

На правах рукописи

Сулейманова Жасмина Жигерхановна

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ
БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2025

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 ФГАОУ ВО РУДН им. П. Лумумбы,
доктор медицинских наук, профессор

**Оразмурадов
Агамурад Акмамедович**

Официальные оппоненты:

заместитель директора по развитию ФГБНУ
«НИИ АГиР им. Д.О. Отта», профессор кафедры
акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ПГМУ
им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

**Олина
Анна Александровна**

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

**Григорян
Ольга Рафаэлевна**

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Кемеровская область – Кузбасс, город Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 А).

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 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» (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

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

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.017
доктор медицинских наук, профессор

**Костин
Игорь Николаевич**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. По данным Американского колледжа акушеров - гинекологов (ACOG), неразвивающаяся беременность (НБ) является самой распространенной категорией репродуктивных потерь (ACOG Practice Bulletin, 2021). Установлено, что 80,0% гестационных потерь приходится на I триместр (Dugas C., Slane V.H., 2022). Среди клинически диагностированных беременностей доля НБ составляет 8-20% (Jiang W-Zh. et al., 2022). По данным Управления Федеральной службы государственной статистики по г. Москве и Московской области, в Московском мегаполисе в 2021 году зарегистрировано 27 918 случаев ранних репродуктивных потерь, что составило 27,5% от общего количества наступивших беременностей (Мосстат, 2023).

Еще одной проблемой современного здравоохранения выступает ожирение с пандемически прогрессивным ростом частоты этого заболевания среди женщин репродуктивного возраста (World Obesity Federation, 2020). По данным Всемирной организации по борьбе с ожирением (World Obesity Federation, 2020), Российская Федерация занимает 5 место по распространенности ожирения среди взрослого населения (27,3 млн. человек), уступая Соединенным Штатам Америки (89,7 млн.), Китаю (69,4 млн.), Индии (33,6 млн.) и Бразилии (33,0 млн.). При этом во всех перечисленных странах - лидерах превалирует женское ожирение.

Ожирение ассоциировано с увеличением риска осложнений беременности, в том числе ранних репродуктивных потерь (Langley-Evans S.C. et al., 2022). По данным Pan Y. et al. (2021), у женщин с индексом массы тела (ИМТ) $> 28,0 \text{ кг/м}^2$ вероятность НБ в I триместре на 16,0% выше в сравнении с беременными с нормальным весом. Многофакторный анализ Jiang W-Zh. et al. (2022) идентифицировал ожирение как независимый фактор риска НБ.

Влияние жировой ткани на патогенез ранних репродуктивных потерь многофакторно. Одним из основных механизмов считают повышение секреции лептина в адипоцитах, влияющего на рецептивность эндометрия, регуляцию местного и системного иммунного ответа (Potdar N. et al., 2023). Встречаются исследования, описывающие активацию провоспалительного иммунного ответа в эндометрии у женщин с ожирением за счет увеличения секреции простагландинов в условиях метавоспаления (Hoek A. et al., 2022; Зокирова Н.М. и соавт., 2023). В результате не происходит полноценной инвазии цитотрофобласта, что нарушает развитие эмбриона (Hoek A. et al., 2022; Potdar N. et al., 2023). Однако вопрос приоритетов в механизмах патогенеза НБ при ожирении до сих пор остается открытым.

В современных реалиях роста частоты ранних репродуктивных потерь, экспотенциального увеличения количества женщин репродуктивного возраста с ожирением отсутствуют точные методы прогноза риска НБ на ранних сроках гестации.

Степень разработанности темы. В России примерно каждая пятая беременность заканчивается потерей в I триместре (Потапов Н.Н., Кудрявцева Е.В., 2021). В условиях демографического кризиса в РФ (коэффициент рождаемости за 2022 г. составил 1,4) проблема прогноза ранних репродуктивных потерь становится социально значимой (Росстат, 2023).

В литературе описаны ультразвуковые, биохимические, серологические маркеры прогноза риска ранних потерь беременности. Ультразвуковое исследование (УЗИ) является рутинным методом диагностики беременности и оценки состояния эмбриона (Mishoe J.M. et al., 2020), и среди ультразвуковых предикторов НБ самую высокую диагностическую ценность имеет брадикардия эмбриона. Чувствительность и специфичность метода измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС) составляет соответственно 68,41% и 97,84% (DeVilbiss E.A. et al., 2020). Установлено, что ЧСС эмбриона ≤ 110 ударов в минуту ассоциирована с высокой вероятностью НБ в I триместре (Detti L. et al., 2021; Elmas B. et al., 2023).

Основным биохимическим маркером, отражающим жизнеспособность эмбриона, является β -ХГЧ. Известно, что увеличение его концентрации в сыворотке крови в течение 48 часов выше 50% от предыдущего уровня свидетельствует о благоприятном прогнозе развития беременности (van Mello N.M. et al, 2012). Недостаточный прирост β -ХГЧ также ассоциирован с высокой вероятностью НБ. Однако данный метод информативен лишь в случае отсутствия визуализации плодного яйца в полости матки по данным УЗИ (Yuksel S., Gencer F.K., 2022).

Снижение уровня витамина D рассматривается как один из возможных предвестников НБ. По данным Рамазановой Ф.У. (2023), недостаточность витамина D имела место у 93,3% пациенток с НБ в первом триместре гестации. Кроме того, для пациенток с НБ в первом триместре (независимо от паритета потерь) установлена взаимосвязь между наличием дефицита витамина D, полиморфизмами гена *VDR* (гетерозиготный генотип AG и гомозиготный генотип AA) и генотипов гена *MTHFR* 677 C> T (Рамазанова Ф.У., 2023).

В научной литературе все шире освещается роль ангиотензиногена в патогенезе НБ. Heidari M.M. et al. (2019) установили, что носительство полиморфизмов гена ангиотензиногена *AGT* (*rs699*) является генетической детерминантой риска НБ. Снижение его концентрации в сыворотке крови имело прямую корреляционную связь с частотой НБ (Heidari M.M. et al., 2019). Встречаются похожие результаты и в отечественных публикациях. Так, Хаддад Х. (2023) выявил 4 серологических маркера, изменения концентрации которых ассоциированы с риском НБ: снижение сывороточной концентрации ангиотензиногена $< 0,141$, транстиретина – $< 0,705$, алипопротеина С-II – $< 0,102$, а также увеличение концентрации V-доменов лёгких κ -цепей иммуноглобулинов $> 0,416$.

Высокая частота ранних потерь беременности у женщин с ожирением, отсутствие единого алгоритма прогноза и высокоинформативных маркеров риска НБ у данного контингента

пациенток определили актуальность и выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования: повысить эффективность прогнозирования риска неразвивающейся беременности у женщин с ожирением.

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

1. Выявить клинико-анамнестические факторы риска неразвивающейся беременности у женщин с ожирением.
2. Исследовать содержание в сыворотке крови у женщин с неразвивающейся беременностью и ожирением аутоантител - маркеров риска нарушения развития эмбриона с помощью системы ЭЛИ-П-Тест.
3. Исследовать протеомный профиль и выявить серологические предикторы риска неразвивающейся беременности у женщин с ожирением.
4. Выявить морфофункциональные особенности плацентарного ложа матки у женщин с неразвивающейся беременностью и ожирением, установить их взаимосвязь с протеомным профилем.
5. Разработать математическую модель прогнозирования риска неразвивающейся беременности у женщин с ожирением.
6. Разработать алгоритм ведения гестации у женщин с ожирением с учетом риска НБ в сроках 6-8 недель беременности.

