

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

Сулейманова Жасмина Жигерхановна

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Оразмурадов Агамурад Акмамедович
доктор медицинских наук, профессор

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ.....	11
1.1 Клинико-anamнестические факторы риска неразвивающейся беременности у женщин с ожирением.....	12
1.2 Морфологические изменения хориона при неразвивающейся беременности у женщин с ожирением.....	15
1.3 Иммунологические особенности неразвивающейся беременности при ожирении.....	22
1.4 Современные возможности прогнозирования неразвивающейся беременности при ожирении.....	27
Глава 2. ПРОГРАММА, КОНТИНГЕНТ, БАЗА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1 Дизайн, программа, материалы исследования.....	35
2.2 Методы обследования.....	37
2.3 Статистическая обработка материала исследования.....	39
Глава 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
3.1. Медико-социальная характеристика женщин исследуемых групп.....	40
3.2. Экстрагенитальные заболевания у обследованных пациенток.....	44
3.3. Репродуктивный анамнез и гинекологическое здоровье контингента исследования.....	45
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
4.1 Особенности липидного статуса и углеводного обмена у женщин с НБ и ожирением.....	54
4.2 Иммуноферментный анализ контингента исследования с использованием системы ЭЛИ-П-Тест-1.....	56
4.3 Масс-спектрометрическое исследование.....	58
4.4 Результаты морфологического исследования плацентарного ложа у женщин с неразвивающейся беременностью.....	61
Глава 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ.....	67
5.2 Диагностическая ценность определения сывороточных концентраций ангиотензиногена, транстиретина и С-пептида с целью прогноза неразвивающейся беременности у женщин с ожирением.....	68

5.3 Прогнозирование неразвивающейся беременности у женщин с ожирением на сроке 6-8 недель гестации	69
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	76
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	78
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	80
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	81
Приложение А (справочное)	
Анкета участника исследования	104
Приложение Б (справочное) Форма информированного согласия	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Значимость изучения проблемы неразвивающейся беременности (НБ) обусловлена её растущим вкладом в статистику самопроизвольных потерь беременности, а также отсутствием четкого понимания её патогенетических механизмов. По оценкам как зарубежных, так и отечественных данных, от 15 до 20% клинически диагностированных беременностей заканчиваются репродуктивными потерями на ранних сроках, при этом на долю НБ приходится от 45 до 88,6% [23, 80, 149]. Тем не менее, эта статистика недооценивает истинную частоту спонтанных прерываний беременностей, поскольку не учитывает доклинические репродуктивные потери.

Исследования показывают, что до 30% беременностей у физиологически здоровых женщин завершаются на ранних стадиях из-за хромосомных аномалий. В то же время, из всех клинически подтвержденных случаев беременности приблизительно 20% заканчиваются неудачно, причем более 9% приходится на случаи НБ [28, 37].

Согласно информации, предоставленной Московским региональным отделением Федеральной службы государственной статистики, в течение 2021 года в Москве и Московской области было зарегистрировано около 30 тыс. случаев ранних репродуктивных потерь [5, 23].

Одна из критических проблем современной медицины - эпидемия ожирения, отличающаяся увеличением числа случаев не только в РФ, но и во всем мире [5, 15]. В период с 2000 по 2023 год, доля взрослого населения России, страдающего от избыточного веса и ожирения, возросла с 30,5% до 60,0% [10, 23]. Стоит отметить, что среди женщин детородного возраста 31,8% имеют ожирение, при этом у половины из них индекс массы тела превышает критическую отметку в 40 кг/м² [10].

Интересен факт прогрессивного увеличения частоты НБ у женщин с ожирением. Ряд исследований связывают НБ при ожирении с повышенным уровнем андрогенов (Енькова Е.В. и соав. 2018, Fang J, Xie B, Chen B, 2018).

В условиях демографического кризиса в РФ (коэффициент рождаемости за 2022 год составил 1,4), прогрессивным увеличением частоты НБ, проблема прогнозирования и профилактики ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением стоит особенно остро и создает необходимость поиска новых информативных прогностических маркеров [3].

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

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

1. Определить клинико-анамнестические факторы риска неразвивающейся беременности у женщин с ожирением.
2. Исследовать содержание в сыворотке крови аутоантител - маркеров нарушения развития эмбриона с помощью системы ЭЛИ-П-Тест у женщин с неразвивающейся беременностью и ожирением.
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 и 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. Расширены знания об основных факторах риска и предикторах ранних репродуктивных потерь у пациенток с ожирением. Предложена и доказана научная гипотеза о роли серологических маркеров в патогенезе НБ при ожирении (С-пептида, ангиотензиногена, транстиретина). Разработана эффективная модель прогноза, позволяющая выделить среди женщин с ожирением группу высокого риска НБ на 6-8 неделях беременности (чувствительность – 94,4%, специфичность – 89,8%).

Теоретическая и практическая значимость работы. Расширены знания о патогенезе ранних репродуктивных потерь при ожирении.

В контексте исследования были эффективно применены инновационные методы с высокой информативностью, среди которых масс-спектрометрия и иммуноферментный анализ.

Установлено, что такие биомаркеры, как ангиотензиноген, транстиретин и С-пептид играют ключевую роль в развитии НБ при ожирении, а также могут быть использованы для оценки индивидуального риска НБ у беременных с ожирением.

Для усовершенствования медицинской практики предложен новый алгоритм скрининга женщин на этапе прегравидарной подготовки с целью улучшения прогнозирования риска 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.

В исследование вошло 170 женщин, соответствующих условиям отбора.

Критерии включения в исследуемую группу: возраст 18-48 лет; подтвержденный при помощи УЗИ и анализа на β - ХГЧ факт НБ на сроке 6-8 недель гестации; отсутствие ранних репродуктивных потерь в анамнезе; информированное добровольное согласие пациентки.

Критерии исключения из основной группы: тяжелые, средней тяжести или декомпенсированные экстрагенитальные заболевания; подтвержденные генетические, иммунологические, инфекционные заболевания женщины; онкологические заболевания; подтвержденные при гистологическом исследовании

хромосомные аномалии эмбриона; отказ от участия в исследовании; беременность, наступившая с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

Критерии включения в контрольную группу: возраст 18-48 лет; прогрессирующая маточная беременность на сроке до 12 недель; индекс массы тела 18,5-29,9 кг/м².

Критерии исключения из группы контроля: тяжелые, средней тяжести или декомпенсированные экстрагенитальные заболевания; онкологические заболевания; отказ женщины от участия в исследовании; ИМТ ниже 18,5 кг/м² или выше 30,0 кг/м²; беременность, наступившая с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

За указанный период обследованы 178 женщин, 8 из которых выбыли из исследования (4,5%).

Программа исследования включала 2 этапа. *На первом* этапе были сформированы группы исследования пациентки с НБ в сроке 6-8 недель были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия ожирения. Группу контроля составили беременные с ИМТ = 18,5-29,9 кг/м² с прогрессирующей беременностью на сроке до 12 недель. Проведено анкетирование пациенток, общеклиническое обследование, гистологическое и молекулярно-генетическое исследование хорионов и плацентарного ложа от женщин с НБ. После молекулярно-генетического исследования 8 пациенток с НБ выбыли из программы в связи с выявленными генетическими аномалиями эмбрионов.

На втором этапе был проведен масс-спектрометрический анализ протеома всех пациенток и иммуноферментный анализ сыворотки крови женщин с НБ для оценки иммунологической реактивности (система ЭЛИ-П-Тест). После выполнена статистическая обработка данных и разработан алгоритм прогноза НБ у женщин с ожирением.

Госпитализированных пациенток с НБ анкетировали. Учитывали возраст, социальный статус, уровень образования, наличие/отсутствие вредных привычек, физическая активность, репродуктивная функция, наличие гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. Также производили выкопировку данных из

медицинской документации. Контрольная группа женщин была отобрана на этапе постановки на учет по беременности в женских консультациях, где их аналогично анкетировали. Роды у всех женщин контрольной группы произошли в доношенном сроке, а новорожденные получили оценку по шкале Апгар 8–10 баллов.

ИМТ оценивался по J. Brey (1981) – масса тела в килограммах, деленная на рост в метрах, возведенный в квадрат:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / (\text{рост тела (м)})^2.$$

Согласно рекомендации, ВОЗ в норме ИМТ женщин репродуктивного возраста составляет 18,5–25. ИМТ выше 25 кг/м² оценивался как избыточная масса тела, ИМТ выше 30 кг/м² – ожирение.

На этапе оказания амбулаторной и стационарной медицинской помощи, всем беременным женщинам проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с целью подтверждения диагноза НБ или прогрессирующей маточной беременности.

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

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].

Для изучения индивидуальной иммунологической реактивности сывороточных антител у женщин с НБ была использована методика иммуноферментного анализа с применением комплекта «ЭЛИ-П-Тест-1».

Для анализа протеомного состав сыворотки крови использовался масс-спектрометр Orbitrap Fusion Lumos (Thermo Scientific, США).

Материал для гистологического и молекулярно-генетического исследования был получен при самостоятельном заборе пациенткой при медикаментозном прерывании беременности или путем мануальной вакуумной аспирации плодного яйца и фрагментов эндометрия из полости матки при хирургическом методе

прерывания НБ. После фиксации, обезвоживания, уплотнения и заливки материала при помощи санного микротомы (МС-2) изготавливали парафинные срезы хориона и плацентарного ложа матки, окрашивали гематоксилин-эозином и рассматривали под электронным микроскопом ЭММА-10 К.

Положения, выносимые на защиту:

1. Основными клинико-анамнестическими факторами риска НБ при ожирении являются возраст > 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 НБ при ожирении в сроке 6-8 недель беременности являются снижение сывороточной концентрации ангиотензиногена ниже 0,608, транстиретина ниже 0,074, 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). Это обосновывает целесообразность применения индивидуально адаптированных медицинских мероприятий с целью минимизации вероятности ранних репродуктивных потерь.

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.

Основные результаты данной работы были представлены на четвертой Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 2022) и десятой Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки и практики» (Уфа, 2023).

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

Результаты, полученные в ходе диссертационной работы, интегрированы в практическую медицину ГБУЗ «ГКБ №12 им. В. М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы».

Автор внес вклад в сбор первичного материала более чем на 90%, полностью занимался обобщением, анализом, разработкой выводов, а также применением результатов исследования на практике.

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 10 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ и РУДН, 3 – в изданиях, цитируемых в базах Web of Science. Индекс Хирша автора составляет 2.

Глава 1. НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Неразвивающаяся беременность (НБ) представляет собой одну из крупнейших невыясненных проблем XXI века в области репродуктивного здоровья. Ежегодно фиксируется около 23 миллионов случаев спонтанных абортов по всему миру, что эквивалентно 44 потерям беременности каждую минуту [2, 142].

