

Кузьмина Екатерина Александровна

РАННИЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПОТЕРИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института.

Научный руководитель:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии МИ РУДН,
доктор медицинских наук, профессор

**Оразмурадов
Агамурад Акмамедович**

Официальные оппоненты:

заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО
«Кемеровский государственный медицинский
университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

**Артымук
Наталья Владимировна**

главный научный сотрудник ФГБУ
«НМИЦ эндокринологии
имени академика И.И. Дедова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

**Григорян
Ольга Рафаэлевна**

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (153045, Российская Федерация, г. Иваново, ул. Победы, д. 20).

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 года в «___» часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300017>.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.017
кандидат медицинских наук

**Орехов
Роман Евгеньевич**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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. По данным статистических исследований, к 2050 г. ожидается увеличение численности людей, страдающих ожирением, до 3,8 млрд человек (Ng M. et al., 2025; World Obesity Atlas, 2025). В тройку стран-лидеров по распространенности ожирения среди населения входят США – 42,9%, Австралия – 31,8% и Россия – 28,1% (ВОЗ, 2024). Экспоненциальный рост данного заболевания вызвал лавинообразное увеличение числа ранних репродуктивных потерь (Oropku A.A. et al., 2023; Duah J. et al., 2025).

В основе патогенеза ранних репродуктивных потерь при ожирении лежит нарушение процесса имплантации. Секретируемые жировой тканью провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-6, интерферон- γ) 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 (Ahmad R. et al., 2022).

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 аваскуляризованы. 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.

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 (Yong W. et al., 2023).

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 (Хаддад Х., 2023; Akkus N. et al., 2025; Lee J.Y. et al., 2025; Ryu C.S. et al., 2025). 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-*A* (*VEGF-A*) подвержены риску невынашивания беременности больше, чем пациентки без данных генотипов независимо от массы тела. Установлена связь между экспрессией вышеуказанного гена и невынашиванием беременности (Guo X. et al., 2021;

Kniołek M. et al., 2021). 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*). 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.

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 (Kim H.I. et al., 2022; Ku C.W. et al., 2023). В этом вопросе контраверсионны позиции Cai Z. et al. (2024) и Dai F.F. et al. (2022) обнаруживших, что высокая экспрессия *TNF-α* ассоциирована с СВ и НБ в I-м триместре гестации. Kim H.I. et al. (2022) доказали наличие прямой связи между носительством гена *TNF-α* и повторными выкидышами у женщин вне зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

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). 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. Tóth E. et al. (2024) рассматривают плацентарные белки в качестве маркеров невынашивания беременности: свободная β-субъединица хорионического гонадотропина человека, ассоциированный с беременностью плазменный белок А и плацентарный фактор роста.

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-anamnestические 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 С1, транстиретин, ретинол-связывающий белок 4, ангиотензиноген, α-1-антихимотрипсин, α-субъединица гемоглобина, легкая цепь иммуноглобулина κ 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- α* (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 С1, транстиретин, ретинол-связывающий белок 4) при ранних потерях беременности при ожирении и их прогностической ценности. Предложена и подтверждена гипотеза о значении роли полиморфизмов генов *TNF- α* (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 исследования. 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 преемственности 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-anamnestических, 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 кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института (МИ) РУДН им. П. 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.

Критерии включения в 1-ю группу: возраст от 18 лет до 49 лет; ИМТ $\geq 30,0$ кг/м², МКБ-10: E66.0 – Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов;

ранние репродуктивные потери (маточная НБ или СВ) по данным ультразвукового исследования (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/м², но $< 25,0$ кг/м²; ранние репродуктивные потери (маточная НБ или СВ) 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/м², 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/м², но $< 25,0$ кг/м²; 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/м² или ИМТ ≥ 25 кг/м², но < 30 кг/м²; 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 в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий; внематочная беременность; многоплодная беременность; срок гестации > 12 недель; беременности с любым исходом в анамнезе (роды, аборты, 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 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 клинико-лабораторное обследование участниц исследования (молекулярно-биологическое исследование крови и масс-спектрометрия сыворотки крови, 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)».

Дизайн диссертационного исследования представлен на Рисунке 1.

