconception Cohort / N. Schenkelaars, S. Schoenmakers, M. Rousian [et al.] // *Human Reproduction*. – 2024. – Vol. 39, № 9. – P. 1925-1933.
147. Placental growth factor mediates pathological uterine angiogenesis by activating the NFAT5-SGK1 signaling axis in the endometrium: implications for preeclampsia development / J. P. Raja Xavier, T. Okumura, M. Apweiler [et al.] // *Biological Research*. – 2024. – Vol. 57, № 1. – P. 1-23.
148. Polymorphisms in gene MTHFR modify the association between gestational weight gain and adverse birth outcomes / W. Wu, D. Luo, X. Ruan [et al.] // *Frontiers in*

Nutrition. – 2022. – Vol. 9. – P. 1-11.

149. Polymorphisms of vascular endothelial growth factor and recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis / H. Zeng, L. Hu, H. Xie [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2021. – Vol. 304, № 2. – P. 297-307.

150. Potdar, N. Early pregnancy complications including recurrent pregnancy loss and obesity / N. Potdar, C. Iyasere // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2023. – Vol. 90. – P. 1-16.

151. Preconception and early-pregnancy body mass index in women and men, time to pregnancy, and risk of miscarriage / A. J. Boxem, S. M. Blaauwendraad, A. G. M. G. J. Mulders [et al.] // JAMA Network Open. – 2024. – Vol. 7, № 9. – P. 1-17.

152. Preconception hypoglycemia and adverse pregnancy outcomes in Chinese women aged 20–49 years: a retrospective cohort study in China / H. Wu, Y. Yang, C. Zhao [et al.] // PLoS Medicine. – 2025. – Vol. 22, № 7. – P. 1-20.

153. Prospectively assessed perceived stress associated with early pregnancy losses among women with history of pregnancy loss / K. C. Schliep, S. N. Hinkle, K. Kim [et al.] // Human Reproduction. – 2022. – Vol. 37, № 10. – P. 2264-2274.

154. Psychosocial working conditions during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a Danish nationwide register-based cohort study / C. S. Sejbaek, I. E. H Madsen, E. M. Flachs [et al.] // Occupational and Environmental Medicine. – 2025. – Vol. 82, № 9. – P. 429-436.

155. Reproductive outcomes after bariatric surgery in women / D. D. Micic, H. Toplak, D. D. Micic, S. P. Polovina // Wiener Klinische Wochenschrift. – 2022. – Vol. 134, № 1-2. – P. 56-62.

156. Reproductive outcomes following recurrent first-trimester miscarriage: a retrospective cohort study / L. A. Linehan, I. San Lazaro Campillo, M. Hennessy [et al.] // Human Reproduction Open. – 2022. – Vol. 2022, № 4. – P. 1-15.

157. Retinol-binding protein 4 (RBP4) circulating levels and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / B. M. Leca, C. Kite, L. Lagojda [et al.] // Frontiers in Public Health. – 2024. – Vol. 12. – P. 1-16.

158. Risk and protective factors of miscarriage: evidence from a nationally representative sample of women in India / H. S. Sonu, S. K. Das, R. Tony, V. S. Binu // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. – 2024. – Vol. 13, № 9. – P. 3879-3886.

159. Risk factors for and pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 in pregnancy according to disease severity: a nationwide cohort study with validation of the SARS-CoV-2 diagnosis / A. J. M. Aabakke, T. G. Petersen, K. Wøjdemann [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2023. – Vol. 102, № 3. – P. 282-293.

160. Risk factors for first-trimester spontaneous abortion and the role of preconception care / Y. Podilyakina, L. Stabayeva, D. Kulov [et al.] // *Frontiers in Global Women's Health*. – 2025. – Vol. 6. – P. 1-12.

161. Risk factors for missed abortion: retrospective analysis of a single institution's experience / W. Z. Jiang, X. L. Yang, J. R. Luo // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 1-6.

162. Risk of adverse pregnancy outcomes by maternal occupational status: a national population-based study in South Korea / C. B. Kim, S. A. Choe, T. Kim [et al.] // *Journal of Occupational Health*. – 2023. – Vol. 65, № 1. – P. 1-10.

163. Role of obesity in female reproduction / W. Yong, J. Wang, Y. Leng [et al.] // *International Journal of Medical Sciences*. – 2023. – Vol. 20, № 3. – P. 366-375.

164. Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in human embryo implantation: clinical implications / X. Guo, H. Yi, T. C. Li [et al.] // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 1-16.

165. Rossen, L. M. Trends in risk of pregnancy loss among US women, 1990-2011 / L. M. Rossen, K. A. Ahrens, A. M. Branum // *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. – 2018. – Vol. 32, № 1. – P. 19-29.

166. Schwarze, J. E. Miscarriage rates after use of assisted reproductive technology in Germany: a population-based study / J. E. Schwarze, F. Ceric, F. Zegers-Hochschild // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2021. – Vol. 38, № 2. – P. 375-382.

167. Steinhoff, J. S. Retinoid homeostasis and beyond: how retinol binding protein 4 contributes to health and disease / J. S. Steinhoff, A. Lass, M. Schupp //

Nutrients. – 2022. – Vol. 14. – P. 1-24.