По оценкам как зарубежных, так и отечественных источников, 15-20% клинически диагностированных беременностей заканчиваются репродуктивными потерями на ранних сроках, при этом на долю НБ приходится от 45,0% до 88,6% [23, 80, 149]. Тем не менее, эта статистика недооценивает истинную частоту спонтанных прерываний беременностей, поскольку не учитывает доклинические репродуктивные потери.

Данные исследований, в которых отслеживали ежедневный уровень β -ХГЧ в сыворотке крови, показали более высокую частоту репродуктивных потерь в сроке до 12 недель беременности, составляя 38% [48]. Выявлено, что от 12% до 57% беременностей с кровотечением в первом триместре заканчиваются самопроизвольным выкидышем [88]. Кроме того, в более чем 60% потери беременности происходят между 6 и 10 неделями гестации, когда женщина может еще не встать на учет в женскую консультацию [88].

Еще одной проблемой современного здравоохранения является пандемия ожирения с растущими показателями как в Российской Федерации (РФ), так и в мире [38, 88]. За период с 2000г. по 2023г. распространенность избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения РФ возросла с 30,5% до 60,0% [10, 11, 38, 88]. Частота ожирения у женщин репродуктивного возраста составляет 31,8%, причем половина из них имеет индекс массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м² [110].

Избыток жировой ткани создает неблагоприятный коморбидный фон для развития сахарного диабета, хронической артериальной гипертензии, ассоциированных с повышенным риском ранних репродуктивных потерь [8, 110].

В условиях естественной убыли населения, связанной с низкой рождаемостью, вопрос сохранения и улучшения репродуктивного здоровья женщин, в том числе с ожирением, за счет снижения количества ранних репродуктивных потерь является особенно актуальным.

1.1 Клинико-анамнестические факторы риска неразвивающейся беременности у женщин с ожирением

НБ является полиэтиологичным заболеванием, причина которого часто остается неизвестна [18, 26, 47, 95]. Существуют предположения, что в основе патогенеза ранних репродуктивных потерь при ожирении лежат несколько факторов, включая возраст женщины, эндокринные заболевания, воспалительные и аутоиммунные процессы [104]. Тем не менее, примерно в 50–75% случаев точная причина НБ остается идиопатической [47, 104, 106].

Риск невынашивания беременности увеличивается у женщин старше 35 лет, и значительно повышается при наличии ожирения в данной возрастной категории [47, 104, 152]. Так, риск самопроизвольного прерывания беременности у женщин в возрасте свыше 35 лет достигает 25%, тогда как у пациенток с избыточным весом и ожирением в возрастной группе 35-39 лет этот показатель удваивается и составляет 51% [152]. Высокий риск самопроизвольного прерывания беременности у женщин старше 35 лет выглядит еще более драматичным, если учитывать, что шансы на зачатие в этой возрастной группе снижаются с каждым годом [92, 94, 97, 104, 178].

Миома матки самая часто диагностируемая доброкачественная опухоль среди женщин фертильного возраста встречается наиболее часто у пациенток с ожирением [59]. Эта взаимосвязь объясняется повышенным уровнем циркулирующих эстрогенов у данного контингента, что ведет к избыточной пролиферации клеток миометрия [169]. Миома матки у пациенток с ожирением, особенно субмукозной локализации, увеличивает риск ранних репродуктивных потерь на 6–15% [176, 177].

Поскольку прогестерон играет важную физиологическую роль в процессе успешной имплантации и развития беременности, предполагается, что дефицит лютеиновой фазы связан со спонтанным прерыванием беременности [47, 54, 145]. Пациентки с невынашиванием беременности и ожирением в анамнезе чаще страдают недостаточностью лютеиновой фазы, чем нормовесные женщины [47, 54]. Тем не менее, попытки выявить специфические патологические механизмы ранних репродуктивных потерь при ожирении и недостаточности прогестерона не привели к каким-либо доказательствам.

Вопрос влияния синдрома поликистозных яичников (СПЯ) на частоту ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением остается дискуссионным. Ряд авторов считает СПЯ значимым фактором риска для ранних потерь при ожирении [9, 105, 143]. Однако по данным Potdar N., Iyasere S. (2023), выполнившим мета-анализ девяти исследований с участием женщин с СПЯ, разницы в частоте выкидышей по сравнению с женщинами без СПЯ выявлено не было (ОШ=0,9, 95% ДИ: 0,5-1,8) [135].

Хронический эндометрит выступает причиной ранних репродуктивных потерь [1, 146, 147]. Исследование, проведенное McQueen et al. (2021), показало, что женщины, страдающие ожирением, имеют повышенный риск невынашивания беременности и самопроизвольных абортов на ранних сроках по сравнению с женщинами, имеющими нормальным ИМТ [146]. Избыточная жировая ткань нарушает циклическую трансформацию эндометрия, снижая его способность к рецепции и децидуализации, что препятствует полноценной инвазии цитотрофобласта [146, 147].

Жировая ткань является эндокринным органом, способствующий формированию негативного коморбидного фона. Научные исследования многократно подтверждают этот факт, однако в настоящее время трудно установить, связаны ли ранние репродуктивные потери с прямым воздействием ожирения или косвенным влиянием связанных с ним метаболических нарушений, таких как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания [44, 55, 82, 142, 145].

Гормон щитовидной железы регулирует различные метаболические и анаболические процессы как у матери, так и у плода на протяжении всей беременности. Он контролирует рост эмбриона, отвечает за дифференцировку тканей, способствует плацентации и регуляции потребления глюкозы и кислорода эмбрионом. Несмотря на то, что субклинический гипотиреоз не увеличивает риск НБ, клинический гипотиреоз с повышенным уровнем тиреотропного гормона являются фактором риска невынашивания беременности [4, 69, 89, 160, 162].

С ростом уровня ожирения среди населения влияние отцовского ИМТ на фертильность все чаще изучается. Увеличение ИМТ отрицательно ассоциировано с такими параметрами спермы, как ее объем, количество и морфология сперматозоидов [78, 161]. Hansen K. R. et al. (2020) продемонстрировали прогрессивное снижение указанных параметров у мужчин с увеличением ИМТ [78]. Ожирение у отца ассоциировано с увеличением фрагментации ДНК сперматозоидов, потенцируя риск ранних репродуктивных потерь [78].

В настоящее время микробиом полости матки считается важным предиктором успешного протекания беременности, независимо от того, является ли она индуцированной или спонтанной [36, 66, 71, 165, 175]. Masucci et al. (2023) сообщили о разнообразии бактериальных популяций в эндометрии у женщин с идиопатическим невынашиванием беременности и ожирением, особенно видов *Lactobacillaceae* [36]. Дисбактериоз ассоциирован с повторным невынашиванием беременности и рассматривается некоторыми авторами как новый фактор риска ранних репродуктивных потерь [66]. Shi et al. (2022) продемонстрировали, что микробиом эндометрия у женщин с ожирением и потерей беременности в анамнезе имеет тенденцию к увеличению количества видов уреаплазмы [175].

Многие авторы утверждают, что большинство идиопатического невынашивания беременности обусловлено иммунологической этиологией [7, 22, 146, 147, 163]. При физиологической беременности женский системный иммунный ответ модифицируется: происходит снижение клеточно-опосредованного иммунитета, что позволяет полуаллогенному плодному яйцу имплантироваться и развиваться в полости матки [75, 167]. Жировая ткань, продуцируя специфические

иммунные клетки, поддерживает состояние низкодифференцированной воспалительной реакции [33, 87]. В условиях хронического воспаления нарушается регуляция клеточного иммунитета в эндометрии, что ведет к возникновению ранних потерь беременности [27, 39]. Тем не менее, точная связь между ожирением, воспалением и ранними репродуктивными потерями остается неизученной.

Встречаются единичные работы, как, например, Bracken et al. (2021), не обнаружившие связи между ожирением и НБ [34]. В то же время большинство рандомизированных исследований указывают на возрастающий риск ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением относительно нормовесных пациенток [28, 65, 79]. Pan et al. (2021) выявили, что ИМТ $>28,0$ кг/м² у женщин связан с увеличением риска прерывания беременности на 16,0% относительно респонденток с ИМТ ниже данной отметки [79]. Аналогичные результаты были сделаны Naque et al. (2021) [28]. Интересен факт, что среди женщин с ожирением и наступившей в результате ВРТ беременностью регистрируется более высокая частота НБ и самопроизвольных выкидышей по сравнению с пациентками с нормальным ИМТ [28, 65].

1.2 Морфологические изменения хориона при неразвивающейся беременности у женщин с ожирением

Глобальная эпидемия ожирения привела к росту числа женщин репродуктивного возраста с избыточным весом [14, 15, 55]. Более 60% женщин в РФ имеют ИМТ $>24,9$ кг/м² и подвергаются повышенному риску неблагоприятных исходов беременности, включая НБ и самопроизвольный выкидыш [182]. Механизмы, лежащие в основе невынашивания беременности, многофакторны и до конца не изучены, что требует дальнейшего исследования потенциального влияния ожирения на преимплантационный трофобласт, играющего решающее значение в инвазии и имплантации плодного яйца [182].

Несмотря на достаточное количество исследований, описывающих неблагоприятное влияние ожирения на плод и организм беременной, данные о воздействии избыточного количества жировой ткани на хорион ограничены [42, 152, 166].

Влияние ожирения на репродуктивный потенциал женщины начинается со стадии имплантации [13, 179]. Клетки плодного яйца подвергаются дифференцировке на стадии морулы, часть из которых дают начало трофобласту, выполняющего функцию инвазии в эндометрий [40, 179, 182]. Так трофобласт обеспечивает эмбриону доступ к материнскому кровообращению и иммунологическую толерантность при беременности [40, 182].

При неосложненной беременности в процессе имплантации плодного яйца в эндометрии устанавливается баланс между физиологическим апоптозом клеток трофобласта и их пролиферацией [171]. Установлено, что при ожирении происходит дисбаланс между вышеописанными процессами, что приводит к нарушению инвазии плодного яйца [171]. Higgins et al. (2011) показали, что увеличение концентрации свободных жирных кислот, приводит к активации липотоксичных механизмов в его клетках [116]. Авторы также продемонстрировали, что клетки трофобласта увеличивали скорость апоптоза прямо пропорционально возрастанию концентрации свободных жирных кислот [116]. Таким образом, снижение количества клеток трофобласта, опосредованное повышенным апоптозом и снижением клеточной пролиферации, может препятствовать физиологическому процессу имплантации.

Беременность — это состояние метаболических изменений, характеризующееся увеличением жировой массы, резистентностью к инсулину, вялотекущим воспалением и гиперлипидемией с увеличением фосфолипидов, общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП [139]. Ожирение во время беременности способствует нарушению метаболической регуляции в хорионе [139].

Геномный транскриптомный анализ и протеомика позволили изучить влияние материнского ожирения на метаболизм липидов в плаценте и хорионе [45].