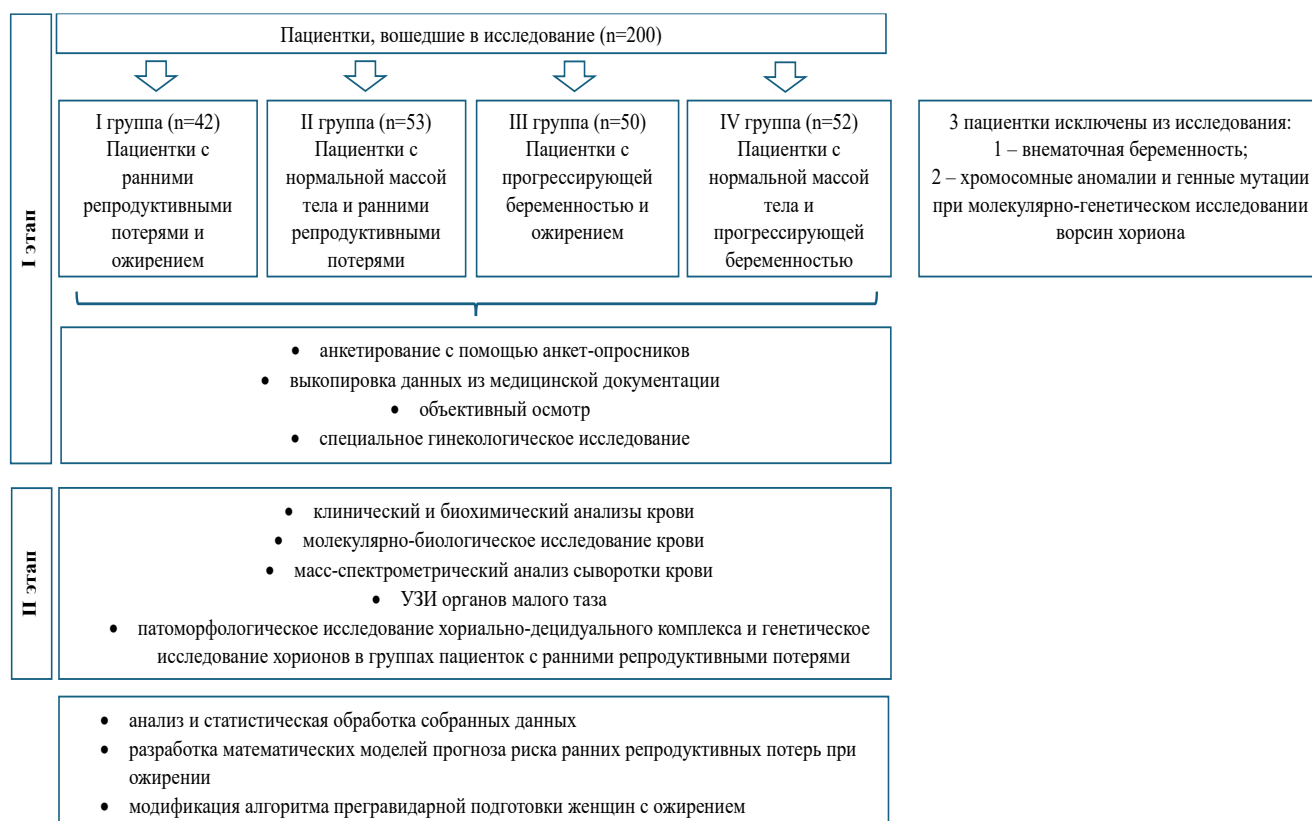


Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

Анкетирование беременных проводили с помощью анкет-опросников, разработанных лично автором, содержащих 52 вопроса.

Пациенткам с НБ проводили медикаментозное (31,5%) и хирургическое прерывание беременности (68,5%). Хирургическое прерывание НБ и опорожнение полости матки после СВ осуществляли с помощью электрического вакуум-асpirатора (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. Обработку материала, заключение в парафин и приготовление гистологических препаратов производили по общепринятой методике. Медикаментозный метод прерывания НБ осуществляли с помощью

препаратов Мифепристон и Мизопростол согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Выкидыш (самопроизвольный аборт)» (2024).

Всем женщинам с НБ проводили комплексное молекулярно-генетическое исследование ворсин хориона с помощью теста «Анеускрин PLUS» для исключения или подтверждения хромосомных аномалий и генных мутаций. Данное исследование выполняли в медико-генетическом центре ООО «Проген» (г. Москва), материалом для исследования служили хорион и плодное яйцо.

В клиничко-диагностической лаборатории акционерного общества «Клиника К+31» (зав. лаб. – О.Ю. Лыиков, биолог – Е.М. Тихомирова) было проведено молекулярно-биологическое исследование образцов венозной крови изучаемых генов и их полиморфизмов: *eNOS* (T786C, rs2070744), *VEGF-A* (C2578A, rs699947), *MTHFR* (Ala222Val, C677T, rs1801133), *TNF- α* (G4682A, rs18000629), *GSTP1* (He105Val, rs1695). Определение полиморфных вариантов генов проводили с помощью наборов реагентов «SNP-Скрин» принципами детекции (Синтол, Россия). 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 Евроген, Россия) согласно протоколу фирмы-производителя. 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.

Масс-спектрометрический анализ проводили в лаборатории Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (директор – член-корр. РАН, проф. С.Г. Морозов). Масс-спектрометрию сыворотки крови осуществляли 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. Полуколичественный анализ концентраций белковых молекул выполняли 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.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клиничко-анамнестическими 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., транстиретины $\geq 416,83$ 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 клинико-anamнестических, 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 [International Business Machines (IBM), США].

Для статистического анализа использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Для описания количественных данных с нормальным распределением применяли среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (\pm SD), 95% доверительный интервал (95% ДИ). 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).

Для всех качественных признаков указывали абсолютные (n) и относительные частоты (%). Для оценки качественных переменных использовали параметр отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ для определения шансов возникновения признака в исследуемых группах. Для оценки диагностической значимости категориальных переменных при прогнозировании исходов, а также качество прогностической модели определяли с помощью метода ROC-кривых с диагональной опорной линией. В ходе ROC-анализа рассчитывали площадь под ROC-кривой с 95% ДИ. Значение показателя, выше которого наблюдается риск исхода, определяли в точке cut-off.

Для выявления корреляционной связи между показателями использовали метод корреляционного анализа. Применяли непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Полученные значения интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока, характеризуя тесноту корреляционной связи. Для построения прогностических моделей риска ранних репродуктивных потерь при ожирении использовали метод бинарной логистической регрессии. Статистически значимыми различиями считали показатели уровня $p < 0,05$.

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 РУДН 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 МИ 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты и их обсуждение. Средний возраст женщин с потерями гестации в I-м триместре и ожирением составил $33,6 \pm 7,4$ года, а при нормальной массе тела – $33,0 \pm 5,0$ года. Различия исследуемых групп по возрасту оказались статистически незначимыми ($p = 0,156$).

Проведенный анализ показал, что возраст партнеров имел значимые различия между исследуемыми группами ($p = 0,036$). Средний возраст партнеров женщин с ранними репродуктивными потерями и ожирением составил $39,1 \pm 7,8$ года, а с прогрессирующими беременностями – $35,5 \pm 6,2$ года. Полученные результаты сопоставимы с мировыми данными: возраст мужчины старше 40 лет является значимым фактором риска репродуктивных потерь (Yong W. et al., 2023; Al-Alami Z. et al., 2024; Mehra V.M. et al., 2025).

Средний возраст коитархе среди беременных в исследуемых группах составил 18 полных лет. С позиции риска ранних репродуктивных потерь этот показатель оказался статистически незначимым ($p = 0,605$).