Научная новизна. Углублены представления о патогенезе НБ у женщин с ожирением. Дополнены сведения о клинико-анамнестических факторах риска ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением. Выявлены изменения в содержании аАТ, определяемых с помощью ЭЛИ-П-Теста-1, у беременных с НБ и ожирением.

Предложена и доказана оригинальная научная гипотеза о роли ряда серологических маркеров в патогенезе НБ при ожирении (С-пептид, ангиотензиноген, транстиретин).

Установлены предикторы риска и разработана эффективная модель прогноза, позволяющая в сроке 6-8 недель беременности выделить среди женщин с ожирением группу высокого риска НБ (чувствительность – 94,4%, специфичность – 89,8%).

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате проведенного исследования расширены имеющиеся сведения о патогенезе ранних репродуктивных потерь при ожирении.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных высокоинформативных методов исследования, включая масс-спектрометрию, иммуноферментный анализ.

Установлена патогенетическая роль ангиотензиногена, транстиретина и С-пептида в

генезе НБ при ожирении, доказана возможность использования этих параметров для прогноза персонального риска НБ у беременных с ожирением.

Практическому здравоохранению предложена модификация рутинного алгоритма обследования женщин с ожирением в I триместре беременности с целью улучшения прогнозирования риска НБ как наиболее распространенной категории ранних репродуктивных потерь.

Методология и методы исследования. Проспективное когортное исследование было проведено в период 2021-2024гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института (МИ) РУДН (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский) – в женской консультации №7 при ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» (зам. главного врача по акушерству и гинекологии – к.м.н. Л.Н. Есипова, зав. филиалом «Женская консультация» – к.м.н. Л.Д.Оразмурадова) и в гинекологическом отделении ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ» (зав. гинекологическим отделением – к.м.н. О.А. Дёмина). Исследование одобрено Комитетом по этике МИ РУДН.

За указанный период обследованы 178 женщин, 8 пациенток с НБ (4,5%) выбыло из исследования в связи с выявлением хромосомных аномалий эмбрионов по результатам молекулярно-генетического исследования.

Программа исследования включала два этапа (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн и программа исследования

На первом этапе были сформированы группы исследования. В группу с НБ (исследуемая) вошли пациентки с неразвивающейся маточной беременностью на сроке 6-8 недель. Далее эти женщины были стратифицированы в зависимости от ИМТ на две когорты: с ожирением и нормальной массой тела. Контрольную группу составили беременные с ИМТ = 18,5-29,9 кг/м², с прогрессирующей маточной беременностью в сроках до 12 недель. Группы были статистически сопоставимы.

На втором этапе были проведены масс-спектрометрический анализ протеома пациенток с НБ и контрольной группы, а также иммуноферментный анализ сыворотки крови женщин с НБ для оценки иммунологической реактивности (система ЭЛИ-П-Тест). После этого была выполнена статистическая обработка массива полученных данных, разработаны математическая модель и алгоритм персонифицированного прогноза риска НБ у женщин с ожирением в сроках 6-8 недель беременности.

Критериями включения в исследуемую группу явились: репродуктивный период; возраст старше 18 лет; подтвержденный при помощи УЗИ и анализа на β - ХГЧ факт неразвивающейся маточной беременности на сроках 6-8 недель гестации; отсутствие ранних репродуктивных потерь в анамнезе; информированное добровольное согласие пациентки.

Критериями исключения из основной группы послужили: тяжелые, средней тяжести или декомпенсированные экстрагенитальные заболевания; подтвержденные генетические, иммунологические, инфекционные болезни женщины; онкологические заболевания; хромосомные аномалии эмбриона; отказ от участия в исследовании; беременность, наступившая с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

Критериями включения в контрольную группу выступили: репродуктивный период; возраст старше 18 лет; прогрессирующая маточная беременность на сроке до 12 недель, завершившаяся своевременными родами живым плодом с оценкой по шкале Апгар не ниже 8–9 баллов; ИМТ = 18,5-29,9 кг/м². Критериями исключения из группы контроля явились: тяжелые, средней тяжести или декомпенсированные экстрагенитальные заболевания; онкологические заболевания; отказ женщины от участия в исследовании; ИМТ < 18,5 кг/м² или $\geq 30,0$ кг/м², беременность; наступившая с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

Пациенток с НБ, поступивших в стационар, анкетировали, производили выкопировку данных из медицинской документации (электронная медицинская карта). Пациенток контрольной группы отбирали при постановке на учет по беременности в женской консультации. Автором лично отслежены все пациентки с прогрессирующей беременностью (n = 58) вплоть до родов с целью соблюдения критериев включения в исследование.

Всем беременным женщинам на амбулаторном и госпитальном этапе выполняли УЗИ органов малого таза для верификации диагноза НБ, у пациенток группы контрольной группы –

для подтверждения факта прогрессирующей маточной беременности. Исследование производили по общепринятой методике в реальном масштабе времени с помощью аппарата экспертной системы «Voluson S8» фирмы «GE Healthcare» (США), с использованием трансвагинального и трансабдоминального датчиков.

Анкетирование пациенток проводили с помощью анкет-опросников, разработанных автором, общеклиническое обследование, гистологическое и молекулярно-генетическое исследование хорионов и плацентарного ложа у женщин с НБ.

При сборе анамнеза обращали внимание на возраст пациентки, социальное положение, образование, наличие вредных привычек, приверженность регулярным физическим нагрузкам, уточняли детали репродуктивного и гинекологического анамнеза, наличие экстрагенитальных заболеваний.

Учитывали особенности течения и осложнения данной беременности: угроза прерывания беременности, рвота беременных, железодефицитная анемия, гестационный пиелонефрит.

Биохимический анализ сыворотки крови включал определение концентрации глюкозы, С-пептида, фруктозамина, анализировали состав липидов крови [липопротеиды низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), общий профиль триглицеридов и холестерина, а также рассчитывали атерогенный индекс].

Иммуноферментный анализ для оценки иммунологической реактивности сыворотки крови женщин с НБ и ожирением, а также нормовесных пациенток с НБ осуществляли с помощью системы «ЭЛИ-П-Тест-1». Данная система представляет собой набор реагентов иммуноферментного анализа для выявления уровня материнских аутоантител к 4 белковым молекулам: основному белку миелину (ОБМ), белку S100, фракциям анионных негистоновых белков хроматина (АСВР-С) и мембранных (МР-С) белков (ООО «Биофарм-тест», рег. удост. №ФСР 2011/11091 от 19 апреля 2017 г.).