Исследования показывают, что при ожирении изменяются механизмы транспортировки липидов в плаценту/хорион: увеличивается экспрессия генов транспортного белка жирных кислот-2 (FATP2) и транспортного белка жирных кислот-4 (FATP4), которые участвуют в клеточном обмене и клеточном взаимодействии [45]. В клетках трофобласта у женщин с ожирением регистрируются повышенные уровни общего холестерина, триглицеридов (ТГ), свободных жирных кислот, незатерифицированных жирных кислот по сравнению с нормовесными пациентками [43, 57]. Похожие результаты были получены и в экспериментальных моделях на животных, включая мышей и свиней [45, 57].

Трофобласт, обладая высокой метаболической активностью, потребляет значительное количество кислорода [134]. Глюкоза считается основным субстратом для производства энергии АТФ при окислительном фосфорилировании в митохондриях клеток [90, 134]. Однако клетки трофобласта способны вырабатывать энергию из жирных кислот путем их окисления [99]. Длинноцепочечные жирные кислоты в норме присутствуют в материнской плазме на поздних сроках беременности, но их концентрация значительно увеличивается при ожирении на любом сроке гестации [29]. Дефицит ферментов, участвующих в окислении жирных кислот, приводит к накоплению токсичных длинноцепочечных метаболитов и может быть связана с рядом осложнений, включая НБ [29, 50].

Активно изучается вопрос взаимосвязи между материнским ожирением, обменом веществ, воспалением и оксидативным стрессом в клетках трофобласта [68, 81, 118, 158]. Одним из механизмов данного процесса является окислительный стресс в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР-стресс), который активирует плацентарный белковый ответ [158]. У людей с ожирением ЭР-стресс может быть обнаружен во всех тканях с высокими метаболическими и эндокринными потребностями, включая жировую ткань, печень, скелетные мышцы и поджелудочную железу [118]. ЭР-стресс также привлекает внимание в акушерстве и гинекологии из-за его потенциальной роли в дисфункции плаценты [122, 170]. Трофобласты у женщин с ожирением показывают индукцию митоген-активируемой протеинкиназы (МАП) [126, 170]. Повышенная передача сигналов

МАП негативно влияет на выживаемость трофобласта после окислительного повреждения [81, 122]. Морфологические исследования хориона человека и аналогичные работы на мышах продемонстрировали повышение маркеров ЭР-стресса во время беременности, осложненной материнским ожирением [126, 170]. В клетках трофобласта у женщин с ожирением происходит индукция митоген-активируемой протеинкиназы (МАП) [95, 153]. Повышенная передача сигналов МАП негативно влияет на выживаемость трофобласта после окислительного повреждения [126, 170]. Однако влияние данных механизмов на частоту ранних потерь беременности у женщин с ожирением изучено недостаточно [126, 170].

Беременность считается состоянием повышенного окислительного стресса из-за высокой метаболической активности плаценты [12, 50, 81, 118, 122, 124, 126, 158, 170]. Активные формы кислорода (АФК) являются важными сигнальными молекулами окислительно-восстановительных путей, включая аутофагию, клеточную дифференцировку и воспалительные реакции [50, 81, 122, 124, 126, 170]. Тем не менее, избыточная выработка АФК и снижение общей антиоксидантной способности могут нарушить клеточный и тканевый гомеостаз, способствуя окислительному стрессу с повреждением молекул белков, липидов и нуклеиновых кислот [124].

У женщин с ожирением происходит значительное снижение митохондриального окислительного фосфорилирования, что не компенсируется анаэробным гликолизом [76, 100]. Трофобласт у беременных с ожирением не может увеличивать окислительное фосфорилирование, то есть проявлять метаболическую «гибкость», в следствие чего выработка ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА) нарушается [76].

Митохондрии генерируют большую часть клеточного запаса АТФ, используемого в качестве источника химической энергии и участвующего в ряде других процессов, таких как клеточная дифференцировка, апоптоз, контроль клеточного цикла, регуляция мембранного потенциала, клеточного метаболизма, роста клеток и синтез стероидных гормонов [76, 100]. При ожирении происходит повреждение митохондрий и снижение их функциональных возможностей [76,

100]. Экзогенное накопление липидов и низкие концентрации АТФ снижают митохондриальную окислительную способность и, как следствие, вызывают дисфункцию в клетках трофобласта [76, 100].

В клетках трофобласта женщин с ожирением отмечается снижение количества митохондрий и экспрессии ацилкарнинтина, что свидетельствует о низкой способности этих клеток к окислению, а липотоксичная среда внутри хориона предрасполагает к клеточному стрессу и воспалению [76, 100, 125]. Кроме того, жирные кислоты снижают функцию митохондрий за счет индукции провоспалительных цитокинов, а хроническая гиперлипидемия сопряжена с повышенным синтезом активных форм кислорода и азота [125]. Молекула оксида азота (NO) в сочетании с избытком супероксида может привести к образованию пероксинитрита (ONOO^-), который является мощным прооксидантом, модифицируя остатки тирозина в аминокислотной последовательности, что может привести к нитративному стрессу [85]. Остатки нитротирозина были обнаружены в хорионах женщин с неразвивающейся беременностью [125].

Течение беременности при ожирении ассоциировано с истощением антиоксидантной защиты хориона [32, 85, 133, 159]. Girotti et al (2020) показали, что клетки трофобласта, полученные от женщин с ожирением, снижают экспрессию ферритина, что увеличивает образование гидроксильных радикалов со свободным железом [85]. Кроме того, клетки хориона демонстрируют значительно более низкий уровень ферментативных антиоксидантов: глутатионпероксидазы-4, супероксиддисмутазы, каталазы и гемоксигеназы-1 [32, 52, 133, 159]. Снижение ферментативных антиоксидантов в клетках трофобласта женщин с ожирением, вероятно, обусловлено половым диморфизмом, и клетки эмбрионов мужского пола, поражаются значительно сильнее [52]. Эти результаты согласуются с наблюдением Tong W. et al. (2022) утверждающими, что плод мужского пола подвергается более высокому риску неблагоприятных исходов беременности, чем плод женского пола, и подтверждают консенсус о том, что будущие исследования гестационных осложнений должны быть стратифицированы в зависимости от пола [156]. Тем не менее, механизмы, с помощью которых окислительный стресс

обуславливает патогенез неразвивающейся беременности у эмбрионов любого пола, до конца не изучены.

Эмбрион имеет ограниченную способность к глюконеогенезу и почти полностью зависит от транспорта глюкозы от матери, что определяется метаболизмом глюкозы в клетках трофобласта и плотностью в них транспортеров [58]. Метаболизм плацентарной глюкозы включает в себя не только анаболические процессы, включая синтез гликогена и липидов из глюкозы, но и катаболические процессы, включая гликолиз с получением лактата и окислительное фосфорилирование [35]. Перенос глюкозы к плоду происходит посредством облегченного транспорта по градиенту его концентрации, опосредованного семейством белков-транспортеров глюкозы (GLUT) [58, 35]. Экспрессия различных изоформ белка-транспортера GLUT изменяется при ожирении [35]. В большинстве случаев питание матери с высоким содержанием жиров и сахара приводят к увеличению экспрессии белков-транспортеров глюкозы, что связано с повышенным ее клиренсом у матери и плода [117]. У человека повышенная биодоступность глюкозы в маточно-плацентарном кровотоке предрасполагает к гликозилированию белков и липидов, а конечные продукты данного процесса накапливаются в клетках трофобласта [117]. Конечные продукты гликозилирования, накапливаясь в избыточном количестве в клетках трофобласта у женщин с ожирением, индуцируют процессы воспаления и оксидативного стресса [117].

В дополнение к окислительному фосфорилированию глюкозы, хорион млекопитающих использует аэробный гликолиз пирувата для получения лактата через лактатдегидрогеназу с использованием ацетил-КоА [86]. Ma et al. (2020) показали, что подобное явление происходит даже при наличии адекватной оксигенации и, подобно эффекту Варбурга, наблюдаемому в опухолевых клетках [86].

Известно, что подтипы жирных кислот различаются по функциональной значимости [24]. Полиненасыщенные жирные кислоты включают незаменимые ЖК, такие как $\omega 3$ и $\omega 6$, которые необходимы для роста клеток [24]. Powell et al.

(2021) сообщали о более высоких уровнях плацентарных ПНЖК у женщин с ожирением по сравнению с нормовесными респондентками [157]. Однако Alvarado F. et al. (2018) продемонстрировали противоположные данные, указывая на резкое снижение уровня ПНЖК в плацентах беременных с ИМТ > 24,9 кг/м² по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ [102]. Природа этих расхождений еще неизвестна, однако некоторые исследования показывают, что на уровень плацентарных ПНЖК у человека может влиять пол плода и диета матери [102, 157].

Вышеописанные молекулярные механизмы, характерные для ожирения, ведут к нарушению структуры хориона на клеточном и тканевом уровнях. По данным Musa E. et al. (2023), хорионы у женщин с ожирением и НБ отличаются от таковых у нормовесных пациенток меньшим количеством терминальных ворсин и большим объемом межворсинчатого пространства [183].

Еще одним потенциальным механизмом, нарушающим функцию хориона на ранних сроках гестации при ожирении, является увеличение количества в клетках трофобласта микроРНК [17, 21, 183]. Так микроРНК-210 (miR-210), которая традиционно связана с гипоксией, снижает активность митохондриальных субъединиц в хорионе, тем самым снижая клеточное дыхание [63, 73, 183]. Gregor et al (2011) показали, что экспрессия miR-210 была значительно увеличена в хорионе женщин с ожирением и избыточной массой тела по сравнению хорионами нормовесных пациенток [70]. Авторы также продемонстрировали повышенное содержание фактора некроза опухолей- α в хорионе женщин с ИМТ > 24,9 кг/м², что через передачу сигналов белкам транскрипционного фактора (p50) приводило к активации экспрессии miR-210 [70]. Иммунопреципитация хроматина показала, что активность фактора некроза опухолей- α приводила к гиперэкспрессии miR-210 и снижению митохондриального дыхания. Таким образом, воспалительная внутриматочная среда, связанная с материнским ожирением, индуцирует увеличение miR-210, что приводит к ингибированию митохондриального дыхания и хориальной дисфункции [70].

1.3 Иммунологические особенности неразвивающейся беременности при ожирении

Эпидемия ожирения привела к растущему количеству исследований, рассматривающих воспаление в качестве основного патогенеза ранних репродуктивных потерь, в частности НБ. Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению взаимосвязи плацентарной иммунологии, как клеточной, так и гуморальной, с беременностью и репродуктивными исходами, единый механизм влияния воспаления на развивающийся эмбрион и трофобласт на ранних сроках беременности до сих пор остается не изученным.

Ожирение ассоциировано с состоянием вялотекущего хронического воспаления, называемым «метавоспалением» [70]. Физиологические воспалительные пути имеют решающее значение для здоровой беременности, поскольку они опосредуют такие процессы, как имплантация, развитие трофобласта и плаценты [29, 70]. Напротив, метавоспаление, вызванное ожирением, связано с аберрантными изменениями на клеточном и гуморальном уровнях и осложнениям беременности [29].