В настоящем исследовании оценивали влияние работы в условиях вредного производства на риск ранних репродуктивных потерь. Выявлено, что 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, оказалась в 8,2 раза выше (ОШ=8,2; 95% ДИ: 0,9-70,8), а у женщин с нормальной массой тела – в 9,1 (ОШ=9,1; 95% ДИ: 1,1-75,3). Зубков Д.В. и соавт. (2024) выявили, что у работающих на тяжелых производствах, вероятность потери беременности в I-м триместре составляет около 35%. Sejbaek C.S. et al. (2025) показали, что у беременных, подвергшихся на работе высокой эмоциональной нагрузке или работающих в условиях тяжелого физического труда, увеличивается риск развития СВ. Kim C.B. et al. (2023) установили, что у работающих беременных на производстве и в сфере здравоохранения риск потери гестации на раннем сроке был выше, чем у беременных, занятых работой в финансовой и страховой сферах. 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 $\geq 30,0$ кг/м². Ряд отечественных 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 (Жирнов И.А. и соавт., 2024; Фесенко М.А. и соавт., 2025).

В ходе исследования обнаружено, что частота хронического стресса в повседневной жизни значительно различалась между группами ($p = 0,001$). У женщин с ожирением и ранними потерями беременности частота хронического стресса в повседневной жизни была в 19,6 раз выше в сравнении с пациентками с прогрессирующей беременностью (ОШ=19,6; 95% ДИ: 2,4-158,5). При сравнении распространенности стрессового фактора в группах респонденток с нормальной массой тела установлено, что женщины с ранними репродуктивными потерями в 20,1 раз чаще указывали на присутствие в их жизни хронического стресса (ОШ=20,1; 95% ДИ: 2,6-159,1). Schlier K.C. et al. (2022) выявили, что влияние постоянного стресса на беременных в I-м триместре является фактором риска ранних репродуктивных потерь. 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 улучшению исходов беременности.

Курение до беременности оказалось статистически значимым фактором риска ранних потерь беременности ($p = 0,001$). Курящих пациенток до беременности было в 1,3 раза 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 при нормальной массе тела – 86,5%. Курение до беременности в 4,4 раза чаще влияло на потери гестации при ожирении (ОШ=4,4; 95% ДИ: 1,8-11,0) и в 3,7 раза – при нормальной массе тела (ОШ=3,7; 95% ДИ: 1,5-9,0).

Статистически значимым по степени вредности оказался вид табачного изделия – сигареты ($p = 0,001$); в отличие от них курение электронных сигарет, вейпов, а также пассивное вдыхание табачного дыма оказались статистически не значимы ($p > 0,05$). Репродуктивные потери возникали в 13,3 раза чаще у курящих сигареты женщин с ожирением (ОШ=13,3; 95% ДИ: 2,8-62,8) и в 26,2 раза – у курящих с нормальной массой тела (ОШ=26,2; 95% ДИ: 3,6-205,6). Наши данные аналогичны таковым Зубкова Д.В. и соавт. (2024), показавшим, что у каждой пятой курящей встречаются репродуктивные потери в I-м триместре беременности. Ряд зарубежных исследований демонстрируют негативное влияние курения на вынашивание беременности (Wells A.C. et al., 2023; Al-Alami Z. et al., 2024; Xiang S. et al., 2025). Связь между курением до

наступления беременности у женщин с ожирением и развитием у них СВ, а также еще большее возрастание риска СВ или НБ при курении во время беременности продемонстрировали Wang Q. et al. (2023). Однако в настоящем исследовании курение во время гестации оказалось статистически незначимым, вероятно из-за того, что больше половины пациенток из групп с ранними репродуктивными потерями после зачатия бросили курить ($p = 0,139$).

Проведенный анализ показал, что антропометрические показатели (масса тела, ИМТ, окружность талии) женщин в группе с ожирением ожидаемо были выше по сравнению с нормальной массой тела ($p = 0,001$). Средние значения для ИМТ в группе женщин с ожирением и ранними репродуктивными потерями составили: $Me=31,2$ кг/м²; IQR: 30,5-33,0; min-max=30,0-41,5; для массы тела – $Me=84,0$ кг; IQR: 79,0-88,0; min-max=67,0-120,0; для окружности талии – $Me=84,5$ см; IQR: 83,0-86,0; min-max=80,0-88,0. Увеличение массы тела до беременности приводит к усилению окислительного стресса и развитию системного воспаления, вследствие чего снижается рецептивность эндометрия, приводящая к неблагоприятным исходам беременности (Eapen A. et al., 2021). Результаты Syböck K. et al. (2023), Sonu H.S. et al. (2024) и Podilyakina Y. et al. (2025) схожи с полученными в настоящем исследовании данными и позволяют подтвердить необходимость относить женщин с ожирением к группе высокого риска возникновения СВ или НБ.

Уровень систолического артериального давления (САД) в группе пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями был выше ($Me=121$ мм рт. ст.; IQR: 120,0-125,0; min-max=110,0-140,0) по сравнению с остальными группами ($p = 0,001$). Результаты коллег из Великобритании контраверсионны этим данным. Morales-Berstein F. et al. (2026) показали, что уровни САД и диастолического артериального давления (ДАД) не влияли на исход беременности в I-м триместре.

Изучение особенностей гинекологического анамнеза показало, что у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями менархе наступало раньше по сравнению с женщинами с нормальной массой тела ($p = 0,024$). Однако Беженарь В.Ф. и соавт. (2021) показали, что возраст менархе при ожирении и ранних репродуктивных потерях был статистически значимо выше, чем у женщин с нормальным ИМТ. 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): по их данным, 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.

Прегавидарная подготовка является важным этапом на пути не только к успешному зачатию, но и к благоприятному течению и благополучным исходам беременности, особенно у женщин с ожирением. Ряд исследований демонстрируют не только важность подготовки к гестации, но и консультирования врачом акушером-гинекологом пациенток репродуктивного возраста по этому поводу (Петрушина А.Д. и соавт., 2024; Arsenault C. et al., 2024; Schenkelaars N. et al., 2024). Известно, что на этапе прекоцепции и на протяжении I-го 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 (Schenkelaars N. et al., 2024). Петрушина А.Д. и соавт. (2024) и Schenkelaars N. et al. (2024) подтверждают необходимость прегавидарной подготовки. По данным литературы, лишь 5% супружеских пар осознанно

планируют беременность (Шелемех К.Е. и соавт., 2021). Настоящее исследование показало, что 33 % женщин готовились к беременности (65 пациенток из 197). Всего четыре пациентки с ранними репродуктивными потерями проходили прегравидарную подготовку по сравнению с женщинами с прогрессирующими беременностями (4,2% против 59,8%).