Сыворотку крови, полученную после предварительного центрифугирования, подвергали твердофазному иммуноферментному анализу. На лунки пластиковых панелей с адсорбированными на них антигенами (ОБМ, S100, АСВР-С и МР-С) наносили сыворотку, после взаимодействия оценивали процент выраженности реакции (интенсивность оптической плотности) в сравнении с сывороткой-эталон. Интерпретация результатов представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Оценка иммунологической реактивности сыворотки по результатам ЭЛИ-П-Теста-1

Пределы	Результат
От -25 до +30% (с каждым из антигенов)	Нормореактивная сыворотка
Менее -35% (минимум с одним из антигенов) и при этом с остальными антигенами не более +30%	Гипореактивная сыворотка
Более +40% (минимум с одним из антигенов) и при этом с остальными антигенами не более -25%	Гиперреактивная сыворотка

Протеомный состав сыворотки крови пациенток с НБ и контрольной группы изучали на масс-спектрометре АКТА pilot 600S (Cytiva, США). На этом аппарате проводили исследования ионизации сыворотки, выполняли масс-спектрометрический анализ полученных молекул с сортировкой и их детекцию с регистрацией и определением количеств и масс частиц. Идентифицировали белки с применением программы OMSSA 2.1.9. После полученного спектрального анализа выполняли поиск белков по таксономическому виду *Homo sapiens* в базах данных UniProtKB и SearchGUI. Полуколичественное определение белков рассчитывали с учетом нормализованного коэффициента спектральной распространенности (Normalised Spectral Abundance Factor, NSAF).

Материал для гистологического исследования получали путем самостоятельного сбора пациенткой при медикаментозном прерывании беременности или собирали в процессе вакуумной аспирации плодного яйца и фрагментов эндометрия из полости матки под контролем трансабдоминального УЗИ при соответствующем методе прерывания НБ (n=120).

Гистологическое исследование материала выполняли в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ» (зав. лабораторией – Н.В. Петренко). Препараты фиксировали в нейтральном формалине в течение 3 дней (). После фиксации производили обезвоживание и уплотнение исследуемых образцов в спиртах возрастающей концентрации (50 °, 60 °, 70°, 80 °, 90 °, 100°). Далее выполняли заливку парафином в течение 3-7 дней. Из залитых парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5-10 мкм с использованием санного микротомы (МС-2, Германия). Полученные срезы окрашивали гематоксилин-эозином, повторяли обезвоживание спиртовым раствором и, в заключение, смолой канадской основы (канадский бальзам). Исследование макропрепаратов осуществляли под электронным микроскопом ЭММА-10 К (ЦНИИТЭИ приборостроения, Россия).

Генотип эмбрионов исследовали с помощью молекулярно-генетического FISH-метода в клиничко-диагностической лаборатории ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» (зав. лабораторией – к.б.н. С.В. Широкова). Биологический материал получали из эмбрионов путем

аспирации микроиглой клеток, содержащих ядро, в микрошприц объемом 100 мкл. Далее фиксацию материала проводили на предметном стекле и выполняли гибридизацию ДНК хромосом, содержащихся в ядре, с ДНК-зондом (реактивы фирмы АББОТТ). Готовый препарат анализировали на флуоресцентном микроскопе БиОптик В-200 FL (Россия).

Положения, выносимые на защиту:

1. Клинико-анамнестическими факторами риска неразвивающейся беременности при ожирении выступают: возраст женщины старше 35 лет (ОШ = 7,9; 95% ДИ: 2,8-21,6), хроническая артериальная гипертензия (ОШ = 7,7; 95% ДИ: 2,1-28,3), аномальные маточные кровотечения (ОШ = 6,3; 95% ДИ: 1,3-30,5), миома матки (ОШ = 4,7; 95% ДИ: 1,4-15,4), гипотиреоз (ОШ = 3,1; 95% ДИ: 1,1-8,1), наличие аборт в анамнезе (ОШ = 3,6; 95% ДИ: 1,3-10,1), а также угроза самопроизвольного выкидыша (ОШ = 2,2; 95% ДИ: 1,0-4,9) и железодефицитная анемия на ранних сроках беременности (ОШ = 2,3; 95% ДИ: 1,0-4,9). При этом курение служит независимым предиктором риска репродуктивных потерь (ОШ = 5,3; 95% ДИ: 1,8-15,5).

2. Сывороточными маркерами риска неразвивающейся беременности при ожирении в сроках 6-8 недель беременности следует считать снижение концентрации ангиотензиногена ниже 0,608, транстиретина – ниже 0,074 и повышение уровня С-пептида в крови выше 5,2 нг/мл ($r = 0,38$, $p < 0,01$).

3. Причиной возникновения НБ при ожирении является тромбообразование в спиральных артериях плацентарного ложа матки и связано с уменьшением уровня ангиотензиногена в сыворотке крови.

4. Применение разработанного алгоритма, основанного на математической модели прогнозирования (с чувствительностью 94,4% и специфичностью 89,8%), дает возможность идентификации женщин с ожирением с высоким риском развития НБ на ранних сроках (6-8 недель беременности).

Степень достоверности и апробация результатов. Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA ® for Windows компании StatSoft ©Inc., США (Версия 12,0).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение выполняли с помощью точного критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Для

оценки количественной меры эффекта использовали параметр отношения шансов с 95%-м доверительным интервалом (ОШ; 95%-й ДИ).

Построение прогностической модели риска НБ при ожирении выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии.

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены, обсуждены и одобрены на X Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки и практики» (Уфа, 2023) и XVIII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2024).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН 3 марта 2025 года, протокол заседания №7.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова ДЗМ», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН.

Участие автора в сборе первичного материала – более 90%, в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Автор лично курировала всех участниц исследования, проводила анкетирование, выкопировку сведений из первичной медицинской документации, статистическую обработку данных, подготовку научных статей к публикации. Все выводы и научные положения диссертации сформулированы автором самостоятельно.

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 6 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ и РУДН, 1 – в издании, цитируемом в базе Scopus. По материалам исследования подана заявка для государственной регистрации изобретения и выдачи патента на изобретение «Способ прогнозирования ранних репродуктивных потерь при ожирении» (дата поступления: 21.03.2025, входящий № W25017612, регистрационный № 2025106840). Индекс Хирша автора составляет 2.

Диссертационная работа представлена на 107 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Программа, контингент, база и методы исследования», трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка литературы. Работа иллюстрирована 9 рисунками и имеет 31 таблицу. Список литературы включает 183 источника, из них отечественных – 23, зарубежных – 160.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ возрастной структуры контингента

исследования показал, что пациентки с НБ и ожирением были значимо старше женщин контрольной группы ($34,7 \pm 4,2$ лет против $29,9 \pm 4,9$ лет, $p < 0,05$). Среди пациенток с НБ и ожирением доля лиц старше 35 лет оказалась в 1,9 раза выше в сравнении с нормовесными участницами с НБ (соответственно 50,0% против 25,9%, $p = 0,003$) и в 3,6 раза выше – в сравнении с контрольной группой (13,9%, $p < 0,001$). Проведенный однофакторный анализ показал, что возраст старше 35 лет повышает ($p = 0,02$) вероятность НБ у женщин с ожирением в 7,9 раза (ОШ = 7,9; 95% ДИ: 2,8 - 21,6). Полученные данные созвучны результатам исследования Таһа Z. et al. (2022), выделивших возраст старше 35 лет как ведущий фактор риска осложнений беременности у женщин с ожирением (ОШ = 2,15; 95% ДИ: 1,32 - 3,39). Похожие результаты были ранее получены Magnus M. (2019): риск ранних репродуктивных потерь у пациенток возрастал после 30 лет, составляя 56,0%.

Для пациенток с НБ и ожирением оказались более характерными вредные привычки: доля курящих была значимо выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Приверженцев табакокурению среди женщин с НБ и ожирением было в 3,9 раза больше, чем в контроле (33,3% против 8,6%, $p = 0,001$). Установлено, что у женщин с ожирением курение увеличивает риск НБ в 5,3 раза (ОШ = 5,3; 95% ДИ: 1,8 - 15,5).