168. Study of the role of polymorphism rs9939609 of the fto gene in the development of obesity in pregnant women and regulation of the physical development of their newborn children in Yakutsk / U. M. Lebedeva, K. M. Stepanov, A. M. Lebedeva [et al.] // Journal of Bioinformatics and Genomics. – 2024. – № 4 (26). – P. 1-7.

169. Syböck, K. Maternal prepregnancy obesity affects foetal growth, birth outcome, mode of delivery, and miscarriage rate in Austrian women / K. Syböck, B. Hartmann, S. Kirchengast // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2023. – Vol. 20, № 5. – P. 1-13.

170. The association of APOH and NCF1 polymorphisms on susceptibility to recurrent pregnancy loss in women with antiphospholipid syndrome / X. Deng, Q. Sang, R. Zhang [et al.] // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2023. – Vol. 40, № 7. – P. 1703-1712.

171. The fetal effect of maternal caffeine consumption during pregnancy – a review / R. Dube, S. S. Kar, S. N. M. Bahutair [et al.] // Biomedicines. – 2025. – Vol. 13, № 2. – P. 1-21.

172. The gene polymorphisms of eNOS and MTHFR modulates the development of preeclampsia in Han population / J. Rao, Y. Chen, X. Chen [et al.] // Heliyon. – 2023. – Vol. 9, № 12. – P. 1-7.

173. The impact of the COVID-19 pandemic on the course of miscarriages / M. Kacprzak, H. Moczulska, K. Ploszka [et al.] // Ginekologia Polska. – 2024. – Vol. 95, № 1. – P. 62-66.

174. The role of oxidative stress and antioxidant balance in pregnancy / T. Hussain, G. Murtaza, E. Metwally [et al.] // Mediators of Inflammation. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1-11.

175. Thyroid hormone transport and metabolism are disturbed in the placental villi of miscarriage / Z. Yu, X. Feng, Z. Lin [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 1-12.

176. Timing of diagnostic workups in Chinese population with recurrent pregnancy loss: a cross-sectional study / L. Zhang, Y. Du, J. Zhou [et al.] // BMC

Pregnancy and Childbirth. – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 1-10.

177. TNF- $\alpha$ /anti-TNF- $\alpha$  drugs and its effect on pregnancy outcomes / F. F. Dai, M. Hu, Y. W. Zhang [et al.] // *Expert Review of Molecular Medicine*. – 2022. – Vol. 24. – P. 1-9.

178. TNF- $\alpha$ -positive patients with recurrent pregnancy loss: the etiology and management / Z. Cai, X. Guo, G. Zheng [et al.] // *Technology and Health Care*. – 2024. – Vol. 32, № 6. – P. 4581-4591.

179. Trophoblast-derived factors drive human mesenchymal stem cell differentiation along an endothelial lineage: a model of early placental vasculogenesis / C. V. Harper, L. Eccles, J. Henstock, J. C. Charnock // *Reproductive Biology*. – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 1-8. 185

180. Understanding miscarriage prevalence and risk factors: insights from women in Jordan / Z. Al-Alami, R. Abu-Huwaij, S. Hamadneh, E. Taybeh // *Medicina (Kaunas)*. – 2024. – Vol. 60, № 7. – P. 1-11.

181. Unlocking implantation: the role of nitric oxide, NO<sub>2</sub>-NO<sub>3</sub>, and eNOS in endometrial receptivity and IVF success – a systematic review / C. Voros, I. Sapantzoglou, D. Mavrogianni [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, № 14. – P. 1-39.

182. Verfürden, M. L. Association between weight loss and reproductive outcomes among women with overweight or obesity: a cohort study using UK real-world data / M. L. Verfürden, V. Schnecke, E. Winning Lehmann // *Human Reproduction*. – 2025. – Vol. 40, № 9. – P. 1753-1761.

183. Wells, A. C. Prenatal nicotine exposure during pregnancy results in adverse neurodevelopmental alterations and neurobehavioral deficits / A. C. Wells, S. Lotfipour // *Advances in Drug and Alcohol Research*. – 2023. – Vol. 3. – P. 1-20.

184. Wen, Y. Thrombophilic gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis / Y. Wen, H. He, K. Zhao // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2023. – Vol. 40, № 7. – P. 1533-1558.

185. When weight matters: how obesity impacts reproductive health and pregnancy – a systematic review / K. Barbouni, V. Jotautis, D. Metallinou [et al.] //

Current Obesity Reports. – 2025. – Vol. 14, № 1. – P. 1-24.

186. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2025 [Electronic resource]. – 2025. – URL: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=23>.

187. Yuan, S. Smoking, alcohol and coffee consumption and pregnancy loss: a Mendelian randomization investigation / S. Yuan, J. Liu, S. C. Larsson // Fertility and Sterility. – 2021. – Vol. 116, № 4. – P. 1061-1067.

188. Zhang, L. MTHFR gene polymorphism and homocysteine levels in spontaneous abortion of pregnant women / L. Zhang, H. Fu, T. Wei // American Journal of Translational Research. – 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 7083-7088.