Материнские иммунные клетки, такие как естественные киллеры, макрофаги, дендритные и тучные клетки присутствуют в эндометрии и плаценте при здоровой беременности [16, 64]. Однако, при ожирении происходит увеличение общего количества иммунных клеток и изменяется их состав [64]. Так, в трофобластах женщин с ожирением, наблюдалось накопление макрофагов в ворсинчатой строме без влияния на эндотелий сосудов эмбриона [168]. Есть свидетельства того, что этот увеличенный пул макрофагов происходит по крайней мере из двух различных подмножеств, включая активированные моноциты из материнского кровотока и фетальные макрофаги [120, 168]. Провоспалительный эффект, по-видимому, основан в основном на повышенном соотношении провоспалительных материнских макрофагов к противовоспалительным фетальным [120, 168]. Кроме того, было высказано предположение, что материнское ожирение может нарушать

инвазию трофобласта за счет снижения количества естественных киллеров матки [41, 121].

Ожирение матери вызывает повышение уровня маркеров воспаления как в материнской плазме, так и в клетках трофобласта: интерлейкинов (IL) - IL-6, IL-8, IL-1 β и моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) [98, 103]. В клетках трофобласта женщин с ожирением происходит накопление макрофагов в ворсинчатой строме без влияния на эндотелий сосудов эмбриона [98]. Данный цитокиновый каскад запускает синтез легких цепей ядерного фактора каппа - активированных В-клеток (NF- κ B) и N-концевой киназы c-Jun (JNK), что приводит к увеличению генерации активных форм кислорода (АФК) и еще большей секреции провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-8, MCP-1, фактор некроза опухоли α (TNF- α) и IL-1 β [98, 103]. Формирующийся «порочный круг» нарушает процессы межклеточного взаимодействия в клетках трофобласта, провоцируя ранние потери беременности [98, 103].

Хроническое воспаление в контексте ожирения может индуцировать окислительный стресс [60]. Инфильтрация иммунными клетками, такими как макрофаги и моноциты, увеличивает выработку супероксида из-за высокой экспрессии NADPH-оксидазы (Nox) на клеточной мембране [31]. В то же время окислительный стресс является мощным индуктором воспалительной среды [181]. Так, окислительное повреждение приводит к высвобождению тканевых факторов и молекул, которые связываются с рецепторами TLR и нуклеотид-связывающими рецепторами олигомеризационного домена (NOD)-рецепторов (NLR), запуская сигнальные пути как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа [181]. Насыщенные жирные кислоты, такие как пальмитиновая и стеариновая, активируют воспалительные сигнальные пути через секрецию цитокинов, включая TNF- α , IL-1 β и IL-6 [127]. Zhang L. et al. (2023) обнаружили повышенный уровень TNF- α в хорионе эмбриона у женщин с ожирением [127].

Окислительный стресс — это явление, вызванное дисбалансом между продукцией АФК и антиоксидантной защитой [134]. При избыточном или

недостаточном контроле АФК могут оказывать системное повреждающее воздействие на функции клеток и органов, нарушая сигнальные пути и вступая в реакцию с липидами, белками и ДНК, разрушая их или изменяя их функцию [129]. Физиологически АФК и окислительный стресс играют важную роль в развитии плаценты и ремоделировании тканей, опосредуя такие процессы, как регрессия ворсинок на ранних сроках беременности [129]. Аналогичным образом, врожденная иммунная система матери изменяется во время беременности и играет важную роль в обеспечении защиты от патогенов, одновременно вызывая толерантность к развивающимся плоду и плаценте [124, 129]. Высоко регулируемые воспалительные реакции также возникают во время нормальной беременности, способствуя имплантации и формированию плаценты [179]. Клетки трофобласта и децидуальные лейкоциты, инфильтрирующие хорион, продуцируют иммуномодулирующие факторы, такие как цитокины и хемокины, для координации физиологических реакций, необходимых для беременности [90].

Взаимодействие между воспалением и окислительным стрессом при ожирении является сложным процессом [90]. Воспалительные цитокины, вырабатываемые в избытке при ожирении, могут приводить к накоплению АФК, индуцируя экспрессию прооксидантных ферментов (например, NADPH-оксидазы) и снижая экспрессию антиоксидантных ферментов, таких как каталаза [90]. Избыток АФК усиливает воспаление в клетках трофобласта за счет активации различных киназ и факторов транскрипции, таких как ядерный фактор-каппаВ (NFκB) и белок-активатор-1 (AP-1) [50]. В обоих случаях дисбаланс про-, антиоксидантных и воспалительных реакций смещается в сторону окислительного стресса и воспаления и приводит к нарушениям в развитии трофобласта и эмбриона, что увеличивает риск ранних репродуктивных потерь [50, 90].

Гистопатологические исследования показывают, что материнское ожирение связано с хроническим виллитом высокой степени злокачественности, воспалительным состоянием, что приводило к самопроизвольным выкидышам [29, 140]. Musa et al. (2023) показали, что материнское ожирение было связано с увеличением в трофобласте концентрации TNFα, более низкой экспрессией IL-6 в

капиллярах эмбриона и морфологическими дефектами в хорионе [115]. Nogues P. et al. (2021) продемонстрировали, что материнское ожирение было связано с более низкой инфильтрацией трофобласта плацентарными макрофагами, IL-6, транспортерами глюкозы и аминокислот, а также низкой продукцией хорионического гонадотропина человека [101]. Кроме того, исследование A. Laskewitz et al. (2019), продемонстрировало снижение уровня децидуальных макрофагов, обладающих провоспалительным эффектом [168]. Однако S. Sureshchandra et al. (2023) показали, что при беременности с ожирением общая популяция макрофагов в трофобласте была снижена наряду с нарушением передачи цитокиновых сигналов [112]. Кроме того, наблюдалось снижение реакции децидуальных макрофагов, что указывает на иммунное ослабление [112].

В мышинной модели материнское ожирение вызывало повышенную экспрессию генов провоспалительных цитокинов, маркеров макрофагов и маркеров ЭР-стресса в плаценте [158]. Тем не менее, оцененные специфические иммуномодуляторы и результаты, полученные на мышинных моделях, не всегда согласуются от одного исследования к другому. Так, Gohir W. et al. (2019) продемонстрировали увеличение уровня кластера дифференцировки 31 (CD31), участвующего в миграции лейкоцитов, и IL-10, классифицируемом как противовоспалительный цитокин, и отсутствие изменений в NFκB, тогда как Wallace J. et al. (2019) показали увеличение TNFα, IL-6, NFκB и IL-10 в плаценте у мышей, получавших высоко жировую диету [72, 119]. Кроме того, Wang Z. et al. (2022) продемонстрировали снижение концентрации CD31 наряду с повышенным уровнем IL-10, IL-6 и TNFα в плаценте мышей, получавших аналогичную диету [49]. Исследование Candia A. et al. (2024) показало, что транскриптомные изменения в плаценте при ожирении матери, были аналогичны тем, которые наблюдались на моделях внутриутробного воспаления [122]. Кроме того, в плаценте наблюдались специфические для пола изменения в активации воспалительных путей, а именно в NFκB и p38 митоген-активируемой протеинкиназе (MAPK) [122].

Существуют доказательства того, что материнское ожирение может изменить экспрессию иммунозависимых модифицирующих генов в плаценте в первом триместре беременности [51]. Транскриптомный анализ клеток-предшественников плаценты из пре- и постимплантационных эмбрионов мышей с ожирением показал аберрантную экспрессию генов, участвующих в воспалении, окислительном стрессе и формировании сосудов [51]. Плазма самок с ожирением также показала повышенный уровень провоспалительных жирных кислот, таких как пальмитат [51]. Эти данные свидетельствуют о том, что ожирение нарушает иммунные процессы в плаценте мышей.

Аномалии метаболизма жирных кислот в плаценте при беременности с ожирением влияют как на плацентарное воспаление, так и на окислительный стресс через такие механизмы, как активация стресса эндоплазматического ретикулума, перекисного окисления ЖК и образование липидного альдегида [118, 170]. Кроме того, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, такие как докозагексаеновая кислота (ДГК), необходимы для развития эмбриона, и их транспортировка через плаценту нарушается в условиях материнского ожирения [24]. Rampersaud M. et al. (2020) обнаружили повышенное окисление нейтропростанов, полученных из ДГК, что было связано с изменениями маркеров плацентарного воспаления, включая уровень $\text{TNF}\alpha$ [131]. С другой стороны, воздействие пальмитиновой кислоты, индуцировало воспаление и нарушение миграционной и инвазивной функции экстраворсинчатой трофобластоподобной клеточной линии человека и плацентарных эксплантов первого триместра беременности [131].

Таким образом, имея довольно противоречивые данные, необходимо гораздо больше исследований, чтобы понять влияние ожирения на иммунные реакции, пути окислительного стресса и, опосредованные этими процессами, ранние репродуктивные потери.

1.4 Современные возможности прогнозирования неразвивающейся беременности при ожирении

В литературе описаны ультразвуковые, биохимические и серологические маркеры прогноза ранних репродуктивных потерь.

Среди ультразвуковых предикторов НБ брадикардия плода имеет самую высокую диагностическую ценность. Чувствительность и специфичность метода составляет 68,41% и 97,84% соответственно [67]. Хотя существует вариация частоты сердечных сокращений (ЧСС) эмбриона/плода, зависящая от гестационного возраста, большинство авторов сходятся во мнении, что ЧСС ≤ 110 ударов в минуту ассоциирована с наибольшей вероятностью НБ [67, 109, 137].

Изучена прогностическая ценность объема ретрохориальной гематомы (РХГ) и соотношения средних размеров плодного яйца к ее объему РХГ может влиять на исход беременности путем давления на плодное яйцо и стенку матки, вызывая ее сокращение [111]. Ряд исследований описывают связь между объемом РХГ и частотой НБ, прогностическую значимость ее размеров в частоте ранних репродуктивных потерь [53, 111]. Другие же авторы отрицают прогностическую ценность данного показателя [155].

Форма и размер желточного мешка являются спорными ультразвуковыми маркерами прогноза НБ. Ferreira et al. (2021) не обнаружили корреляции между объемом желточного мешка и частотой НБ при выжидательной тактике ведения [155]. Напротив, Lusink et al. (2018) установили, что средний диаметр желточного мешка является значимым предиктором неразвивающейся беременности [107].

По данным Detti et al. (2021), толщина передне-заднего размера стенки матки может является значимым прогностическим фактором ранних репродуктивных потерь [30]. Контраверсионна позиция Fernlund et al. (2020), не обнаружившая связи между передне-задним размером матки и частотой ранних репродуктивных потерь [138].