Данные мировой литературы также признают роль курения как фактора риска репродуктивных потерь. Так, согласно исследованию Sonu H.S. и соавт. (2024) риск НБ у курящих женщин выше, чем у некурящих. По данным Рамазановой Ф.У. (2023), курение выступает абсолютным предиктором риска НБ в I триместре, в том числе при ожирении.

Пациенток с НБ и ожирением отличала от контрольной группы низкая приверженность занятиям спортом. Доля женщин, регулярно занимающихся спортом, среди группы с НБ и ожирением была в 3,1 раза ниже, чем в контрольной (25,9% против 75,3%, $p < 0,001$).

Вместе с тем, женщины с НБ и ожирением значимо реже проходили прегравидарную подготовку в сравнении с нормовесными пациентками с прогрессирующей беременностью. В изучаемой когорте указывали на подготовку к беременности лишь 29,6% женщин, тогда как в контрольной группе – 51,7% ($p = 0,001$).

В ходе исследования установлено, что пациентки с НБ и ожирением имели значимо больший спектр соматических заболеваний в сравнении с женщинами контрольной группы. Наиболее весомые различия выявлены в частоте встречаемости хронической артериальной гипертензии (ХАГ), гипотиреоза, миопии. ХАГ страдала каждая третья пациентка с НБ и ожирением (29,6% против 5,2% в контроле, $p < 0,001$). Наличие этого заболевания при ожирении увеличивало шансы ранней потери беременности в 7,7 раза (ОШ = 7,7; 95% ДИ: 2,1 - 28,3). Полученные данные созвучны с результатами исследования Sonu et al. (2024), выделивших ХАГ как прогностически неблагоприятный фактор риска ранних потерь беременности.

Выявлено, что гипотиреоз в анамнезе имели 29,6% беременных с НБ и ожирением (в контроле – 12,1%, $p=0,02$). Это позволило установить, что отягощенность гипотиреозом при ожирении увеличивает риск НБ в 3,1 раза ($ОШ = 3,1$; 95% ДИ: 1,1 - 8,1).

В когорте пациенток с НБ и ожирением доля лиц с миопией была вдвое больше в сравнении с контрольной группой (35,2% против 17,2%, $p=0,03$). Каждая вторая нормовесная пациентка с НБ страдала миопией, что было не характерно для женщин с прогрессирующей беременностью (46,6% против 17,2% в контроле, $p<0,001$).

Анализ структуры гинекологических заболеваний показал, что женщин с НБ и ожирением отличала от беременных контрольной группы достоверно большая частота встречаемости ($p<0,05$) синдрома поликистозных яичников (СПЯ), аномальных маточных кровотечений (АМК), миомы матки. Обнаружено, что частота СПЯ у пациенток с НБ и ожирением в 3,8 раза превышала таковую в группе контроля (12,9% против 3,4%, $p=0,02$).

Указания на эпизоды АМК в анамнезе у женщин с ожирением были выявлены в 5,4 раза чаще в сравнении с контрольной группой (18,5% против 3,4%, $p=0,01$). Наличие данного диагноза повышало шансы НБ при ожирении в 6,3 раза ($ОШ = 6,3$; 95% ДИ: 1,3 - 30,5). Миома матки также встречалась в анамнезе у женщин с НБ и ожирением в 3,8 раза чаще в сравнении с контрольной группой (25,9% против 6,9%, $p=0,006$). Установлено, что наличие миомы матки в анамнезе при ожирении повышает шанс ранней потери беременности в 4,7 раза ($ОШ=4,7$; 95% ДИ: 1,4-15,4).

Анализ параметров репродуктивного анамнеза показал, что пациенток с НБ и ожирением отличала от контрольной группы достоверно более высокая частота аборт (29,6% против 10,6%, $p=0,009$). Выявлено, что наличие абортов в анамнезе повышает риск НБ при ожирении в 3,6 раза ($ОШ = 3,6$; 95% ДИ: 1,3 - 10,1).

Структура методов выполнения искусственных абортов представлена на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Методы выполнения искусственных абортов

Как видно на диаграмме (Рисунок 2), у пациенток с НБ и ожирением превалировал хирургический метод прерывания беременности, в то время как в контрольной группе женщины использовали преимущественно медикаментозный метод.

Анализ течения I триместра гестации показал, что в когорте с НБ и ожирением частота угрозы прерывания беременности была в 1,7 раза выше, чем в контрольной группе (соответственно 46,3% против 27,6%, $p=0,03$). Наличие данного осложнения повышало вероятность ранних потерь беременности у женщин с ожирением в 2,2 раза (ОШ = 2,2; 95% ДИ: 1,0 - 4,9). Железодефицитная анемия (ЖДА) осложняла течение I триместра у пациенток с НБ и ожирением в 1,9 раза чаще, чем в контроле (66,7% против 34,5%, $p<0,001$). Показано, что наличие ЖДА в I триместре беременности у женщин с ожирением повышает риск НБ в 2,3 раза (ОШ = 2,3; 95% ДИ: 1,0 - 4,9).

Связь анемии с ранними репродуктивными потерями ранее была выявлена в популяционном когортном исследовании Xu Q. et al. (2020). Чем ниже был уровень гемоглобина, тем выше оказался риск неблагоприятных исходов беременности в I триместре. Похожие данные были получены Díaz-López A. et al. (2022). Согласно их результатам, анемия увеличивает риск ранних репродуктивных потерь в 2,1 раза.

Распределение методов опорожнения полости матки при НБ представлено на Рисунке 3, откуда видно, что пациенток обеих групп с НБ полость матки опорожняли преимущественно медикаментозным методом.

При сравнении показателей липидного профиля выявлены значимые ($p<0,05$) различия между группой женщин с НБ и ожирением и контрольной группой по уровням общего холестерина, ЛПВП, триглицеридов и значению коэффициента атерогенности. Концентрации общего холестерина, ЛПВП и триглицеридов были достоверно выше в группе с НБ и ожирением соответственно ($6,8\pm1,2$ ммоль/л, $3,3\pm0,6$ ммоль/л, $3,8\pm1,7$) в сравнении с контролем ($5,9\pm1,5$ ммоль/л, $2,5\pm1,0$ ммоль/л и $3,0\pm1,0$; соответственно $p=0,02$, $p=0,04$, $p=0,02$). Вместе с тем, показатели ЛПВП у пациенток с НБ и ожирением оказались ниже ($1,5\pm0,3$ ммоль/л), чем у участниц группы контроля ($2,1\pm1,3$ ммоль/л, $p=0,04$).