189. Zou, L. Association between eNOS gene polymorphisms and the risk of unexplained recurrent spontaneous abortion in Yunnan province, China / L. Zou, W. Dong, Y. Feng // Technology and Health Care. – 2023. – Vol. 32, № 3. – P. 1871-1879.



**Приложение А**  
**(справочное)**

**АНКЕТА УЧАСТНИКА ИССЛЕДОВАНИЯ № \_\_\_\_**

*Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" проводит АНОНИМНОЕ анкетирование в рамках исследования «Ранние репродуктивные потери при ожирении». Нашей целью является улучшение исходов беременности при ожирении. Мы Вам очень признательны за согласие ответить на вопросы анкеты. Будет сделано все необходимое, чтобы информация, собранная о состоянии Вашего здоровья в процессе исследования, оставалась конфиденциальной в той мере, в какой это предусмотрено действующими законами Российской Федерации. При опубликовании результатов исследования в научных журналах, предоставлении на медицинских конференциях и в материалах диссертации Ваша анонимность будет сохранена (то есть Ваши фамилия, имя и отчество, номер полиса и истории болезни не будут упомянуты). Ваше участие в исследовании является строго ДОБРОВОЛЬНЫМ. Вы сами принимаете решение об участии и можете в любой момент изменить свое решение и прекратить участие в исследовании без объяснения причин. Вы можете задать любые интересующие Вас вопросы. Здоровья Вам и Вашим близким!*

1. В какой стране, каком городе Вы родились?	_____
2. В каком городе или области вы живете?	_____
3. Ваша национальность	_____
4. Ваш возраст	_____

5. Возраст Вашего супруга / партнера	_____
6. Состоите ли Вы в зарегистрированном браке? (подчеркните подходящий ответ)	<input type="checkbox"/> Нет, брак не зарегистрирован <input type="checkbox"/> Да, брак зарегистрирован
7. Ваши показатели	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вес и рост при вашем рождении _____</li> <li>• На каком сроке беременности Вы родились? _____</li> <li>• Был ли у вашей мамы гестационный сахарный диабет во время беременности? _____</li> <li>• Какая была прибавка в весе во время беременности у вашей мамы? _____</li> <li>• Ваш вес сейчас _____ кг</li> <li>• Ваш рост сейчас _____ см</li> <li>• ИМТ (индекс массы тела) _____ кг/см<sup>2</sup></li> <li>• АД рабочее _____ мм рт. ст.</li> <li>• АД максимальное _____ мм рт. ст.</li> <li>• Пульс _____ уд/мин.</li> </ul>
8. Ваша группа крови и резус-фактор	_____
9. Группа крови и резус-фактор Вашего супруга/партнера	_____
10. Ваше образование (подчеркните подходящий ответ)	<input type="checkbox"/> Высшее <input type="checkbox"/> Неполное высшее

	<input type="checkbox"/> Среднее профессиональное  <input type="checkbox"/> Среднее общее
11. Ваша профессия Работаете ли Вы в настоящее время или нет?	_____ _____
12. Работали ли Вы когда-либо на вредном производстве (действие ртути, свинца, паров бензола, циклогексана, нитрокраски, смолы, пыли, пестицидов, шума, вибрации)?  (подчеркните подходящий ответ)	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (на каком? _____)
13. Связаны ли условия Вашего труда с интенсивными физическими нагрузками?  (подчеркните подходящий ответ)	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (с какими? _____)
14. Был ли у Вас когда-либо длительный контакт с	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (с какими? _____)

<p>вредными веществами?</p> <p>(подчеркните подходящий ответ)</p>	
<p>15. Вы курите?</p> <p>(подчеркните подходящий ответ)</p>	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Нет, никогда не курила</li><li><input type="checkbox"/> Нет, курила ранее (сколько по времени и сколько сигарет в день? _____)</li><li><input type="checkbox"/> Да, редко (раз в день/неделю/месяц)</li><li><input type="checkbox"/> Да, курю 5 сигарет в день</li><li><input type="checkbox"/> Да, курю 10 сигарет в день</li><li><input type="checkbox"/> Да, курю 20 сигарет в день</li><li><input type="checkbox"/> Да, курю более 20 сигарет в день</li><li><input type="checkbox"/> Да, курю электронные сигареты / вейпы</li><li><input type="checkbox"/> Нет, но курит супруг/партнер</li></ul>
<p>16. Употребляете ли Вы алкоголь?</p> <p>(подчеркните подходящий ответ)</p>	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Нет, никогда не употребляла</li><li><input type="checkbox"/> Нет, ранее употребляла</li><li><input type="checkbox"/> Да, редко (раз неделю/месяц)</li><li><input type="checkbox"/> Да, ежедневно</li></ul>