Ряд исследований рассматривает скорость маточно-плацентарного кровотока как возможный предиктор неблагоприятного исхода беременности [61, 62, 113,

138, 174]. В качестве основных прогностических критериев рассматривают значения пульсационных индексов маточных артерий, а также объем васкуляризации миометрия [61]. Так, КК К. et al. (2020) продемонстрировали статистически значимую связь между оценкой маточно-плацентарного кровотока по доплерометрии и прогнозированием неразвивающейся беременности [113]. Grewal L. et al. (2015) обнаружили, что повышенная васкуляризация миометрия ассоциирована с прогрессирующей беременностью [174]. Wada Y. et al. (2021) продемонстрировали, что группы с хорошей васкуляризацией миометрия и без нее имели разные репродуктивные исходы [62]. Однако статистически значимой корреляции между кровотоком в предполагаемом межворсинчатом пространстве и ожидаемым исходом беременности найдено не было [62].

Некоторые исследования посвящены поиску биохимических маркеров НБ. Fernlund et al. (2020) анализировали различия в уровне прогестерона в сыворотке крови между группами женщин с успешными и неудачными репродуктивными исходами [138]. Авторы продемонстрировали, что уровень сывороточного прогестерона <10 нмоль/л является статистически значимым в прогнозе НБ [138]. В то же время ряд авторов не находит связи между сывороточной концентрацией прогестерона и неблагоприятными исходами беременности [155].

Еще одним потенциальным биохимическим маркером НБ может быть бета-ХГЧ. Известно, что не только его уровень в сыворотке, но и динамика изменения концентрации значительно различается между когортами пациенток с успешными и неудачными исходами беременности [138]. Однако все больше авторов указывают на то, что данный метод прогноза можно учитывать лишь тогда, когда плодное яйцо при ультразвуковом исследовании еще не визуализируется в полости матки [138, 155]. В исследовании Schreiber C. et al. (2015) не было обнаружено существенной разницы в уровне бета-ХГЧ в сыворотке крови в группах респонденток с различными репродуктивными исходами [155]. Они также не обнаружили статистически значимых различий в уровне активина А, гликоделина, плацентарного лактогена человека и эстрадиола [155]. Единственным статистически значимым биомаркером в этом исследовании был ADAM-12,

который экспрессируется в плацентарной ткани и провоцирует миогенез и, предположительно, играет роль в развитии плаценты [155].

Значимая роль в прогнозировании неразвивающейся беременности отводится маркерам оксидативного стресса. Их можно разделить на две группы: молекулы, которые претерпевают модификации из-за взаимодействия с активными формами кислорода и молекулы в антиоксидантной системе, которые изменяются в ответ на повышенный окислительно-восстановительный стресс (ОВС) [128]. ОВС возникает при дисбалансе между выработкой активных форм кислорода и азота и способностью организма противодействовать их негативному воздействию с помощью антиоксидантной защиты [128].

В литературе описаны различные маркеры ОВС при неразвивающейся беременности, среди которых следует выделить такие молекулы, как малоновый диальдегид (MDA), 8-гидроксидоксигуанозин (8-OhdG), 8-нитрогуанин (8-NO₂-Gua) и гидроксинonenал-меркаптуровая кислота (HNE-MA) [130]. Lin et al. (2023) продемонстрировали значительное повышение 8-OhdG, 8-NO₂-Gua и MDA в группе пациенток с НБ по сравнению с когортой пациенток с прогрессирующей беременностью [130].

Sley et al. (2020) измеряли общую антиоксидантную способность (ОАС), пролидазу, перекисное окисление липидов (ПОЛ) и общее количество свободного сульфгидрила (ОКСС) [123]. Полученные данные показали увеличение пролидазы, ОАС и ПОЛ, наряду со снижением ОКСС в когорте женщин с ранними репродуктивными потерями по сравнению с контрольной группой [123].

Установление перекрестных связей между матерью и плодом имеет жизненно важное значение для нормальной беременности [25, 166]. Центральная роль в этом отводится гликозилированию — посттрансляционной модификации, при которой гликаны (моносахаридные цепи) присоединяются к органической молекуле [166]. Эпителий эндометрия, секрет эндометриальных желез, децидуальные иммунные клетки и клетки трофобласта высоко обогащены гликоконъюгатами и гликан-связывающими молекулами, необходимыми для нормальной беременности [166]. По данным Borowski et al (2020), аберрантное

гликозилирование в плаценте и матке связано с неудачей имплантации и невынашиванием беременности [25]. Изменение концентрации гликанов на ранних сроках беременности может служить потенциальным прогностическим маркером ранних репродуктивных потерь.

Кисспептин является перспективным биомаркером прогноза НБ [83, 84, 91, 132, 180]. Этот гормон, относящийся к семейству пептидов, кодируемых геном KISS1, который связывается с рецепторами, сопряженными с G-белком [83, 84, 91]. В человеческом организме процесс синтеза кисспептина сосредоточен в антеровентральной перивентрикулярной и инфундибулярной зонах [83]. Его основной функцией является стимуляция выработки гонадотропин-рилизинг-гормона по механизмам положительной и отрицательной обратной связи [83, 84, 91, 108, 132, 151, 180]. Ген KISS1 был впервые выделен из клеток плаценты человека, в частности синцитиотрофобластов, в 2001 году, а также обнаружен в яичниках [83]. У женщин кисспептин регулирует рост фолликулов, образование ооцитов, овуляцию, стероидогенез, а также эмбриональную и плацентарную имплантацию, играет роль в контроле клеточной инвазии [83, 84, 91]. Ген KISS1 экспрессируется в ворсинчатых клетках цитотрофобласта на ранних сроках беременности, а также в плацентарном ложе по мере созревания плаценты [83, 84, 91]. Таким образом, концентрации кисспептина в плазме крови могут быть значимыми для прогноза исходов беременности. Результаты исследования Yuksel et al. (2022) показали, что уровень кисспептина был значительно ниже в группах пациенток с ранними репродуктивными потерями относительно женщин с прогрессирующей беременностью [180]. Кроме того, линейный регрессионный анализ, показал, что сывороточные уровни кисспептина обратно пропорционально коррелировали с риском НБ у женщин на сроке гестации 6-10 недель [180]. Тем не менее, в ряде исследований было обнаружено, что прогностическая точность у кисспептина была значительно ниже, чем у β ХГЧ [108, 132, 151].

Существуют исследования, подчеркивающие значение аминокислот в прогнозировании ранних репродуктивных потерь. Например, обнаружено, что

концентрация индолмолочной кислоты уменьшена в крови у женщин, страдающих от привычным невынашиванием беременности [93, 173].

Еще одним возможным маркером в прогнозе НБ выступает L-гистидин. Его биосинтез связан с метаболизмом АТФ и фосфорибозирапрофосфата (ПРПП), а более низкая его концентрация связана со снижением выработки энергии [173]. Кроме того, L-гистидин участвует в подавлении активных форм кислорода (АФК), которые являются фактором риска самопроизвольного выкидыша и неразвивающейся беременности [173]. Исследование Zhang L. et al. (2019) подтвердило отрицательную связь между концентрацией гистидина и уровнем цитокинового воспаления [93].

Высокие концентрации L-фенилаланина обнаруживаются в образцах крови пациенток с НБ [114]. Данная аминокислота служит предшественником тирозина, участвует в биосинтезе белка, реакциях окисления и производстве нейромедиаторов [114]. Исследование Song X. et al. (2019) показало статистически значимое повышение концентрации тирозина и L-фенилаланина в сыворотке крови у женщин с самопроизвольным выкидышем [114].

Повышенная концентрация L-аргинина может быть потенциальным биомаркером ранних репродуктивных потерь [141, 164]. L-аргинин является мощным эндотелиальным вазодилататором и участвует в синтезе оксида азота (NO), который, в свою очередь, вызывает перекисное повреждение клеток, соединяясь с супероксидом [164].

Фталаты — это семейство синтетических химических веществ, используемых в качестве пластификаторов, растворителей и добавок в широком спектре промышленных и потребительских товаров, включая упаковочные материалы для пищевых продуктов, игрушки, перчатки, медицинские устройства и средства личной гигиены [77]. Несмотря на то, что уровень воздействия фталатов на беременных женщин резко снизился за последние несколько десятилетий, их воздействие по-прежнему было связано с повышенным риском НБ [77]. Результаты, полученные Н. Ji. et al. (2024) свидетельствуют о том, низкие дозы фталатов обладают токсическим воздействием в отношении репродуктивной

системы человека [77]. Авторы продемонстрировали, что высокие концентрации в моче моно(2-этил-5-гидроксигексил) фталата (8,10 нг/мл), моно(2-этил-5-оксгексил) фталата (2,68 нг/мл) и монобутилфталата (2,24 нг/мл) ассоциировались с повышенным риском НБ, демонстрируя зависимость «доза-реакция» [77].

Все чаще изучается роль ангиотензиногена в патогенезе НБ. Heidari M.M. et al. (2019) установили, что носительство полиморфизмов гена ангиотензиногена является генетической детерминантой риска НБ [46]. Кроме того, снижение концентрации в сыворотке крови ангиотензиногена коррелировало с увеличением риска НБ [46]. В исследовании Хаддад Х. (2023) снижение сывороточной концентрации ангиотензиногена ниже уровня 0.14094 было ассоциировано с повышением риска НБ [20].

Ряд исследований указывают на то, что уровни транстиретина (ТТНУ) в крови могут заметно варьировать у женщин с неразвивающейся и прогрессирующей беременности [20]. Транстиретин является трансплацентарным транспортным белком Т3, Т4 и экспрессируется в клетках цито- и синцитиотрофобласта [74]. Согласно некоторым исследованиям, экспрессия рецептора гормонов щитовидной железы, а также уровень мРНК ТТНУ в ворсинах трофобласта снижается при НБ [20, 74, 172].

Резюме

Ожирение, являясь не только самостоятельным заболеванием, но и фоном для развития других соматических нозологий, увеличивает риск осложнений беременности, включая ранние репродуктивные потери. При достаточно большом выборе возможных прогностических маркеров (лабораторных и инструментальных) не выделены показатели, специфичные лишь для НБ при ожирении.

Избыточное количество жировой ткани, воздействуя на молекулярно-клеточном и тканевом уровнях, нарушает структуру хориона и формирующегося плацентарного ложа матки, что клинически проявляется ранними потерями беременности. В условиях пандемии ожирения, растущей частоты НБ,

демографического кризиса в РФ вопрос улучшения прогноза ранних репродуктивных потерь стоит особенно остро.

Понимание механизмов специфического влияния жировой ткани на трофобласт, а также идентификация морфологических изменений в нем формируют основу для терапевтического воздействия на формирующееся плацентарное ложе с целью улучшения репродуктивных исходов в условиях пандемии ожирения.

Глава 2. ПРОГРАММА, КОНТИНГЕНТ, БАЗА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное когортное исследование проводилось на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» - гинекологическое отделение ГБУЗ «ГКБ № №12 им. В.М. Буянова ДЗМ» в период с декабря 2021 по май 2024 гг. Данное исследование одобрено Комитетом по этике МИ РУДН.