При изучении распространенности гинекологических заболеваний среди беременных выявлено, что перенесенные инфекции, передаваемые половым путем, чаще выявляли у пациенток с нормальной массой тела и ранними репродуктивными потерями по сравнению с участницами с ожирением и прогрессирующими беременностями (17,0% против 2,0%, $p = 0,034$).

В процессе анализа встречаемости экстрагенитальных заболеваний среди женщин сравниваемых групп были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$). Наличие хронического гастрита при ранних репродуктивных потерях у пациенток с ожирением регистрировалось в 6,6 раза чаще (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) чаще приводят к развитию чрезмерной рвоты беременных.

Установлено, что пациентки с ранними репродуктивными потерями и ожирением в 8,5 раза болели COVID-19 до наступления беременности чаще, чем пациентки 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 COVID-19 на исходы беременности. Существует ряд исследований, не выявивших негативного влияния вируса на течение гестации, но обнаруживших связь между перенесенным заболеванием и нарушениями менструального цикла, а также со снижением овариального резерва (Еркенова С.И. и соавт., 2023; Аабакке А.А. et al., 2023; Зеленева Ю.В. и соавт., 2025). Однако Бантьева М.Н. и соавт. (2023) выявили связь между перенесенным во время беременности COVID-19 и репродуктивными потерями. Авторы также продемонстрировали, что новая коронавирусная инфекция у женщин с ожирением протекает тяжелее.

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. 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 женщины с прогрессирующими беременностями в группах с ожирением (ОШ=8,0; 95% ДИ: 3,1-20,6) и в 7,2 раза чаще – при нормальном ИМТ (ОШ=7,2; 95% ДИ: 2,8-18,2). Во время беременности метаболизм кофеина значительно снижается, что связано с уменьшением активности ферментов печени (Dube R. et al., 2025). Зарубежные исследования, направленные на изучение влияния кофеина на исходы беременности показали, что даже незначительное употребление кофе может быть связано с такими осложнениями, как СВ, мертворождение, низкая масса тела при рождении, избыточная масса тела и ожирение в детстве, но при этом не влияет на преждевременные роды (James J.E. et al., 2021; Lakin H. et al., 2023). Однако Yuan S. et al. (2021) не выявили значимой связи между употреблением кофе и потерями беременности на ранних сроках гестации.

Морфологическими особенностями хориально-децидуального комплекса при ранних репродуктивных потерях у обследованных женщин с ожирением явились следующие гистологические признаки (Рисунки 2, 3): аваскуляризация и гиповаскуляризация ворсин хориона (соответственно $OШ=16,0$; 95% ДИ: 1,9-138,0; $p = 0,005$ и $OШ=51,0$; 95% ДИ: 5,8-446,6; $p < 0,001$); кровоизлияние в интервиллезное пространство ($OШ=1,5$; 95% ДИ: 1,1-1,9; $p = 0,004$); железистые крипты с признаками обратного развития ($OШ=9,3$; 95% ДИ: 1,1-82,8; $p = 0,049$); отек стромы ворсин хориона ($OШ=46,0$; 95% ДИ: 8,0-263,6; $p < 0,001$); некробиоз ворсин хориона ($OШ=5,8$; 95% ДИ: 1,4-24,4; $p = 0,025$); лимфоцитарная инфильтрация ($OШ=2,3$; 95% ДИ: 1,5-3,5; $p < 0,001$); наличие фибриноида ($OШ=2,3$; 95% ДИ: 1,5-3,5; $p < 0,001$).

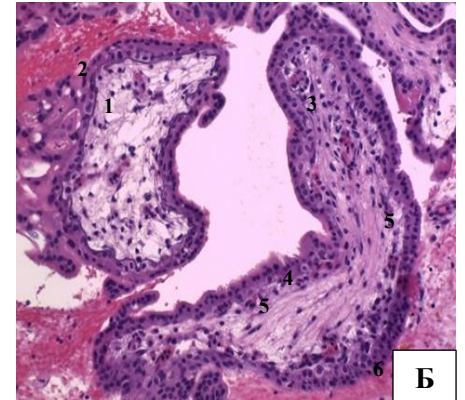
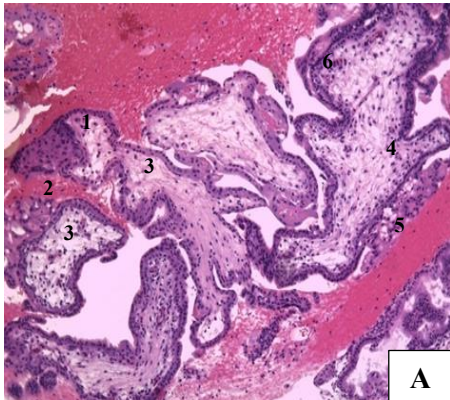


Рисунок 2 – Морфологическая картина аспирата децидуальной ткани при ожирении и ранней репродуктивной потери, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$ (А) и $\times 200$ (Б)

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

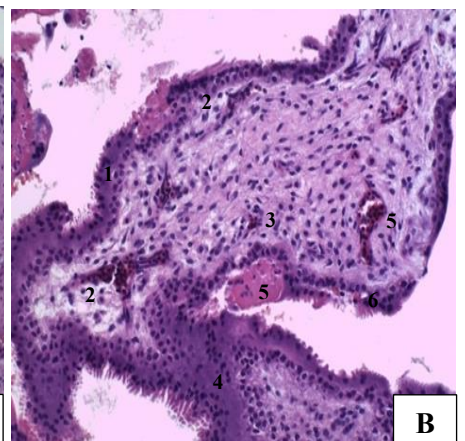
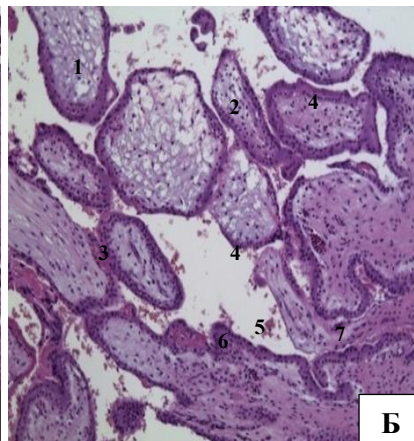
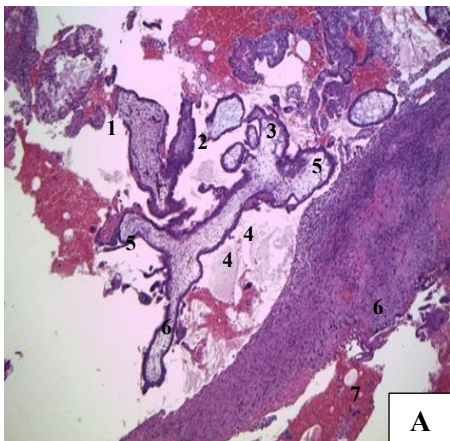