	<input type="checkbox"/> Если употребляете, укажите, какой алкоголь предпочитаете и сколько употребляете <hr/>
<p>17. Есть ли у Ваших ближайших родственников ожирение и/или сахарный диабет?</p> <p>(подчеркните подходящий ответ)</p>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
<p>18. Ваш возраст, когда пришла первая менструация (12-15 лет)?</p>	<hr/>
<p>19. Сколько дней у Вас обычно длится менструальное кровотечение (2-7)?</p>	<hr/>
<p>20. Сколько дней длится Ваш менструальный цикл (21-35), если менструальный цикл нерегулярный, то укажите минимальный и максимальный</p>	<hr/>
<p>21. Характер менструаций</p> <p>(подчеркните подходящий ответ)</p>	<input type="checkbox"/> Скудные <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Обильные

<p>22. Болезненные ли у Вас менструации?</p> <p>(подчеркните подходящий ответ)</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет</p> <p><input type="checkbox"/> Да</p>
<p>23. Возраст начала половой жизни</p>	<p>_____</p>
<p>26. Были ли у Вас госпитализации в гинекологический стационар?</p> <p>(подчеркните подходящий ответ)</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет</p> <p><input type="checkbox"/> Да (по какому поводу? _____)</p>
<p>27. Были/есть ли у Вас инфекции, передаваемые половым путем (ИППП)?</p> <p>(подчеркните подходящие один или несколько ответов)</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет, никогда не было</p> <p><input type="checkbox"/> Сифилис</p> <p><input type="checkbox"/> Хламидийная инфекция</p> <p><input type="checkbox"/> Трихомонадная инфекция</p> <p><input type="checkbox"/> Гонококковая инфекция</p> <p><input type="checkbox"/> Вирус простого герпеса</p> <p><input type="checkbox"/> Вирус папилломы человека (ВПЧ) (какой тип? _____)</p> <p><input type="checkbox"/> Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)</p> <p><input type="checkbox"/> Не знаю, не обследовалась</p>
<p>28. Болели ли Вы за последний год какими-либо острыми заболеваниями? Были ли осложнения?</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет, не болела</p> <p><input type="checkbox"/> Да, укажите какие:</p> <p>- ОРВИ (грипп, парагрипп, аденовирус)</p> <p>- Гайморит</p> <p>- Бронхит</p> <p>- Пневмония</p> <p>- COVID-19 (в каком году? во время беременности или нет?)</p>

(подчеркните подходящие один или несколько ответов)	<input type="checkbox"/> Другое _____
29. Привиты ли Вы согласно календарю прививок?  (подчеркните подходящий ответ)	<input type="checkbox"/> Нет (почему? _____) <input type="checkbox"/> Да
30. Страдаете ли Вы какими-либо хроническими экстрагенитальными заболеваниями?  (подчеркните подходящие один или несколько ответов, при необходимости напишите заболевание)	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (какими?) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Заболевания органов дыхательной системы (гайморит, трахеит, бронхит, бронхиальная астма, туберкулез (в анамнезе и/или контакт с пациентами с установленным диагнозом туберкулез))</li> <li>○ Заболевания сердца и сосудов (врожденные пороки развития, нарушения ритма сердца, пролапс митрального клапана, гипертоническая болезнь, артериальная гипертензия, гипотония, варикозное расширение вен нижних конечностей)</li> <li>○ Заболевания желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастрит, панкреатит, жировой гепатоз, желчнокаменная болезнь, синдром Жильбера, холецистит, цирроз печени, печеночный холестаз, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, целиакия)</li> <li>○ Заболевания органов мочевыделительной системы (мочекаменная болезнь, пиелонефрит, цистит)</li> </ul>

- Заболевания щитовидной железы (узел или узлы, гипотиреоз, гипертиреоз, хронический аутоиммунный тиреоидит)
- Сахарный диабет (какой тип?) \_\_\_\_\_
- Заболевания крови (анемия, тромбоцитопения, тромбофилии (врожденная: Лейденская мутация (мутация фактора V), дефициты протеинов C, S и антитромбина; приобретенная: антифосфолипидный синдром)). Если есть анемия, то укажите какой вид и какая степень \_\_\_\_\_
- Заболевания кожи (дерматиты (в том числе нейродермит), экзема, акне, псориаз, розацеа, пиодермия, фурункулы, лишай, микозы, меланома, себорея)
- Заболевания глаз (миопия, астигматизм, конъюнктивит, диабетическая ретинопатия, заболевания зрительного нерва)
- Заболевания суставов (артрит, бурсит, остеоартроз, остеохондроз позвоночника, тендинит, врожденная дисплазия тазобедренного сустава)
- Заболевания нервной системы (эпилепсия, мигрень, невралгии)
- Аутоиммунные заболевания (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, диабет 1 типа, псориаз, тиреоидит Хашимото, витилиго)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Аллергические заболевания (знаете ли, на что аллергия: лекарственные препараты, сезонная аллергия, шерсть животных, клещи, продукты питания, другое, укажите _____)</li> <li>○ Вирусные гепатиты (болезнь Боткина (гепатит А), гепатиты В, С, D, E)</li> <li>○ Другие (какие?) _____</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> Не знаю, не обследовалась</p>
<p>31. Страдаете ли Вы какими-либо гинекологическими заболеваниями?</p> <p>(подчеркните подходящие один или несколько ответов, при необходимости напишите заболевание)</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет, я здорова</p> <p><input type="checkbox"/> Заболевания шейки матки и влагалища:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- бартолинит</li> <li>- вульвовагинит</li> <li>- кольпит</li> <li>- эктопия шейки матки</li> <li>- цервицит</li> <li>- бактериальный вагиноз</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> Миома матки (_____ неделя):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- субмукозная</li> <li>- интерстициальная</li> <li>- субсерозная</li> <li>- интралигаментарная</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> Эндометриоз</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- матки (аденомиоз)</li> <li>- шейки</li> <li>- придатков</li> <li>- брюшины</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> Пороки развития половых органов</p> <p>_____</p>