В исследование вошло 170 женщин, соответствующих условиям отбора.

Критерии включения в исследуемую группу: возраст 18-48 лет; подтвержденный при помощи УЗИ и анализа на β - ХГЧ факт НБ на сроке 6-8 недель гестации; отсутствие ранних репродуктивных потерь в анамнезе; информированное добровольное согласие пациентки.

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

Критерии включения в контрольную группу: возраст 18-48 лет; прогрессирующая маточная беременность на сроке до 12 недель; индекс массы тела 18,5-29,9 кг/м².

Критерии исключения из группы контроля: тяжелые, средней тяжести или декомпенсированные экстрагенитальные заболевания; онкологические заболевания; отказ женщины от участия в исследовании; ИМТ ниже 18,5 кг/м² или выше 30,0 кг/м²; беременность, наступившая с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

2.1 Дизайн, программа, материалы исследования

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1. За указанный период обследованы 178 женщин, 8 из которых выбыли из исследования (4,5%).

Программа исследования включала 2 этапа. *На первом* этапе были сформированы группы исследования пациентки с НБ в сроке 6-8 недель были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия ожирения. Группу контроля составили беременные с ИМТ = 18,5-29,9 кг/м² с прогрессирующей беременностью на сроке до 12 недель. Проведено анкетирование пациенток, общеклиническое обследование, гистологическое и молекулярно-генетическое исследование хорионов и плацентарного ложа от женщин с НБ. После молекулярно-генетического исследования 8 пациенток с НБ выбыли из программы в связи с выявленными генетическими аномалиями эмбрионов.

На втором этапе был проведен масс-спектрометрический анализ протеома всех пациенток и иммуноферментный анализ сыворотки крови женщин с НБ для оценки иммунологической реактивности (система ЭЛИ-П-Тест). После выполнена статистическая обработка данных и разработан алгоритм прогноза НБ у женщин с ожирением.

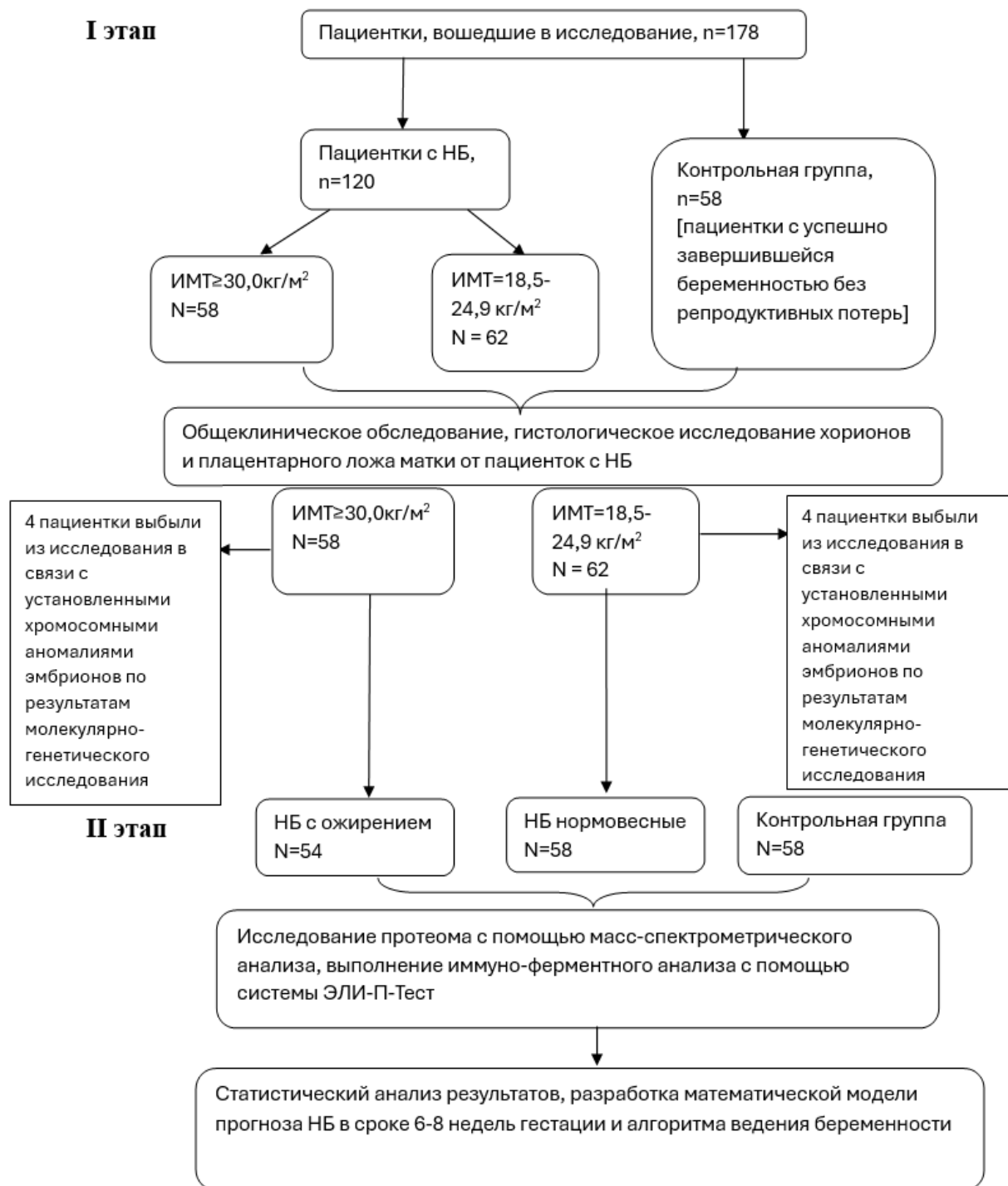


Рисунок 1 – Дизайн и программа исследования

Материал для гистологического и молекулярно-генетического исследования от пациенток с НБ был получен либо путем самозабора в пластиковый контейнер при медикаментозном опорожнении матки, либо путем мануальной вакуумной аспирации полости матки под контролем трансабдоминального ультразвукового исследования.

2.2 Методы обследования

При анализе клинических данных учитывались следующие сведения: возраст, антропометрические данные (рост, вес), ИМТ до наступления беременности, анамнестические данные.

Изучение анамнестических данных включало изучение: социально-экономического статуса, соматических заболеваний, гинекологического и репродуктивного анамнеза, течение и особенности данной беременности.

ИМТ оценивался по J. Brey (1981) – масса тела в килограммах, деленная на рост в метрах, возведенный в квадрат:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / (\text{рост тела (м)})^2.$$

Согласно рекомендации, ВОЗ в норме ИМТ женщин репродуктивного возраста составляет 18,5–25. ИМТ выше 25 кг/м² оценивался как избыточная масса тела, ИМТ выше 30 кг/м² – ожирение.

При изучении социально-экономического статуса определялся уровень образования, семейное положение, занятость, наличие вредных привычек.

При анализе соматических заболеваний оценивалось наличие болезней системы органов кровообращения, глаз, почек и мочевыделительной системы, крови, эндокринной системы.

При изучении гинекологического и репродуктивного анамнеза, оценивалось наличие следующих заболеваний: миомы матки, эндометриоза, доброкачественных новообразований яичников, синдрома поликистозных яичников (СПЯ).

При оценке течения беременности оценивалось наличие таких осложнений беременности, как рвота беременных, угроза прерывания беременности, анемия беременных, гестационный пиелонефрит.

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.

С помощью биохимического исследования исследовали концентрации в сыворотке крови уровень глюкозы, С-пептида, фруктозамина, оценивали липидный профиль [липопротеины низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), общие триглицериды (ТГ) и холестерин, коэффициента атерогенности].

Иммуноферментный анализ ЭЛИ-П-Тест-1 и масс-спектрометрический анализ проводились в лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

С помощью тест-системы «ЭЛИ-П-Тест-1» изучались особенности иммунореактивности у беременных с НБ. С помощью стандартного твердофазного иммуноферментного анализа проводилось сравнение интенсивности реакции сывороток крови с сорбированными на планшетах антигенами – ОБМ, S100, АСВР-С и МР-С. Результаты определения выражались в процентах от интенсивности реакции контрольной сыворотки (эталона), выраженной в единицах оптической плотности.

Масс-спектрометрический анализ проводился также в лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Хроматографию осуществляли на аппарате UltiMate 3000 (Thermo Scientific, США). Регистрацию пептидов проводили на масс-спектрометре Orbitrap Fusion Lumos (Thermo Scientific, США) в режиме тандемного сканирования (диапазон сканирования 50-2000 масса/заряд). Полуколичественный анализ проводили с расчетом нормализованного коэффициента спектральной распространенности (Normalised Spectral Abundance Factor, NSAF), адаптированного для обнаружения пептидов и оценки их полуколичественного вклада в идентифицированных субпротеом выборки белков.

Материал для гистологического исследования получен при самостоятельном сборе пациенткой при медикаментозном прерывании беременности или путем вакуумной аспирации плодного яйца и фрагментов эндометрия из полости матки при хирургическом методе прерывания НБ.

Полученные препараты фиксировали в нейтральном формалине в течение 3 дней. После фиксации проводили 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, проводили обезвоживание спиртовым раствором и заключение смолой канадской основы (канадский бальзам). Исследование макропрепаратов проводили под электронным микроскопом ЭММА-10 К.

2.3 Статистическая обработка материала исследования

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA ® for Windows компании StatSoft ©Inc., США (Release 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.

Глава 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Медико-социальная характеристика женщин исследуемых групп

Проанализированы анамнестические данные 170 женщин, из которых 54 – с НБ и ожирением, 58 – с НБ и нормальными значениями ИМТ, 58 – нормовесные с прогрессирующей маточной беременностью.

При изучении возрастной структуры контингента исследования применяли параметрические методы статистического анализа, так как при помощи критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса установлена нормальность распределения генеральной совокупности признака (Таблица 1). Выявлены статистически значимые различия возраста пациенток с НБ и ожирением в сравнении с нормовесными женщинами с НБ и контрольной группой ($p=0,005$).

Таблица 1 – Средний возраст пациенток

Группы	N	M±SD (года)	95% ДИ	p
1.НБ ожирение	54	34,7±4,2*	33,2-36,1	0,005* p ₁₋₂ =0,003* p ₁₋₃ <0,001*
2.НБ нормовесные	58	31,6 ±4,9	30,3-32,9	
3.Контроль	58	29,9±4,9	28,6-31,3	
* – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).				

Из представленных результатов видно, что женщины с НБ и ожирением были старше респонденток из двух других групп. Их средний возраст составил 34,7 $\pm$ 4,2 года ($p_{1-2}=0,003$, $p_{1-3}<0,001$).

Также мы изучили частоту разных возрастных групп в каждой исследуемой когорте пациенток, распределение которых представлено на Рисунке 2. В группе с НБ и ожирением доля женщин старше 35 лет была в 1,9 раза выше в сравнении с нормовесными пациентками с НБ ($p=0,003$) и в 3,6 раза выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$).