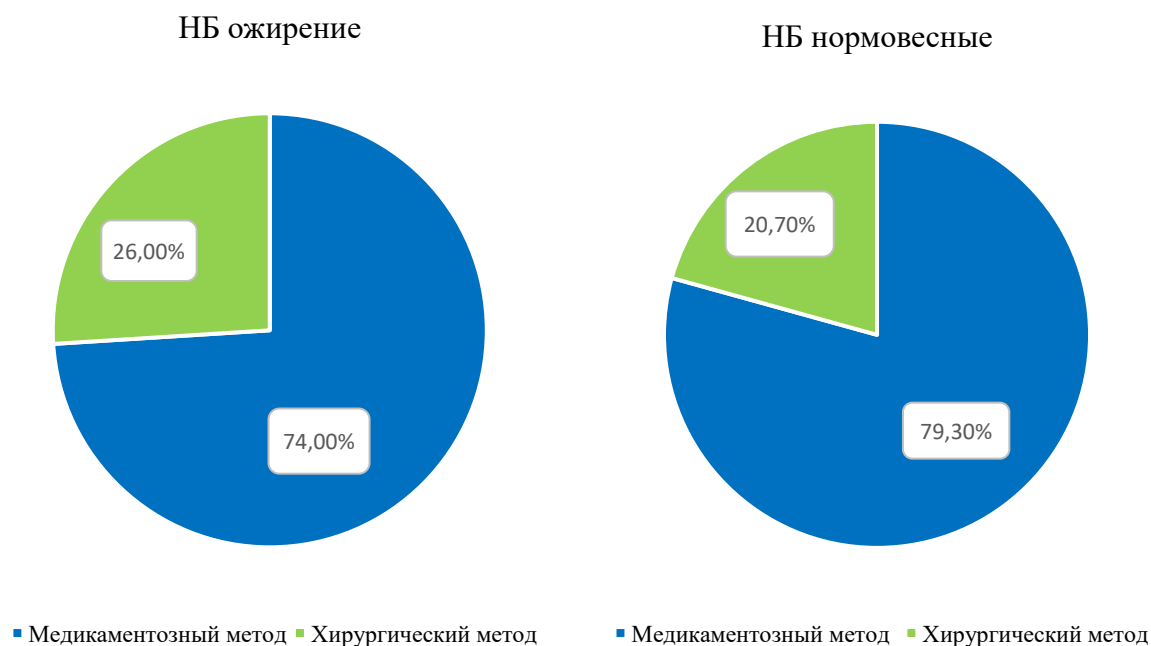


Рисунок 3 – Распределение участниц исследования по методам опорожнения полости матки при неразвивающейся беременности

Анализ показателей углеводного обмена также выявил значимые различия ($p < 0,05$) по уровню С-пептида между группой с НБ и ожирением и контрольной группой. Его концентрация в сыворотке крови в группе НБ с ожирением была выше ($4,2 \pm 1,0$ нг/мл), чем у здоровых беременных ($2,9 \pm 0,6$ нг/мл, $p = 0,04$).

Непараметрический корреляционный анализ выявил прямую умеренную связь ($r = 0,56$, $p = 0,02$) между концентрацией С-пептида и риском НБ у женщин с ожирением (Таблица 2).

Таблица 2 – Непараметрическая корреляция Spearman между концентрацией биохимических маркеров и риском НБ

	Spearman R	t (N-2)	p-value
Холестерин	0,04	0,29	0,76
ЛПВП	0,02	0,15	0,87
Триглицериды	-0,18	-1,41	0,3
Коэффициент атерогенности	-0,08	-0,50	0,61
С-пептид	0,56	3,09	0,02

В ходе исследования концентрации аутоантител-маркеров (аАТ) нарушения развития эмбриона при помощи системы «ЭЛИ-П-Тест-1» у беременных с НБ было установлено, что уровень аАТ к мембранным белкам нервной ткани у женщин с НБ и ожирением значимо ($p = 0,03$) выше [$Me = +13,0$ (Q_1 - Q_3 : $-41,0 - +20,0$)] в сравнении с нормовесными пациентками с НБ [$Me = -23,0$ (Q_1 - Q_3 : $-59,0 - +9,0$)].

При исследовании состояния иммунореактивности беременных с НБ и ожирением было подтверждено наличие сдвига реактивности иммунного ответа в сторону гиперфункции. Доля пациенток с гиперреактивностью в когорте с НБ и ожирением оказалась значимо больше по сравнению с нормовесными пациентками с НБ (в 2,5 раза; 51,8% против 20,8%, $p < 0,001$).

В ходе протеомного анализа, направленного на выявление возможных маркеров риска НБ у женщин с ожирением, размер выборки общего для всех групп исследования протеома составил 24 белковых молекулы. Тестом ANOVA было показано, что по генеральной совокупности обнаружены статистически значимые различия между группами с НБ и контролем: при заданной пороговой величине достоверности $p < 0,05$ ее расчётная величина составила $p = 0,00979982$ ($f = 3,106$).

Протеомный профиль двух групп с НБ различался с таковым в контрольной группе по концентрации 9 белковых молекул: нейрогидрин, нуклеопротеин-14, нуклеопротеин-8, нуклеопротеин-11, ангиотензиноген, V-домены легких цепей к-иммуноглобулинов, транстиретин, А-липопротеин С-II, Фосфопротеин М-фазы 8.

Для поиска протеидов, специфичных для женщин с НБ и ожирением, проводили сравнение концентрации 9 выявленных белков, выраженной в коэффициенте спектральной распространенности (NSAF), между группами НБ и ожирением и нормовесными женщинами с НБ. Однофакторный дисперсионный анализ выявил значимые различия концентраций ($p < 0,05$) ангиотензиногена и транстиретина между группами. У пациенток с НБ и ожирением концентрация в сыворотке крови ангиотензиногена и транстиретина была ниже [$Me = 0,608$, ($Q_1 - Q_3$: 0,451 – 0,735) и $Me = 0,074$, ($Q_1 - Q_3$: 0,049-0,098)] в сравнении с нормовесными пациентками с НБ [соответственно $Me = 0,997$, ($Q_1 - Q_3$: 0,572-1,109) и $Me = 0,142$, ($Q_1 - Q_3$: 0,129-1,156); $p < 0,001$ и $p < 0,001$].

Согласно результатам гистологического исследования плацентарного ложа матки и хориона у пациенток с НБ, структура изменений в них была представлена двумя морфологическими картинками. Для первой было характерно наличие фрагментов децидуальной ткани с лейкоцитарной инфильтрацией стромы, очаговым фибриноидным некрозом, тромбами в просвете спиральных артерий (Рисунок 4).

Морфологические изменения второго типа характеризовались наличием фиброза стромы, гиалиноза стенок спиральных артерий с отеочно-дистрофическими изменениями ворсин хориона (Рисунки 5, 6).

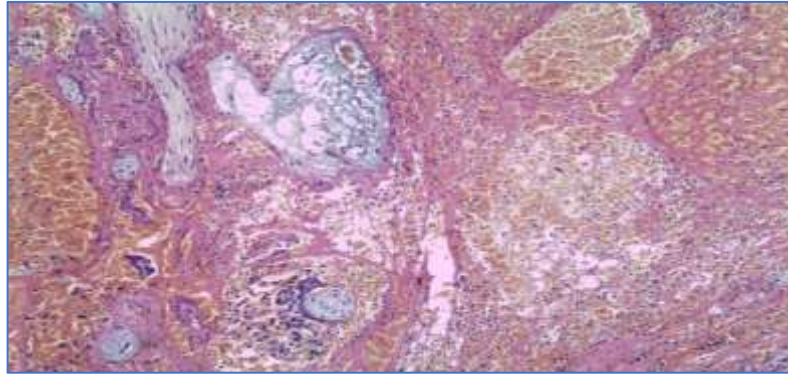


Рисунок 4 – Фрагмент децидуальной ткани с лейкоцитарной инфильтрацией стромы и тромбами в просвете спиральных артерий. Окраска гематоксилин-эозином, х250.