	<input type="checkbox"/> Аномальные маточные кровотечения (кровотечения чрезмерные по длительности (более 8 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и/или частоте (менее 24 дней)) <input type="checkbox"/> Гиперплазия эндометрия <input type="checkbox"/> Полип эндометрия и/или цервикального канала <input type="checkbox"/> Хронические воспалительные заболевания придатков матки (сальпингоофорит, сальпингит) <input type="checkbox"/> Синдром поликистозных яичников (СПЯ) <input type="checkbox"/> Апоплексия яичника <input type="checkbox"/> Образования яичников <input type="checkbox"/> Заболевания молочных желез <hr/> <input type="checkbox"/> Другие (указать, какие) <hr/> <input type="checkbox"/> Не знаю, не обследовалась
<p>32. Какие оперативные вмешательства были у вас в течение жизни?</p> <p>(подчеркните подходящий ответ)</p>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (какие?) _____
<p>33. Были ли у Вас осложнения во время беременности? (рвота беременных, угрожающий выкидыш). Какое лечение проводилось?</p>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (какие и какое лечение проводилось?) _____

(подчеркните подходящий ответ)	
34. Какую контрацепцию Вы использовали?	_____
35. Принимали ли Вы комбинированные оральные контрацептивы (КОК)? Если да, то какие и как долго?  (подчеркните подходящий ответ)	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (какие?) _____
36. Планировали ли Вы беременность?  (подчеркните подходящий ответ)	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да _____
37. Принимаете ли Вы в настоящее время какие-либо препараты? Укажите названия препаратов, какими курсами и в какой дозировке принимаете?  (подчеркните подходящие один или несколько ответов, при необходимости напишите препараты)	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (какие?) - Антибактериальные препараты _____ - Цитостатические препараты _____ - Психотропные препараты _____ - Противосудорожные препараты _____ - Другие (какие?) _____

<p>38. Были ли у Вас гистероскопия / гистерорезектоскопия и _____ раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки? Если да, то по какому поводу и сколько раз? Результат гистологического исследования?</p> <p>(подчеркните подходящий ответ)</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет</p> <p><input type="checkbox"/> Да _____</p>
<p>39. Как часто Вы посещаете врача-акушера-гинеколога в женской консультации?</p> <p>(подчеркните подходящий ответ)</p>	<p><input type="checkbox"/> Регулярно, 1 раз в 6 месяцев</p> <p><input type="checkbox"/> Регулярно, 1 раз в год</p> <p><input type="checkbox"/> Посещаю нерегулярно, но в течение последнего года была</p> <p><input type="checkbox"/> Посещаю нерегулярно</p> <p><input type="checkbox"/> Последний раз была более 2-х лет назад</p> <p><input type="checkbox"/> Посещаю только при появлении жалоб</p> <p><input type="checkbox"/> Не была ни разу</p>
<p>40. Принимаете ли Вы какие-либо витаминные и/или минеральные добавки или препараты?</p> <p>(подчеркните подходящий ответ)</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет</p> <p><input type="checkbox"/> Периодически (какие?) _____</p> <p><input type="checkbox"/> Да, постоянно (какие?) _____</p>
<p>41. Едите ли Вы мясо, рыбу?</p>	<p><input type="checkbox"/> Не ем вообще, я веганка</p>

<p>Что едите чаще (подчеркните)?</p> <p>(подчеркните подходящий ответ)</p>	<p><input type="checkbox"/> Не ем вообще, я вегетарианка</p> <p><input type="checkbox"/> Ем несколько раз в месяц</p> <p><input type="checkbox"/> Ем несколько раз в неделю</p> <p><input type="checkbox"/> Ем каждый день</p>
<p>42. Придерживаетесь ли Вы какой-либо диеты?</p> <p>Если да, то какой?</p> <p>(подчеркните подходящий ответ)</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет</p> <p><input type="checkbox"/> Да _____</p>
<p>43. Сколько калорий в день вы потребляете?</p>	<p>_____</p>
<p>44. Были ли у Вас попытки снизить вес? Успешно или нет?</p> <p>(подчеркните подходящий ответ)</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет</p> <p><input type="checkbox"/> Да _____</p>
<p>45. Обращались ли Вы к врачу-эндокринологу по поводу снижения веса? Что назначал врач-эндокринолог?</p> <p>(подчеркните подходящий ответ)</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет</p> <p><input type="checkbox"/> Да _____</p>
<p>46. Как часто вы пьете кофе?</p>	<p><input type="checkbox"/> Не пью вообще</p> <p><input type="checkbox"/> Редко (раз в месяц/неделю), подчеркните</p>