Рисунок 3 – Гистологическая картина аспирата децидуальной ткани при ожирении и ранней репродуктивной потери, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 40$ (А) и $\times 100$ (Б, В)

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

Гистологической особенностью у пациенток с нормальной массой тела и потерями беременности на ранних сроках (Рисунок 4) оказалось экссудативное серозное воспаление ворсин хориона ($OШ=1,3$; 95% ДИ: 1,1-1,6; $p = 0,022$).

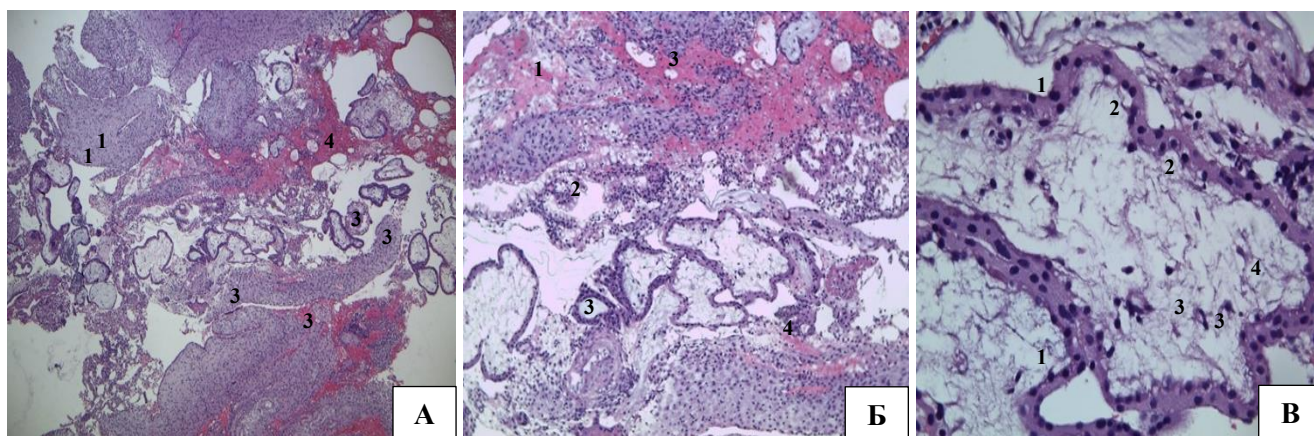


Рисунок 4 – Патоморфологическая картина аспирата децидуальной ткани у пациентки с нормальной массой тела и ранней репродуктивной потерей, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 40$ (А), $\times 100$ (Б) и $\times 400$ (В)

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

При ожирении нарушается децидуализация стромы эндометрия, сопровождающаяся недостаточным формированием сосудистой сети, вследствие чего развивается локальная гипоксия, усиливается воспаление. У женщин с ожирением в 4 раза повышается концентрация конечных продуктов гликирования, негативно сказывающаяся на эмбриогенезе (Михалев С.А. и соавт., 2023). 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 ранним репродуктивным потерям (Harper C.V. et al., 2025). Не только отечественные, но и зарубежные коллеги подтверждают результаты настоящего исследования, обнаруживая гипо- и аваскулярные ворсины хориона в микропрепаратах у женщин с НБ (Андреевская И.А. и соавт., 2022; Епхийев А.А. и соавт., 2024; Kojima J. Et al., 2022). Выявленная в аспиратах лимфоцитарная инфильтрация при ожирении указывает на наличие хронического воспаления в эндометрии, нарушающего процессы децидуализации и имплантации.

В настоящем исследовании дистрофические изменения клеток децидуальной ткани, а также некробиоз ворсин хориона были характерны 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 (Vornic I. et al., 2024).

В ходе настоящего исследования выявлена взаимосвязь между наличием генотипа *CC* по *VEGF-A* (*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 беременности на ранних сроках.

Отличительной лабораторной особенностью в группе с ожирением и ранними репродуктивными потерями оказался 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 (Шестакова М.В. и соавт., 2024). Прегестационный диабет диагностируется от 0,2 до 2,0% случаев, а у каждой 6-й беременной в мире диагностируют гипергликемию (Далаева Т.Х. и соавт., 2025).

Анализируя результаты протеомного профиля, установлено, что женщины в группе с ожирением и ранними репродуктивными потерями имели отличительные серологические особенности. Статистически значимыми ($p=0,001$) в этой группе оказались следующие белки: ингибитор плазменной протеазы С1 (IC1), ТТНУ и ретинол-связывающий белок 4 (RET4). В группе с ожирением и потерями беременностей на раннем сроке NSAF: IC1 $\geq 2546,95$ а.е.м. (чувствительность – 90,5%; специфичность – 63,2%), уровень ТТНУ $\geq 416,83$ а.е.м. (чувствительность – 85,7%; специфичность – 63,9%), уровень RET4 $\geq 1445,45$ а.е.м. (чувствительность – 66,7%; специфичность – 76,8%).

Сывороточный ТТНУ высвобождается в основном из печени. В течение нормальной беременности концентрация ТТНУ снижается. Исследование, проведенное на мышах, показывает, что повышение уровня ТТНУ в сыворотке крови во время беременности нарушает её нормальное течение (Hou H. et al., 2025). Zhang B. et al. (2025) исследовали повышенную концентрацию RET4 в сыворотке крови на поздних сроках беременности и обнаружили связь между увеличенным уровнем RET4 и низкой массой тела при рождении.