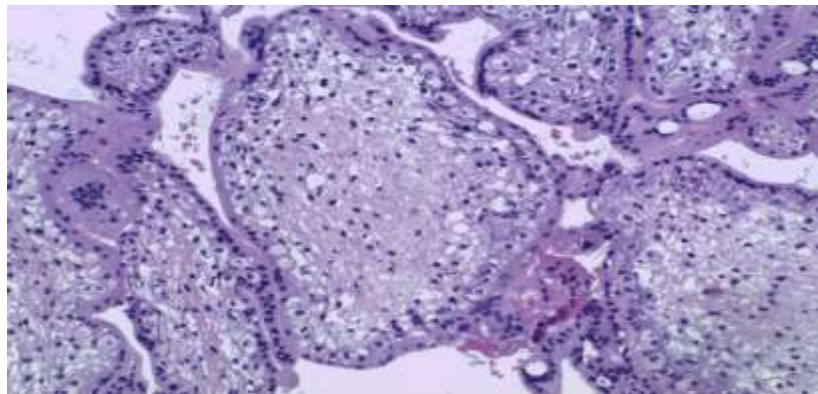


Рисунок 5 – Ворсины хориона с умеренным отеком, отеочно-дистрофическими изменениями. Окраска гематоксилин-эозином, х250

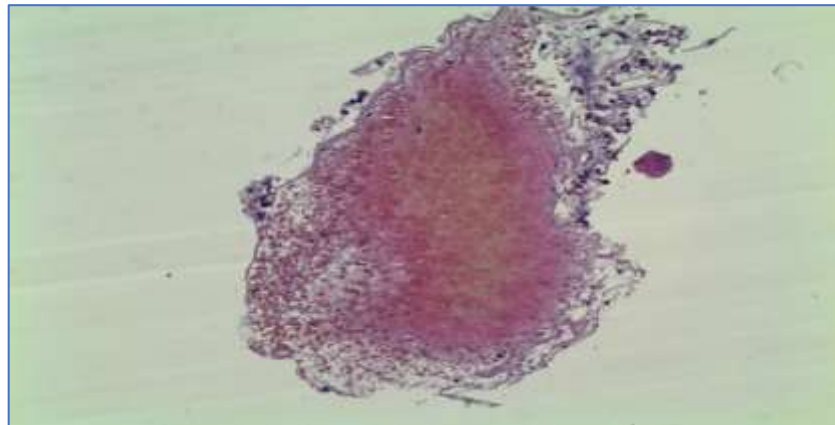


Рисунок 6 – Гиалиноз стенок спиральных артерий. Окраска гематоксилин-эозином, х250

При анализе встречаемости тромбоза спиральных артерий между группами с НБ выявлен достоверно больший ее уровень у женщин с ожирением в сравнении с нормовесными пациентками (соответственно 66,7% против 44,8%, $p=0,01$).

Для оценки связи между тромбозом спиральных артерий и уровнем ангиотензиногена в сыворотке крови у пациенток с НБ и ожирением был проведен непараметрический анализ.

Обнаружена прямая корреляционная связь между низкой сывороточной концентрацией ангиотензиногена и тромбозом спиральных артерий формирующегося плацентарного ложа у пациенток с НБ и ожирением ($r=0,38$, $p<0,01$).

В связи с тем, что концентрация транстиретина у женщин с НБ и ожирением значительно отличалась от таковой у нормовесных пациенток с НБ, была изучена ее связь с тромбозом спиральных артерий. Прямой корреляционной связи между низкой концентрацией транстиретина и тромбозом спиральных артерий плацентарного ложа у женщин с НБ и ожирением не было обнаружено ($r=0,04$, $p=0,76$).

Анализ частоты гиалиноза спиральных артерий показал, что данная морфологическая картина была характерна для нормовесных пациенток с НБ, у которых он встречался в 1,7 раза чаще, чем у женщин с НБ и ожирением (соответственно 55,2% против 33,3%, $p=0,01$).

Для подтверждения ценности выявленных маркеров прогноза НБ у женщин с ожирением был выполнен дисперсионный анализ (Таблица 3). Уровень значимости для всех идентифицированных параметров составил 0,001, что подтверждает факт связи концентрации в сыворотке крови ангиотензиногена $<0,608$, транстиретина $< 0,074$ и С-пептида $> 5,2$ нг/мл с риском развития НБ у женщин с ожирением.

Таблица 3 – Дисперсионный анализ концентраций выявленных серологических маркеров НБ у женщин с ожирением

Источник вариации (y)	Сумма квадратов отклонений (SS)	Число степеней свободы (df)	Дисперсия (MS)	F наблюдаемое	Значимость F
Ангиотензиноген $< 0,608$					
Общий	1,834	208	-	-	
Факторный	1,255	0,399	113,516	111,675	0,001
Транстиретин $< 0,074$					
Общий	5,789	189	-	-	
Факторный	5,693	3	1,787	1782,9	0,001
С-пептид $> 5,2$ нг/мл					
Общий	1,896	201	-	-	
Факторный	1,078	2	0,039	105,365	0,001

На основании выявленных предикторов риска при помощи метода бинарной логистической регрессии была разработана математическая модель прогноза НБ у женщин с ожирением в сроках 6-8 недель гестации: $P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$; $z = 4,6 - 2,61 * X_{\text{КУР}} - 3,13 * X_{\text{АГТ}} - 1,8 * X_{\text{ТТР}} - 3,52 * X_{\text{С-пептид}}$, где P – вероятность НБ у женщин с ожирением (%), $X_{\text{КУР}}$ – наличие

курения (0 – некурящие, 1 - курящие), X_{AGT} – концентрация в сыворотке крови ангиотензиногена (0 - > 0,608, 1 – < 0,608), X_{TTR} – концентрация в сыворотке крови транстретина (0 - > 0,074, 1 – < 0,074), $X_{C-пептид}$ – концентрация в сыворотке крови С-пептида (0 - < 5,2 нг/мл, 1 – > 5,2 нг/мл).

Установлено, что полученная регрессионная модель статистически значима ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель определяет 82,8% дисперсии вероятности развития НБ при ожирении.

Пороговое значение логистической функции P составило 50,0%. При значениях $P > 50,0\%$ определялся высокий риск НБ, при значениях $P < 50,0\%$ – низкий риск. Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили соответственно 94,4% и 89,8%.

ROC-кривая, отражающая связь прогноза риска НБ у женщин с ожирением в сроке 6-8 недель беременности со значением логистической регрессионной функции представлена на Рисунке 7.