(подчеркните подходящий ответ)	<input type="checkbox"/> Каждый день (менее или более 300,0 мг/сут (более 1,5 чашек эспрессо по 200,0 мл или более 2-х чашек капучино/лате/американо по 250,0 мл, или более 3-х чашек растворимого кофе по 250,0 мл))
47. Сколько минут в день Вы уделяете физической активности? Сколько шагов в день Вы ходите?	<hr/>
48. Есть ли у Вас дефицит фолиевой кислоты? Когда Вы сдавали и какое было значение?  (подчеркните подходящий ответ)	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да _____ <input type="checkbox"/> Не знаю
49. Есть ли у Вас дефицит витамина D? Когда Вы сдавали и какое было значение?  (подчеркните подходящий ответ)	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да _____ <input type="checkbox"/> Не знаю
50. Была ли у Вас анемия в анамнезе? Была ли у Вас анемия во _____ время беременности? Какое значение гемоглобина было? Какие препараты Вам назначали?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да _____ <input type="checkbox"/> Не знаю

(подчеркните подходящий ответ)	
51. I-ая явка в женскую консультацию	
52. Состояли ли Вы на учете по беременности в женской консультации?  (подчеркните подходящий ответ)	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да

*Спасибо Вам большое за участие в анкетировании!*

**Приложение Б**  
**(справочное)**

**Информация для пациента (участника исследования) и форма  
информированного согласия**

**Пожалуйста, внимательно прочитайте информацию для пациента и задайте любые интересующие Вас вопросы.**

**Исследование:** «Ранние репродуктивные потери при ожирении»

**Исследователи:** профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН, д.м.н., профессор Оразмурадов А.А.; аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН Кузьмина Е.А.

**Учреждения, проводящие исследование:** 1) государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента Здравоохранения города Москвы», 115516, г. Москва, ул. Бакинская, 26; 2) государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»; 3) лаборатория Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (ФГБНУ «НИИОПП»); 4) клиничко-диагностическая лаборатория акционерного общества «Клиника К+31».

Вам предлагается принять участие в научном исследовании. Вы должны понимать, что, во-первых, участие в научном исследовании является полностью добровольным. Во-вторых, существуют важные различия в оказываемой медицинской помощи при участии в исследовании и вне исследования.

Основная задача научного исследования – это получение новой информации, и Ваше участие в этом исследовании может помочь другим пациентам в дальнейшем.

Команда исследования (Ваш врач-исследователь и персонал исследования) будут следовать инструкциям по проведению данного научного исследования.

Данный документ согласия содержит важную информацию о научном исследовании. Пожалуйста, внимательно прочитайте ее перед тем, как примете

решение об участии. Только Вы принимаете решение о том, участвовать ли в исследовании, и Вы вправе в любой момент отказаться от дальнейшего участия в исследовании. Если Вы примете решение участвовать в данном исследовании, Вам будет необходимо подписать данный документ. Вам будет выдан на руки собственный экземпляр подписанного документа.

Данное исследование проводится аспирантом кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

В данном документе Вы найдете описание исследования «Ранние репродуктивные потери при ожирении». Все исследования проводятся с соблюдением Хельсинкской декларации о проведении медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта.

#### **В чем цель этого исследования?**

Вас пригласили принять участие в данном научном исследовании, потому что Вы страдаете ожирением и у вас случилась репродуктивная потеря.

Цель данного исследования – улучшить прогнозирование риска ранних репродуктивных потерь при ожирении.

В результате проведенного исследования будут расширены представления о патогенезе ранних репродуктивных потерь при ожирении, а также существенно дополнены имеющиеся сведения о факторах риска. Будут выявлены клинико-анамнестические и лабораторные факторы риска ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением; планируется исследовать протеомный профиль женщин с ожирением и ранними репродуктивными потерями с помощью масс-спектрометрического анализа и установить его отличия от пациенток с ожирением и прогрессирующими беременностями; планируется установить патогенетически значимую взаимосвязь носительства полиморфизмов генов-кандидатов *VEGF-A* (*C2578A*, *rs699947*), *TNF- $\alpha$*  (*G4682A*, *rs18000629*), *eNOS* (*T786C*, *rs2070744*), *MTHFR* (*Ala222Val*, *C677T*, *rs1801133*), *GSTP1* (*Ile105Val*, *rs1695*) у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями; планируется исследование

морфологических особенностей эндометрия у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями; будут выявлены предикторы риска ранних репродуктивных потерь при ожирении; на основании результатов будет создана прогностическая модель ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением и дополнен алгоритм прегравидарной подготовки женщин с ранними потерями беременности при ожирении.