Пациентки 26-30 лет встречались в когорте НБ с ожирением в 2,2 раза реже в сравнении контрольной группой ($p=0,02$).

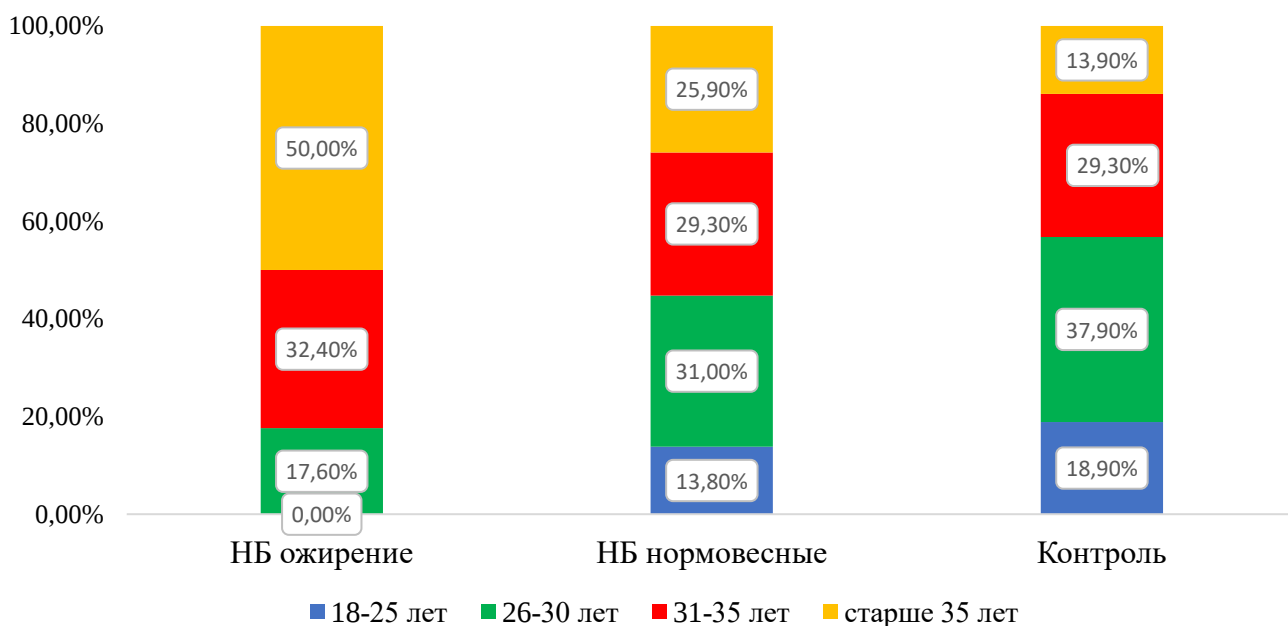


Рисунок 2 – Распределение пациенток исследуемых групп по возрасту

Анализ уровня образования контингента исследования показал, что большинство женщин во всех группах имели высшее образование (Таблица 2). Достоверно значимых различий по данному признаку между группами обнаружено не было ($p=0,765$).

Таблица 2 – Уровень образования пациенток

Группы	N	Высшее		Среднее специальное		Среднее		p
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
НБ ожирение	54	39	72,2	15	27,8	-	-	0,765
НБ нормовесные	58	43	74,1	12	20,7	3	5,2	
Контроль	58	42	72,4	14	24,2	2	3,4	

Распределение пациенток по социальному статусу представлено в Таблице 3. Более половины женщин во всех группах являлись работницами умственного труда, достоверных различий в частоте признака не выявлено ($p=0,860$).

При изучении количества зарегистрированных браков выявлены достоверно значимые различия между группой НБ с ожирением и контрольной (Таблица 4).

Частота данного признака у пациенток с НБ и ожирением была в 1,3 раза ниже (70,3% против 91,4% в контроле, $p=0,004$).

Таблица 3 – Социальный статус пациенток

Группы	N	Домохозяйка		Умственный труд		Физический труд		p
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
НБ ожирение	54	14	25,9	32	59,3	8	14,8	0,860
НБ нормовесные	58	17	29,3	37	63,8	4	6,9	
Контроль	58	13	22,4	43	74,2	2	3,4	

Таблица 4 – Структура зарегистрированных браков

Группы	N	Брак зарегистрирован		p
		абс.	%	
1.НБ ожирение	54	38	70,3*	p ₁₋₃ =0,004*
2.НБ нормовесные	58	48	82,8	
3.Контроль	58	53	91,4	
* – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).				

Исследуя степень приверженности регулярным физическим нагрузкам (Таблица 5), выявлено, что доля женщин, регулярно занимающихся спортом, среди группы с НБ и ожирением в 3,1 раза ниже, чем в группе контроля ($p<0,001$).

Таблица 5 – Приверженность регулярной физической активности

Группы	N	Регулярные занятия спортом		p
		абс.	%	
1.НБ ожирение	54	14	25,9*	0,001 p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
2.НБ нормовесные	58	6	10,3*	
3.Контроль	58	46	79,3	
* – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).				

Среди нормовесных пациенток с НБ доля приверженцев регулярных занятий спортом была в 7,7 раза ниже, чем в контрольной группе ($p<0,001$).

Распределение росто-весовых показателей в изучаемых когортах было нормальным, результаты исследования данного признака представлены в Таблице 6. Статистически значимых различий между группами по росту обнаружено не было. Вес пациенток с НБ и ожирением был ожидаемо выше в сравнении с остальными группами ($p=0,001$).

Таблица 6 – Показатели роста и массы тела обследованного контингента женщин

Группы	N	Рост, см	P	Вес, кг	P
		M±SD		M±SD	
1.НБ ожирение	54	1,65±0,05	0,442	97,9±1,7	p1- 2<0,001*
2.НБ нормовесные	58	1,64±0,05		67,3±1,7	p1- 3<0,001*
3.Контроль	58	1,66±0,05		64,6±1,2	
* – различия показателей между группами статистически значимы (p < 0,05).					

Анализ распространенности курения у контингента исследования представлен в Таблице 7. Следует отметить, что обе группы с НБ курили достоверно чаще в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$).

Таблица 7 – Частота курения у контингента исследования

Группы	N	Курение		p
		абс.	%	
1.НБ ожирение	54	18	33,3*	p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,004
2.НБ нормовесные	58	17	29,3*	
3.Контроль	58	5	8,6	

Женщины с НБ и ожирением курили в 3,9 раза чаще в сравнении с беременными контрольной группы (ОШ=5,3; 95%ДИ= 1,8-15,5), а нормовесные пациентки в НБ – в 3,4 раза (ОШ=4,3, 95%ДИ= 1,4-12,9).

3.2. Экстрагенитальные заболевания у обследованных пациенток

Женщины с НБ обладали более отягощенным соматическим анамнезом ($p=0,001$, Таблица 8). Хронической артериальной гипертензией страдала каждая третья пациентка с НБ и ожирением (29,6% против 5,2% в контроле, $p<0,001$), а среди когорты нормовесных женщин с НБ – каждая шестая (17,2% против 5,2% в контроле, $p<0,001$).

Гипотиреоз встречался в 2,4 раза чаще в группе НБ с ожирением, чем в контрольной ($p=0,02$), а у респонденток с НБ без ожирения – в 2,6 раза чаще ($p=0,01$).

Миопией страдала каждая третья пациентка с НБ и ожирением (35,2% против 17,2% в контроле, $p=0,03$) и каждая вторая нормовесная пациентка с НБ (46,6% против 17,2% в контроле, $p<0,001$).

Частота хронического пиелонефрита, хронического панкреатита между группами не различалась ($p>0,05$).

Таблица 8 – Экстрагенитальные заболевания пациенток исследуемых групп

Группы	N	ХАГ (МКБ-10: O10)		p	Гипотиреоз (МКБ-10: E03)		p	Хр. пиелонефрит (МКБ-10: N11.0, N11.1)		p	Хр. панкреатит (МКБ-10: K86.1)		p	Миопия (МКБ-10: H52.1)		p
		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%	
1.НБ ожирение	54	16	29,6*	$p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}<0,001$	16	29,6*	$p_{1-3}=0,02$, $p_{2-3}=0,01$	7	12,9	0,399	5	9,3	0,09	19	35,2*	$p_{1-3}=0,03$, $p_{2-3}<0,001$
2.НБ нормовесные	58	10	17,2*		18	31,0*		10	17,2		4	6,9		27	46,6*	
3.Контроль	58	3	5,2		7	12,1		8	13,7		1	1,7		10	17,2	

3.3. Репродуктивный анамнез и гинекологическое здоровье контингента исследования

Результаты анализа основных характеристик менструального цикла представлены в Таблице 9. По данным статистического анализа, возраст менархе и длительность менструального цикла имели нормальное распределение. Достоверно значимых различий в характеристиках менструального цикла между группами не обнаружено ($p=0,255$).

Таблица 9 – Показатели менструального цикла

Группы	N	Менархе, лет	p	Регулярность (да)		p	Длительность, дни	p
		M $\pm$ SD		абс.	%		M $\pm$ SD	
НБ ожирение	54	12,8 $\pm$ 1,6	0,08	44	81,5	0,582	31,4 $\pm$ 7,7	0,255
НБ нормовесные	58	13,0 $\pm$ 1,6		49	84,5		36,5 $\pm$ 5,6	
Контроль	58	13,5 $\pm$ 1,6		47	81,0		36,6 $\pm$ 5,4	

При исследовании возраста коитархе (Таблица 10) статистически значимых различий между группами обнаружено не было ($p=0,480$).

Таблица 10 – Возраст на момент коитархе у женщин сравниваемых групп

Группы	n	Mean $\pm$ SD	95% ДИ	p
НБ ожирение	54	18,2 $\pm$ 2,8	15,0-23,0	0,480
НБ нормовесные	58	18,2 $\pm$ 2,6	15,0-24,0	
Контроль	58	17,9 $\pm$ 2,3	16,0-23,0	

Структура гинекологических заболеваний представлена в Таблице 11. Женщины с НБ и ожирением отличались более высокой частотой гинекологических заболеваний ($p<0,05$).

Частота аномальных маточных кровотечений у данной когорты была в 5,4 раза выше в сравнении с контрольной группой ($p=0,01$).

Синдром поликистозных яичников у пациенток с НБ и ожирением в 3,8 раза был выше в группе контроля ($p=0,02$) и в 7,6 раз – у нормовесных женщин с НБ ($p=0,04$).

Миома матки встречалась в анамнезе в 3,8 раз чаще у женщин с НБ и ожирением в сравнении с контрольной группой ($p=0,006$).

В распространенности аденомиоза и доброкачественных новообразований яичников (ДОЯ) достоверных различий между группами не было.