Другие изучаемые белки, такие как ANGT, α -1-антихимотрипсин, α -субъединица гемоглобина, 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 исследования о том, что ANGT является предиктором НБ (Хаддад Х., 2023; Сулейманова Ж.Ж., 2025).

В результате исследования носительства полиморфных вариантов генов 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- α* (*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- α* статистически значимых различий между группами обнаружено не было ($p > 0,05$).

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 (Guo X. et al., 2021; Vornic I. et al., 2024; Al-Qahtani W.K. et al., 2025). 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 (Al-Qahtani W.K. et al., 2025; Ju Y. et al., 2025). Guo X. et al. (2021) пришли к выводу, что повышенные концентрации *VEGF-A* в сыворотке крови свидетельствуют об успешной имплантации бластоцисты. Отсутствие или снижение регуляции *VEGF-A* вызывают

аберрации сосудистой сети в ворсинках хориона и нарушают дифференцировку клеток, приводящие к СВ или НБ (Ju Y. et al., 2025). Позиция Krog M.C. et al. (2024) отлична от вышеописанных данных. Авторы продемонстрировали, что высокая концентрация *VEGF-A* ассоциирована с ранними репродуктивными потерями.

Информация о роли полиморфизмов гена *TNF-α* в генезе ранних репродуктивных потерь при ожирении немногочисленна. Известно, что нарушение его регуляции ассоциировано с СВ или НБ в I-м триместре. Повышенная экспрессия *TNF-α* увеличивает риск потерь беременности на ранних сроках. Чрезмерно высокая концентрация *TNF-α* увеличивает цитотоксичность НК-клеток, нарушает баланс Т-хелперов, ухудшает инвазию трофобластов, повреждает эндотелиальные клетки и влияет на процессы децидуализации (Dai F.F. et al., 2022).

На основании выявленных предикторов риска были разработаны две математические модели прогнозирования ранних репродуктивных потерь при ожирении, представленные ниже.

Для определения вероятности ранних репродуктивных потерь при ожирении в зависимости от клинико-анамнестических и лабораторных факторов использовали метод бинарной логистической регрессии. Наблюдаемую зависимость описывали формулой (Модель 1): $P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, где $z = -21,672 + 1,548 * X_{ГЛЮ} + 0,110 * X_{САД} + 1,304 * X_{КУР}$, где P – вероятность ранних репродуктивных потерь у пациенток с ожирением (%), $X_{ГЛЮ}$ – значение глюкозы в венозной плазме натощак (ммоль/л), $X_{САД}$ – значение САД (мм рт. ст.), $X_{КУР}$ – 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 1.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, концентрация глюкозы в венозной плазме натощак, САД на этапе прегравидарной подготовки, курение имели прямую связь с вероятностью ранних репродуктивных потерь при ожирении. Характеристики каждого из факторов представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристики связи предикторов Модели 1 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 $P > 50\%$ определяли 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 1 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 (1) была получена следующая ROC-кривая (Рисунок 5).

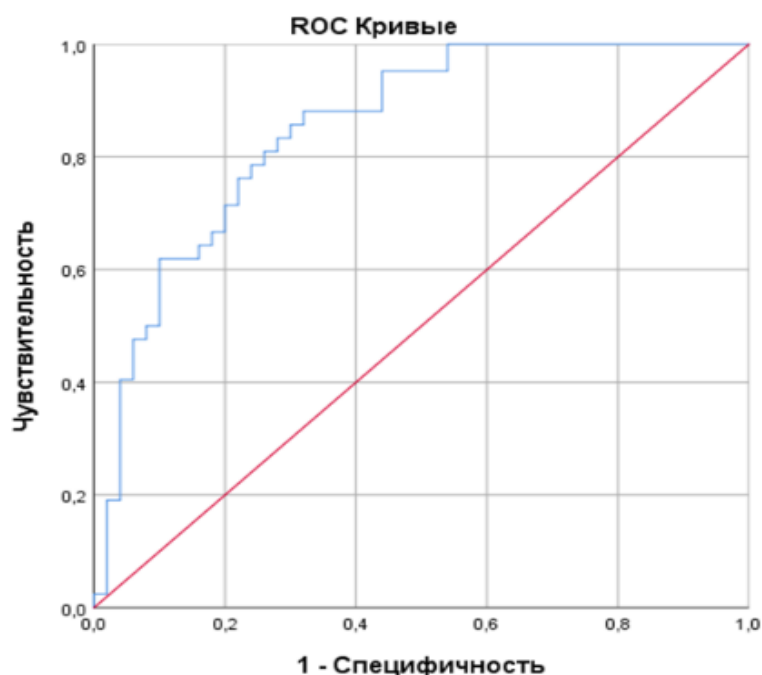


Рисунок 5 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ранних репродуктивных потерь при ожирении от значений логистической регрессионной функции $P(1)$

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 $P(1)$ 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 соответственно составили 76,2% и 78,0%.

Далее методом бинарной логистической регрессии была разработана вторая прогностическая модель для определения вероятности ранних репродуктивных потерь при ожирении в зависимости от клинических и лабораторных факторов. Наблюдаемая зависимость описывалась формулой (Модель 2): $P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, где $z = -59,611 + 2,962 * X_{\text{ГЛЮ}} + 0,249 * X_{\text{САД}} + 0,003 * X_{\text{IC1}} + 0,016 * X_{\text{ТТНУ}} + 24,264 * X_{\text{TNF-}\alpha \text{ (AA)}}$, 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_{IC1} – нормализованный коэффициент спектральной распространенности ингибитора плазменной протеазы С1 (а.е.м.), $X_{\text{ТТНУ}}$ – нормализованный коэффициент спектральной распространенности транстиретина (а.е.м.), $X_{\text{TNF-}\alpha \text{ (AA)}}$ – генотип AA фактора некроза опухоли- α 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 2.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, концентрация глюкозы в венозной крови натощак, САД на этапе прегравидарной подготовки, протеомные маркеры IC1 и ТТНУ, а также наличие генотипа AA по TNF- α в цельной крови имели прямую связь с вероятностью ранних репродуктивных потерь при ожирении. Характеристики каждого из факторов представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристики связи предикторов Модели 2 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-α</i> (AA)	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 2 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 (2) была получена следующая ROC-кривая (Рисунок 6).