### **Обязательно ли мне участвовать в этом исследовании?**

Вы можете сами решить, будете Вы участвовать в этом исследовании или нет (это Ваш выбор). Если Вы решите принять участие в исследовании, Вас попросят заполнить, подписать и датировать данную форму информации для пациента или его родственника, а также сохранить ее у себя, так как она содержит полезные сведения об исследовании и контактные телефоны врача. Вы по-прежнему сможете в любой момент отказаться от дальнейшего участия в исследовании, не объясняя причины, и Ваше решение никак не отразится на качестве Вашего дальнейшего общения и лечения. Вам сразу же сообщат, если в какой-то момент появится дополнительная информация, которая может повлиять на Ваше согласие продолжать участие в исследовании.

### **Что будет происходить во время исследования?**

Во время участия в исследовании врач соберет подробный анамнез (историю) вашей жизни и вашего заболевания, внимательно изучит всю медицинскую документацию, включая анализы крови и другие исследования, которые были сделаны ранее. Вас попросят заполнить анкеты. Забор венозной крови для проведения исследования, в ходе которого будут изучаться биохимические показатели и генетические полиморфизмы в структуре ДНК, уровни экспрессии генетической панели в ядродержащих клетках крови на входе в исследование, а также протеомный профиль с помощью масс-спектрометрического анализа, морфологическое исследование эндометрия с помощью вакуум-аспирации. В ходе генетического исследования Вы получите только ту информацию, которую исследователь считает значимой и надёжной. Исследователь гарантирует

сохранение конфиденциальности – все сведения будут анализироваться в анонимном порядке.

Предполагается длительное хранение биологических образцов крови в биобанке (даже после окончания исследования), доступ к ним будет иметь только врач-генетик в процессе генетического исследования. В ходе каких-либо ошибок (например, ошибке лабораторного анализа) Вас попросят снова сдать кровь для проведения генетического исследования. Вы по-прежнему сможете в любой момент отказаться от генетического исследования, не объясняя причины, и Ваше решение никак не отразится на качестве Вашего дальнейшего общения и лечения.

**Какие риски и возможные неудобства могут быть связаны с участием в данном исследовании?**

Заполнение опросника. Опросник может содержать вопросы деликатного характера. Вы можете отказаться от ответа на любой вопрос, который вызывает у Вас дискомфорт. Если Вас будет что-то беспокоить после заполнения опросника, Вам следует обратиться к врачу-исследователю.

**Будет ли мое участие в исследовании конфиденциальным?**

Да, все сведения, полученные в процессе обследования, в т.ч. биологический материал, будут анализироваться в анонимном порядке и будут рассматриваться как конфиденциальная информация, без дальнейшего распространения. При необходимости Ваш врач, ответственный за исследование, может обратиться к Вашим родственникам или знакомым, а также к лечащему врачу или другому медицинскому персоналу, отвечающему за Ваше лечение, чтобы собрать сведения о Вашем состоянии здоровья, если это важно для данного исследования. У Вас будет право иметь доступ к Вашим личным данным, и вносить исправления через Вашего врача, ответственного за исследование. В случае преждевременного прекращения участия в исследовании будет использоваться вся информация, полученная до этого момента.

**Как будут использоваться результаты исследования?**

Результаты этого исследования будут опубликованы в каком-либо медицинском журнале. Информация будет рассматриваться как конфиденциальная,

и ни при каких обстоятельствах Ваше имя не будет раскрыто.

### **Страхование и стоимость участия**

Клиническое исследование, проведение генетического и масс-спектрометрического исследований будут для Вас бесплатны. Никакого материального вознаграждения за участие в исследовании не предусмотрено.

### **Кто оценивал это исследование?**

Протокол данного исследования был рассмотрен и одобрен Этическим комитетом при Российском Университете Дружбы Народов.

### **Контактная информация**

Если у Вас возникнут какие-либо вопросы, пожалуйста, обращайтесь к Вашему врачу, ответственному за исследование:

Доктор Ф.И.О. Кузьмина Екатерина Александровна

Тел: 8-915-145-58-08

Спасибо, что Вы рассматриваете возможность участия в этом исследовании

### **Информированное согласие пациента**

Я, нижеподписавшийся(-аяся), (Ф.И.О.)

---

даю добровольное согласие принять участие в исследовании: «Ранние репродуктивные потери при ожирении». Врач-исследователь: Кузьмина Екатерина Александровна.

Я получил(ла) исчерпывающие разъяснения от сотрудника, который обсуждал со мной вопрос о моем участии в исследовании, по поводу характера, целей и продолжительности данного исследования.

Я подтверждаю, что я полностью прочитал(а) и понял(а) прилагаемую информацию.

Мне была предоставлена полная и понятная информация для участника исследования.

У меня была возможность задать все возникшие вопросы.

Я понимаю, что участие в этом исследовании добровольное. Я могу в любое время и без объяснения причин забрать свое согласие, и это не повлечет никаких нежелательных последствий для моего дальнейшего общения и лечения.

Я понимаю, что уполномоченные представители контролирующих организаций и этического комитета могут ознакомиться с некоторыми разделами моей медицинской документации, относящейся к моему участию в данном исследовании. Своей подписью я предоставляю им право доступа к моей медицинской документации.

Я понимаю, что в ходе данного исследования будет собрана информация, которая будет рассматриваться как конфиденциальная. Никому и никогда не будет сообщаться мое имя.