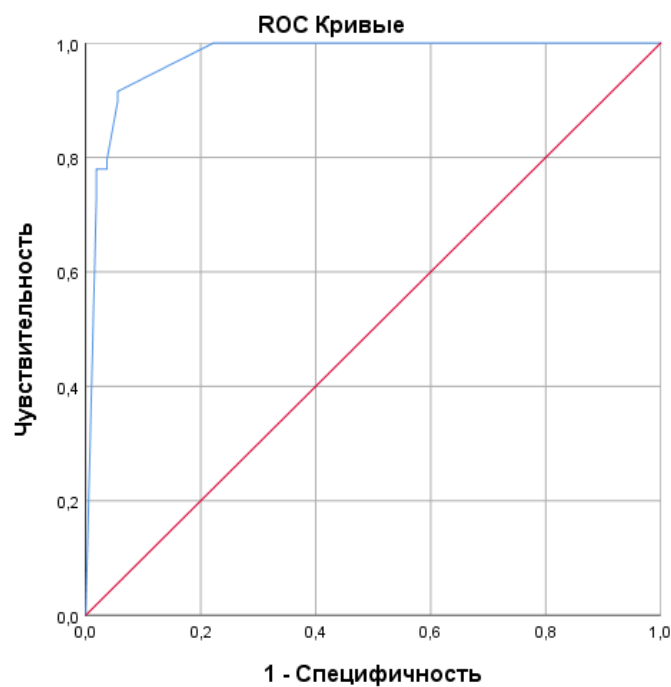


Рисунок 7 – связь прогноза риска НБ у женщин с ожирением в сроке 6-8 недель беременности со значением логистической регрессионной функции

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза НБ при ожирении и значения логистической регрессионной функции, составила $0,974 \pm 0,014$ с 95% ДИ: 0,95 - 1,0, пороговое значение функции P в точке cut-off было равно 0,3.

С учетом результатов однофакторного, дисперсионного, регрессионного методов анализа был разработан персонафицированный алгоритм ведения гестации у женщин с ожирением с учетом риска НБ в сроках 6-8 недель беременности (Рисунок 8).

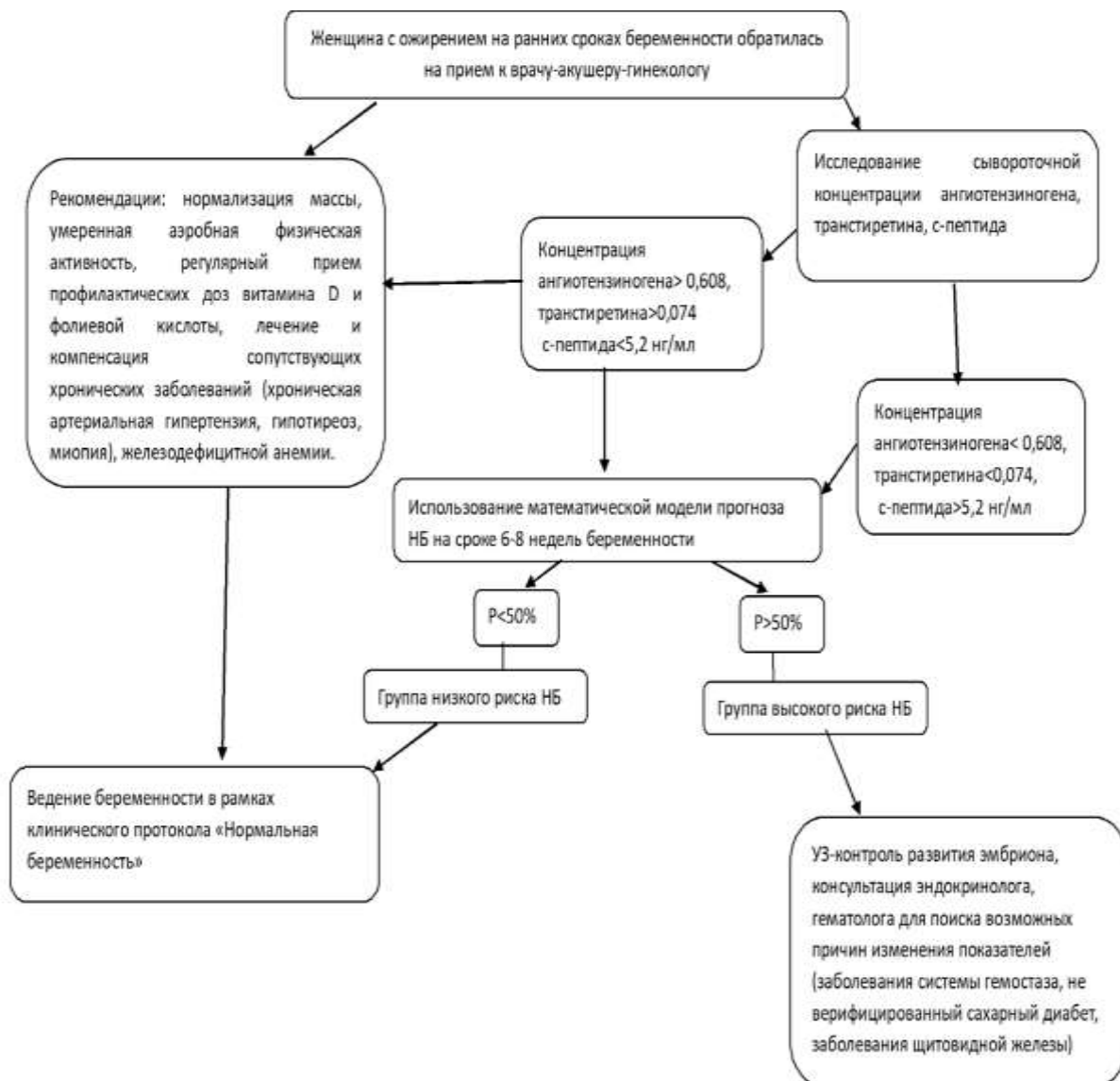


Рисунок 8 – Персонализированный алгоритм ведения гестации у женщин с ожирением с учетом риска НБ в сроках 6-8 недель беременности

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением полиэтиологична и многофакторна. В результате настоящего исследования установлено, что патогенез НБ при ожирении в том числе обусловлен тромбозом спиральных артерий, ассоциированным с низким уровнем ангиотензиногена в крови, что создает предпосылки к нарушению инвазии цитотрофобласта и препятствует полноценному формированию маточно-плацентарного ложа. Курение, отягощенный соматический анамнез (ХАГ, гипотиреоз) создают неблагоприятный коморбидный фон, увеличивающий риск развития НБ у женщин с ожирением.

Все вышеизложенное позволило сформулировать следующие **выводы**:

1. Клинико-анамнестическими факторами риска неразвивающейся беременности у женщин с ожирением следует считать: возраст старше 35 лет (ОШ = 7,9; 95% ДИ: 2,8 - 21,6), хроническую артериальную гипертензию (ОШ = 7,7; 95% ДИ: 2,1 - 28,3), аномальные маточные кровотечения (ОШ=6,3; 95%ДИ: 1,3-30,5) и наличие в анамнезе миомы матки (ОШ = 4,7; 95% ДИ: 1,4 - 15,4), искусственные аборты в анамнезе (ОШ = 3,6; 95% ДИ: 1,3 - 10,1), гипотиреоз (ОШ = 3,1; 95% ДИ: 1,1 - 8,1), миопию (ОШ = 2,6; 95% ДИ: 1,1 - 6,2), а также угрозу прерывания (ОШ = 2,2; 95% ДИ: 1,0 - 4,9,) и железодефицитную анемию (ОШ = 2,3; 95% ДИ: 1,0 - 4,9) в период данной беременности. Предиктором риска неразвивающейся беременности при ожирении служит курение (ОШ = 5,3; 95% ДИ: 1,8 - 15,5).

2. У женщин с ожирением и неразвивающейся беременностью имеет место повышение сывороточной концентрации аутоантител - маркеров нарушения развития эмбриона (ОШ = 3,0; 95% ДИ: 1,45 - 6,20).