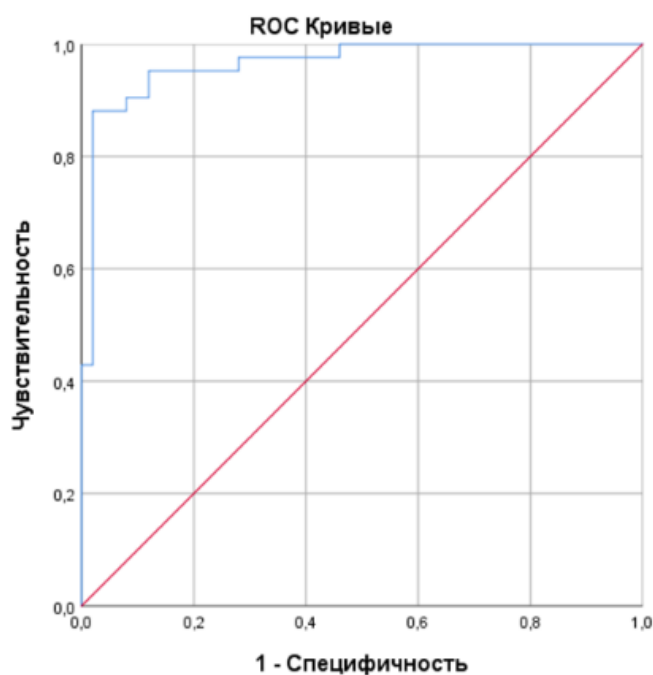


Рисунок 6 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ранних репродуктивных потерь при ожирении от значений логистической регрессионной функции P (2)

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным $0,996 \pm 0,018$ (95% ДИ: 0,9-1,0). Модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение функции P (2) 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 модифицирован рутинный алгоритм ведения пациенток с ожирением на этапе планирования первой беременности (Рисунок 7).

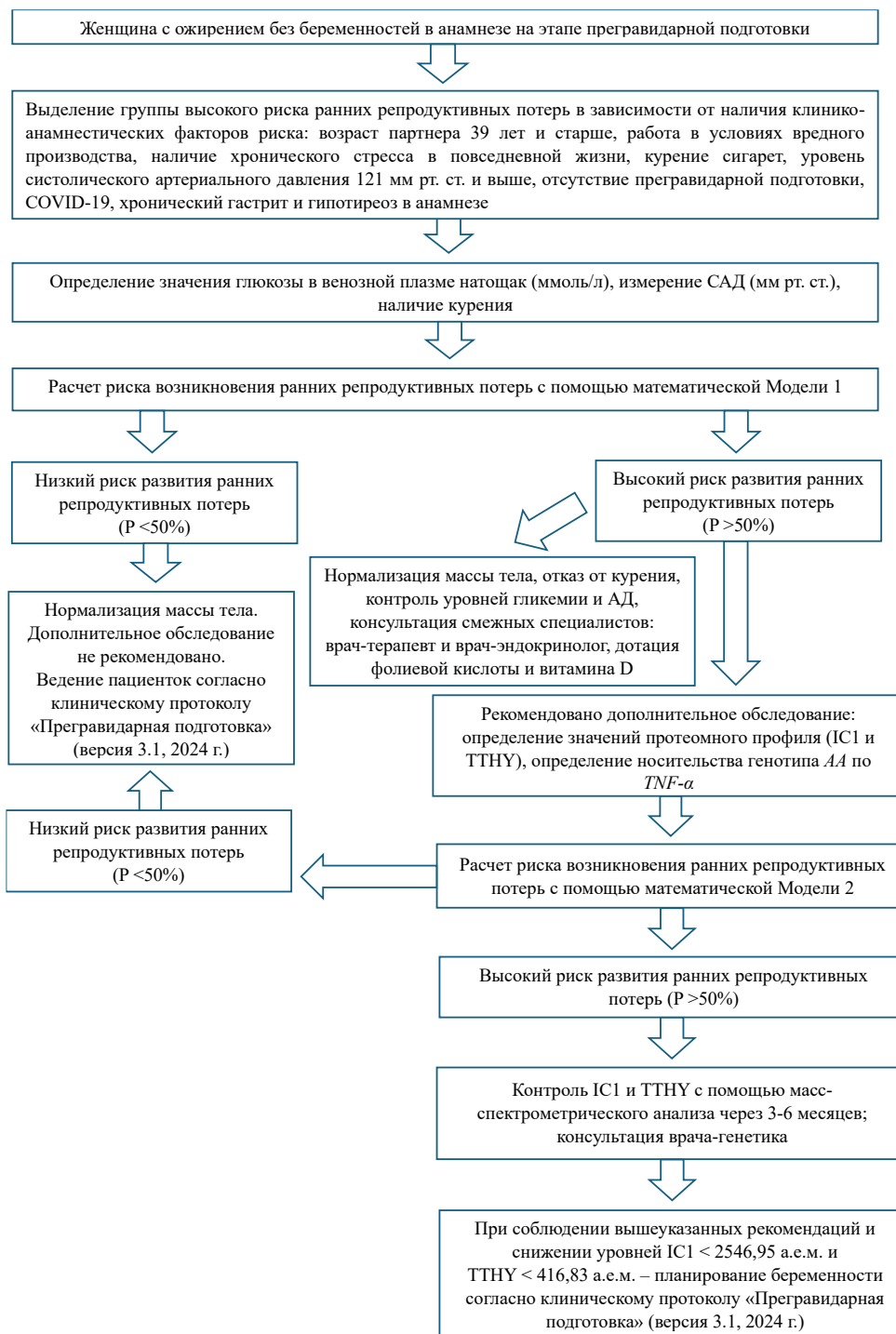


Рисунок 7 – Алгоритм тактики ведения при ожирении на этапе прегравидарной подготовки