Я не буду пытаться ограничить возможное использование результатов исследования.

Я согласен(сна) принять участие в данном исследовании и сотрудничать с врачом-исследователем доктором Кузьминой Екатериной Александровной при необходимости с уполномоченными сотрудниками из ее группы.

Я обязуюсь немедленно сообщать ему обо всех замеченных отклонениях от нормы.

Я согласен(сна) с тем, что мой лечащий врач или другие врачи, ответственные за мое лечение, будут проинформированы о моем участии в данном исследовании.

Я согласен(сна) с тем, что мой врач-исследователь может обратиться к моим родственникам или знакомым, лечащему врачу или другим врачам, ответственным за мое лечение, для получения информации о состоянии моего здоровья, если это важно для данного исследования.

Я получил (а) подписанный экземпляр этой формы информации для пациента и согласия на участие в исследовании.

*ФИО пациента:*

*Дата*

*Подпись*

---

*ФИО исследователя:*

*Дата*

*Подпись*

---

## Приложение В (справочное)

Пример результата исследования на хромосомные аномалии

Молекулярно-генетический кариотип	Интерпретация
rsa(X)x2,(Y)x1,(1-22)x3	Выявлена триплоидия

Пример результата исследования на генные мутации

Ген	Вариант	Результат
<i>DHCR7</i>	c.98+2_98+6del	не обнаружено
	c.48_78del	
	c.60_61insA	
<i>DYNC2H1</i>	c.1355_1358del(p.Ile452fs)	не обнаружено
	c.1324_1325del	
	g.16608del	
	c.1141_1150del	
	c.1135-3_1135-1dup	
	p.Thr1392fs	
<i>GLE1</i>	c.4162_4170dup(p.Val1388_Thr1390dup)	не обнаружено
	c.100-7_100-3del	
	c.116_117dup	
	c.357_364del (p.Gln121fs)	
	c.375dup	
<i>ITGA8</i>	c.337del	не обнаружено
	c.1622_1626del (p.Glu541fs)	
	c.2436_2439del (p.Ser813fs)	
	c.2480_2482del (p.Val827del)	
	c.1750_1751del	
<i>MKSI</i>	c.184_190del (p.Thr62fs)	не обнаружено
	c.370C>T (p.Arg124Ter)	
<i>PORCN</i>	c.1049del (p.Val350fs)	не обнаружено
	c.1079_1081dup (p.Val360dup)	
	c.1059_1071dup (p.Thr358fs)	
	c.835C>T	
<i>SLC26A2</i>	c.835C>T	не обнаружено
	c.1138G>C(p.Gly380Arg); c.1138G>A (p.Gly380Arg)	
<i>FGFR3</i>	c.1138G>C(p.Gly380Arg); c.1138G>A (p.Gly380Arg)	не обнаружено

**Заключение:** выявлена триплоидия, исследуемые мутации не обнаружены.

## Приложение Г (справочное)

### Шкала воспринимаемого стресса (Perceived Stress Scale - PSS).

*Инструкция:*

Оцените, пожалуйста, как часто в течение прошедшего месяца Вы испытывали те или иные мысли и чувства, используя следующую шкалу ответов:

0 — «никогда», 1 — «почти никогда», 2 — «иногда», 3 — «часто», 4 — «очень часто».

***В течение прошедшего месяца как часто Вы...***

1.	... расстраивались из-за того, что происходило неожиданно?	0	1	2	3	4
2.	... чувствовали, что не способны контролировать важные моменты своей жизни?	0	1	2	3	4
3.	... нервничали и испытывали стресс?	0	1	2	3	4
4.	... успешно справлялись с нервировавшими Вас жизненными трудностями?	0	1	2	3	4
5.	... эффективно справляетесь с важными изменениями, происходящими в Вашей жизни?	0	1	2	3	4
6.	... чувствовали уверенность в своей способности справляться с личными проблемами?	0	1	2	3	4
7.	... чувствовали, что все идет так, как это нужно Вам?	0	1	2	3	4
8.	... обнаруживали, что не можете справиться со всем, что Вам приходилось делать?	0	1	2	3	4
9.	... могли контролировать свою раздражительность?	0	1	2	3	4
10.	... чувствовали, что находитесь на вершине успеха?	0	1	2	3	4
11.	... злились из-за того, что происходило без контроля с Вашей стороны?	0	1	2	3	4
12.	... ловили себя на мыслях о том, что Вам предстоит выполнить?	0	1	2	3	4
13.	... могли контролировать то, на что тратите свое время?	0	1	2	3	4
14.	... чувствовали, что Вам не преодолеть всех скопившихся трудностей?	0	1	2	3	4

**Интерпретация:**

Для получения общего показателя воспринимаемого стресса необходимо сложить оценки по прямым пунктам по восходящей шкале (0 — «никогда», 1 — «почти никогда», 2 — «иногда», 3 — «часто», 4 — «очень часто») и по обратным пунктам по нисходящей шкале (4 — «никогда», 3 — «почти никогда», 2 — «иногда», 1 — «часто», 0 — «очень часто»).