3. Протеомный профиль женщин с ожирением и неразвивающейся беременностью достоверно ($p < 0,001$) отличается от такового у нормовесных пациенток с неразвивающейся беременностью за счет снижения сывороточного уровня ангиотензиногена (0,608 против 0,997, $p < 0,001$), снижения уровня транстретина (0,074 против 0,142, $p < 0,001$), повышения концентрации С-пептида ($4,2 \pm 1,0$ нг/мл против $2,9 \pm 0,9$ нг/мл, $p = 0,04$).

4. Серологическими предикторами неразвивающейся беременности при ожирении следует считать уровень ангиотензиногена в концентрации в сыворотке крови $< 0,608$, транстретина – $< 0,074$, С-пептида – $> 5,2$ нг/мл.

5. Морфологической особенностью плацентарного ложа матки у женщин с ожирением и неразвивающейся беременностью является тромбоз спиральных артерий, ассоциированный со снижением уровня ангиотензиногена в сыворотке крови (ОШ = 2,5; 95% ДИ: 1,14 - 5,29).

6. Применение разработанного алгоритма, основанного на математической модели прогнозирования (с чувствительностью 94,4% и специфичностью 89,8%), дает возможность идентификации женщин с ожирением с высоким риском развития НБ на ранних сроках (6-8 недель беременности). Это обосновывает целесообразность применения индивидуально адаптированных медицинских мероприятий с целью минимизации вероятности ранних репродуктивных потерь.

7. Предложенный алгоритм прогнозирования, базирующийся на измерении уровней ангиотензиногена, транстретина, С-пептида в сыворотке крови и применении разработанной прогностической модели, дает возможность идентифицировать группу беременных с ожирением на 6-8 неделях гестации, подверженных повышенному риску невынашивания.

Полученные результаты дают основание сформулировать следующие **практические рекомендации:**

1. На прегравидарном этапе среди женщин с ожирением необходимо выделять контингент высокого риска НБ. Его формируют курящие пациентки старше 35 лет, страдающие ХАГ и гипотиреозом, имеющие аборт в анамнезе.

2. Женщинам с ожирением на этапе прекоцепции целесообразно рекомендовать: отказ от табакокурения, а также определение сывороточных концентраций ангиотензиногена, транстиретина, С-пептида, маркеров анемии, гормонов щитовидной железы. При наличии ХАГ и гипотиреоза необходима их своевременная медикаментозная компенсация.

3. В 6-8 недель беременности всем женщинам с ожирением необходим скрининг с использованием прогностической модели: $P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, $z = 4,6 - 2,61 * X_{\text{КУР}} - 3,13 * X_{\text{АГТ}} - 1,8 * X_{\text{ТТР}} - 3,52 * X_{\text{С-пептид}}$, где P – вероятность НБ у женщин с ожирением (%), $X_{\text{КУР}}$ – наличие курения (0 – некурящие, 1 – курящие), $X_{\text{АГТ}}$ – концентрация в сыворотке крови ангиотензиногена (0 – $> 0,608$, 1 – $< 0,608$), $X_{\text{ТТР}}$ – концентрация в сыворотке крови транстиретина (0 – $> 0,074$, 1 – $< 0,074$), $X_{\text{С-пептид}}$ – концентрация в сыворотке крови С-пептида (0 – $< 5,2$ нг/мл, 1 – $> 5,2$ нг/мл).

Для удобства практикующего врача следует использовать QR-код. Группу высокого риска составляют беременные со значением $P > 50,0\%$.



Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными по проблематике диссертации следует считать исследования, посвященные расширению представлений о патогенезе НБ при ожирении, поиску новых методов профилактики ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Метаболические особенности пациенток с неразвивающейся беременностью / Х.Хаддад, А.А. Оразмурадов, С.Г. Морозов [и соавт.] //Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. - 2021. - Т.9. - № S3 (33). - С. 30 - 34.
2. Эффективность применения микронизированного прогестерона в профилактике невынашивания беременности / Х. Хаддад, О.К. Молчанова, К.И. Ли [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. - 2021. - Т.9. - № S3 (33). - С. 108 - 111.
3. Клинико-анамнестические данные беременных с экстрагенитальными заболеваниями / Е.В. Муковникова, Н.М. Зокирова, А.А. Оразмурадов [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. - 2022. - Т.10. - № 3. - С. 31 - 35.
4. Клинико-анамнестические особенности беременных с ожирением / Х. Хаддад, С.И.Кыртыков, А.А. Оразмурадов [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. - 2022. - Т.10. - № 3. - С. 16 - 20.
5. Влияние экстрагенитальных заболеваний на акушерские и перинатальные исходы / Кыртыков С.И., Зокирова Н.М., Хаддад Х, Сулейманова Ж.Ж. // Актуальные вопросы современной науки и практики: сб. науч. статей по матер. X Международной научно-практич. конференции. В 2 частях, Уфа, 20 января 2023 года. Часть 2. – Общество с ограниченной ответственностью "Научно-издательский центр «Вестник науки». – Уфа, 2023. – С. 200 - 205.
6. Патогенетические аспекты неразвивающейся беременности / Х. Хаддад, А.А. Оразмурадов, Ж.Ж. Сулейманова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. - 2023. - Т.11. - Спецвыпуск. - С. 139 - 143.
7. Иммунологические особенности гомеостаза беременных с ожирением / Н.М. Зокирова, А.А.Оразмурадов, А.Н Ахматова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. - 2023. – Т.11. - Спецвыпуск. - С. 49 - 53.
8. Роль плаценты в формировании гестационных осложнений у женщин с метаболическим синдромом / А.А. Оразмурадов, Е.В. Муковникова, И.В. Бекбаева [и соавт.] // Казанский медицинский журнал. - 2024. – Т.105. - №4. - С. 596 - 606.

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ
У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ**

Сулейманова Жасмина Жигерхановна
(РОССИЯ)

Диссертация посвящена выявлению информативных прогностических маркеров риска НБ у женщин с ожирением в сроках беременности 6-8 недель. В результате проведенного исследования дополнены сведения о клинико-анамнестических факторах риска, выявлены предикторы риска ранних репродуктивных потерь путем НБ у женщин с ожирением. Установлена патогенетическая роль ангиотензиногена, транстиретина и С-пептида в генезе НБ при ожирении, доказана возможность их использования для прогноза персонального риска НБ у беременных с ожирением. Практическому здравоохранению предложена модификация рутинного алгоритма ведения женщин с ожирением в I триместре беременности с целью улучшения эффективности прогноза риска ранних репродуктивных потерь.

PROGNOSTIC MARKERS OF MISSED ABORTION IN OBESE WOMEN

Suleymanova Jasmina Zhigerkhanovna
(RUSSIA)

The dissertation is devoted to the identification of informative prognostic markers of MA in obese women at 6-8 weeks of pregnancy. As a result of the study, information on clinical and anamnestic risk factors was deepened and supplemented, predictors of early reproductive losses in obese women were identified. The pathogenetic role of angiotensinogen, transthyretin, and C-peptide in the genesis of MA in obesity has been established, and the possibility of their use to predict the personal risk of MA in obese pregnant women has been proven. A modification of the routine algorithm for examining women in the first trimester of pregnancy is proposed for practical healthcare in order to improve the prediction of the risk of early reproductive losses.