Внедрение предложенного алгоритма в клиническую практику позволит снизить 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 С1 $\geq 2546,95$ а.е.м. (чувствительность – 90,5%; специфичность – 63,2%), уровень транстриетина $\geq 416,83$ 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, α -1-антихимотрипсин, α -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- α* (*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 C1 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 транстретина 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 транстретина $< 416,83$ 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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. **(ВАК)**
2. Транстретин – перспективный прогностический маркер неразвивающейся беременности при гипотиреозе / А.А. Оразмурадов, Ж.Ж. Сулейманова, Е.А. Кузьмина [и соавт.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2024. – Т. 9, № 4. – С. 37-44. **(ВАК)**
3. 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. **(ВАК)**
4. Морфологические особенности эндометрия у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями / Е.А. Кузьмина, З.М. Сохова, С.М. Семятов [и соавт.] // Доктор.Ру. – 2024. – Т. 23, № 5. – С. 62-66. **(ВАК)**
5. Значение ангиотензиногена в диагностике неразвивающейся беременности / Е.А. Кузьмина, А.А. Оразмурадов, Ж.Ж. Сулейманова [и соавт.] // I Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых учёных, посвящённых памяти академика Г.М. Савельевой «Савельевские чтения». Москва, 15 ноября 2024 года. Сборник материалов. Москва: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), 2025. – С. 41.

6. Факторы риска неразвивающейся беременности у женщин с ожирением / Е.А. Кузьмина, А.А. Оразмурадов, Ж.Ж. Сулейманова [и соавт.] // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2025. – Т. 10, № 1. – С. 39-46. **(ВАК)**

7. Клинико-серологическая характеристика женщин с неразвивающейся беременностью при ожирении / Е.А. Кузьмина, А.А. Оразмурадов, Ж.Ж. Сулейманова [и соавт.] // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. – 2025. – Т. 13, № 5. – С. 44-48. **(ВАК)**

8. Морфологические особенности ранних репродуктивных потерь при ожирении / Е.А. Кузьмина, А.А. Оразмурадов, Л.Е. Гаганов [и соавт.] // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. – 2025. – Т. 13, № 3 (49). – С. 46-52. **(ВАК)**

9. Ангиотензиноген – маркер неразвивающейся беременности / А.А. Оразмурадов, Ж.Ж. Сулейманова, Е.А. Кузьмина [и соавт.] // *Медицинский вестник юга России*. – 2025. – Т. 16, № 2. – С. 37-42. **(ВАК)**

10. Серологические маркеры репродуктивных потерь при ожирении / Е.А. Кузьмина, А.А. Оразмурадов, Ж.Ж. Сулейманова [и соавт.] // X (XXXI) Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия», посвященный 100-летию со дня образования Российской ассоциации эндокринологов, эндокринологической службы РФ и 100-летию со дня образования Эндокринологического научного центра». Москва, 27-30 мая 2025 года: сб. тезисов. – Москва: ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, ОО «Российская ассоциация эндокринологов», 2025. – С. 246.

11. Ранние репродуктивные потери при ожирении и полиморфизмы генов *VEGF-A* и *TNF* / Е.А. Кузьмина, А.А. Оразмурадов, Г.А. Оразмурадова [и соавт.] // *Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Flores Vitae. Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии*. Сочи, 05-08 сентября 2025 года: сб. тезисов 19-го Общероссийского семинара и 18-й Общероссийской конференции. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2025. – С. 20-21.

12. Патоморфологические аспекты неразвивающейся беременности при ожирении / Е.А. Кузьмина, А.А. Оразмурадов, Г.А. Оразмурадова [и соавт.] // III международный конгресс «Ожирение и метаболические нарушения: осознанная перезагрузка». Москва, 9-11 октября, 2025 года: сб. тезисов. – Москва: ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, 2025. – С. 52-53.

13. 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.

14. Генетические маркеры неразвивающейся беременности при ожирении / Е.А. Кузьмина, А.А. Оразмурадов, Е.М. Тихомирова [и соавт.] // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. – 2026. – Т. 14, № 5. – С. 22-29. **(ВАК)**

15. Анамнестические особенности пациенток с ранними репродуктивными потерями / А.А. Оразмурадов, Е.А. Кузьмина, Д.М. Хусаинова [и соавт.] // *Международная научно-практическая конференция «Инновационные подходы и мультидисциплинарная интеграция в акушерстве и гинекологии»*. Узбекистан, г. Бухара, 21–22 февраля 2026 года: сб. тезисов. – Узбекистан: ООО «Новый день в медицине», 2026. – Т. 2, № 88. – С. 417-423.

РАННИЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПОТЕРИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Кузьмина Екатерина Александровна

РОССИЯ

Диссертационное исследование посвящено проблематике прогнозирования и профилактике ранних репродуктивных потерь при ожирении. Получены принципиально новые данные, дополняющие существующие представления о роли ожирения в патогенезе ранних репродуктивных потерь. Предложена и подтверждена гипотеза о роли полиморфизмов генов *TNF- α* (*G4682A*) и *VEGF-A* (*C2578A*) в патогенезе ранних репродуктивных потерь при ожирении. Выявлены морфологические особенности хориона и децидуальной ткани при ранних репродуктивных потерях у пациенток с ожирением. Практическому здравоохранению предложен модифицированный рутинный алгоритм, предусматривающий дообследование пациенток с ожирением на этапе прекоцепции с целью выделения группы риска развития ранних потерь при планировании первой беременности и их целенаправленной профилактики.

EARLY REPRODUCTIVE LOSSES IN OBESITY

Kuzmina Ekaterina Alexandrovna

RUSSIA

The dissertation research is devoted to the problem of forecasting and prevention of early reproductive losses in obesity. Fundamentally new data have been obtained, supplementing the existing ideas about the role of obesity in the pathogenesis of early reproductive losses. The hypothesis about the role of polymorphisms of the *TNF- α* (*G4682A*) and *VEGF-A* (*C2578A*) genes in the pathogenesis of early reproductive losses in obesity has been proposed and confirmed. Morphological features of the chorion and decidual tissue in early reproductive losses in obese patients have been identified. A modified routine algorithm has been proposed for practical healthcare, which includes additional examination of obese patients at the preconception stage in order to identify a risk group for early pregnancy loss and its targeted prevention.