Таблица 11 – Гинекологический анамнез у женщин исследуемых групп

Группы	n	ДОЯ (МКБ-10: D27)		р	СПЯ (МКБ-10: E28.2)		р	АМК (МКБ- 10: N92.0, N92.3)		р	Миома матки (МКБ-10: D25.0)		р	Аденомиоз (МКБ-10: N80.0)		р
		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%	
1.НБ ожирение	54	9	16,7	0,158	7	12,9*	0,03 p ₁₋₃ = 0,02 p ₁₋₂ = 0,04	10	18,5*	0,002 p ₁₋₃ = 0,01 p ₂₋₃ = 0,004	14	25,9*	0,03 p ₁₋₃ = 0,006	5	9,3	0,09
2.НБ нормовесные	58	2	2,4		1	1,7		12	20,7*		7	12,1		2	3,4	
3.Контроль	58	5	8,6		2	3,4		2	3,4		4	6,9		1	1,7	
Примечание: * – различия параметров между группами статически значимы, p<0,05.																

Результаты исследования репродуктивного анамнеза представлены в Таблице 12. Пациенток с НБ и ожирением отличала от контрольной группы достоверно большая частота родов в анамнезе (59,3% против 37,9%, $p=0,01$). Кроме того, репродуктивный анамнез каждой третьей женщины с НБ с ожирением былотягощен аборт (29,6% против 10,6% в контроле, $p=0,009$).

Таблица 12 – Репродуктивный анамнез женщин исследуемых групп

Группа	Роды		p	Внематочные беременности		p	Артифициальные аборты		p
	абс	%		абс	%		абс	%	
1.НБ ожирение (n=54)	32	59,3*	0,03 $p_{1-3}=0,01$	4	6,9	0,459	16	29,6*	0,005 $p_{1-3}=0,009$ $p_{2-3}=0,001$
2.НБ нормовесные (n=58)	26	44,8		5	8,6		20	34,5*	
3.Контроль (n=58)	22	37,9		3	5,2		6	10,3	

Структура методов выполнения артифициальных абортов представлена на Рисунке 3. У пациенток с ожирением и НБ превалировал хирургический метод прерывания беременности (62,5%), в то время как нормовесные пациентки с НБ и пациентки контрольной группы применяли преимущественно медикаментозный метод (60,0% и 83,3% соответственно).

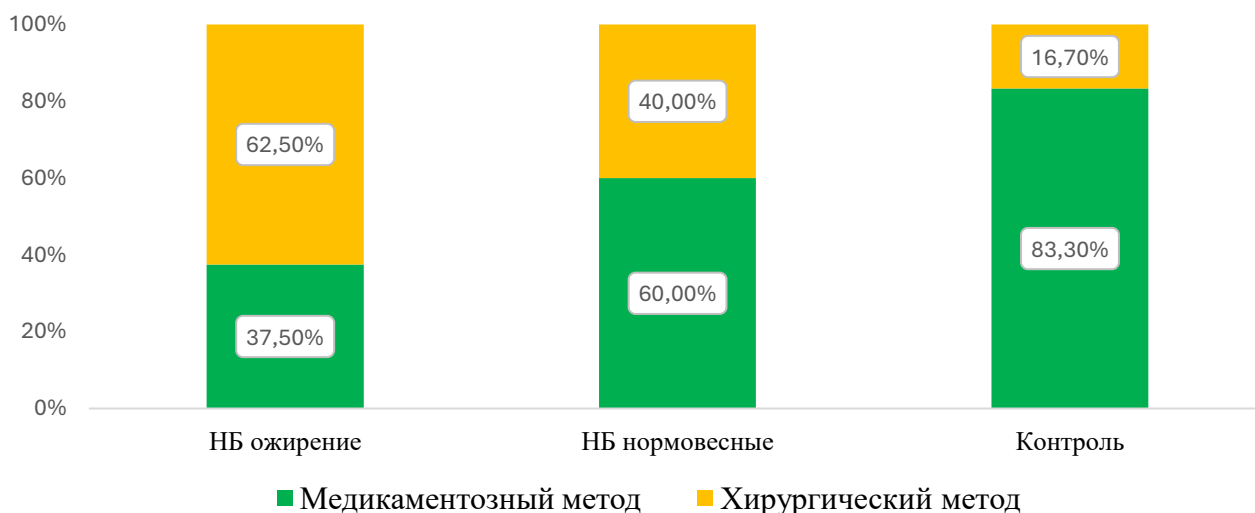


Рисунок 3 – Методы выполнения артифициальных абортов

Результаты анализа прегравидарной подготовки пациенток представлен в Таблице 13. Пациентки с НБ реже проходили прегравидарную подготовку, чем женщины контрольной группы ($p=0,01$). Частота подготовки к беременности среди нормовесных пациенток с НБ была в 2,1 раза ниже, а у женщин с НБ и ожирением – в 1,7 раза ниже относительно с контрольной группы ($p=0,01$ и $p=0,001$ соответственно).

Таблица 13 – Статистика прегравидарной подготовки у контингента исследования

Группы	N	Прошли прегравидарную подготовку		p
		абс.	%	
1.НБ ожирение	54	16	29,6	0,01 $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,001$
2.НБ нормовесные	58	14	24,1	
3.Контроль	58	30	51,7	

Результаты анализа срока первой явки в женскую консультацию представлены в Таблице 14. Достоверных различий между группами по данному признаку выявлено не было ($p=0,432$).

Таблица 14 – Срок беременности на момент постановки на учет в женскую консультацию

Группы	N	Mean $\pm$ SD	95% ДИ	p
НБ ожирение	54	8,8 $\pm$ 1,4	6,0-10,0	0,432
НБ нормовесные	58	8,2 $\pm$ 0,6	6,0-9,0	
Контроль	58	9,4 $\pm$ 3,8	6,5-11,5	

Структура осложнений течения I триместра беременности представлена в Таблице 15. Пациенток с НБ и ожирением отличала высокая частота угрозы прерывания беременности, встречающаяся в 1,7 раза чаще в сравнении с беременными контрольной группы ($p=0,03$).

Еще одним распространенным осложнением в когорте НБ и ожирения являлась анемия. Так у пациенток с НБ заболевание встречалось в 1,9 раза чаще, чем в контрольной группе ($p<0,001$).

Таблица 15 – Осложнения течения I триместра беременности

Группы	n	Угроза самопроизвольного выкидыша (МКБ-10: O20.0)		p	Рвота беременных (МКБ-10: O21.0)		p	Анемия (МКБ-10: O99.0)		p	Гестационный пиелонефрит (МКБ-10: O23.0)		p
		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%	
1.НБ ожирение	54	25	46,3*	0,01 $p_{1-3}=$ 0,03	11	20,4	0,576	36	66,7*	0,001 $p_{1-3}<$ 0,001	1	1,8	0,527
2.НБ нормовесные	58	25	43,1		13	22,4		36	62,1		2	3,4	
3.Контроль	58	16	27,6		12	20,7		20	34,5		2	3,4	

Распределение степеней анемии у контингента исследования представлено в Таблице 16. Во все группах встречалась преимущественно анемия легкой степени, различий по данному признаку между группами не выявлено ($p=0,295$).

Таблица 16 – Распределение анемии в I триместре по степени тяжести

Группа	Легкая степень		p	Средняя степень		p
	абс.	%		абс.	%	
НБ ожирение (n=36)	33	86,1	0,295	5	13,9	0,528
НБ нормовесные (n=36)	32	91,7		3	8,3	
Контроль (n=20)	19	95,0		1	5,0	

Распределение методов прерывания неразвивающейся беременности представлено на Рисунке 4.

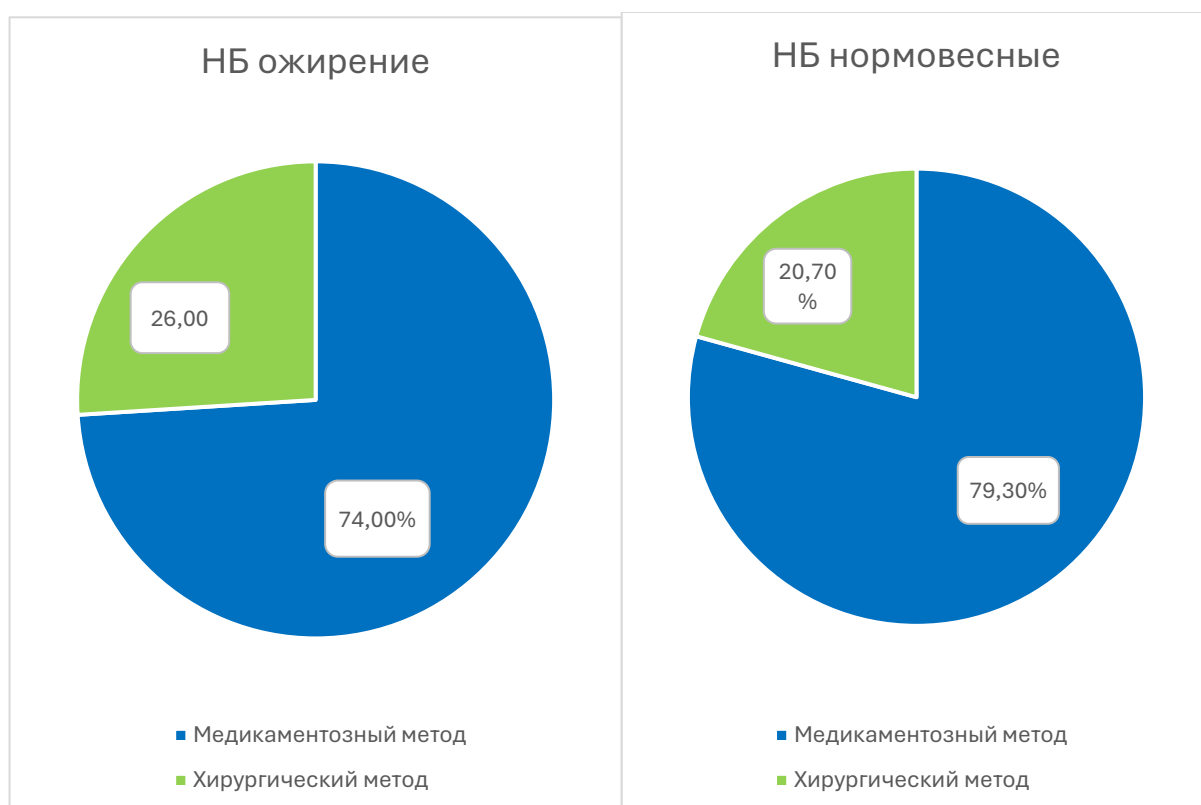


Рисунок 4 – Распределение методов прерывания неразвивающейся беременности

Как видно из представленных данных, пациентки обеих групп с НБ осуществляли ее проведение преимущественно медикаментозным методом.

Структура осложнений после медикаментозного и хирургического прерывания беременности представлена на Рисунке 5.

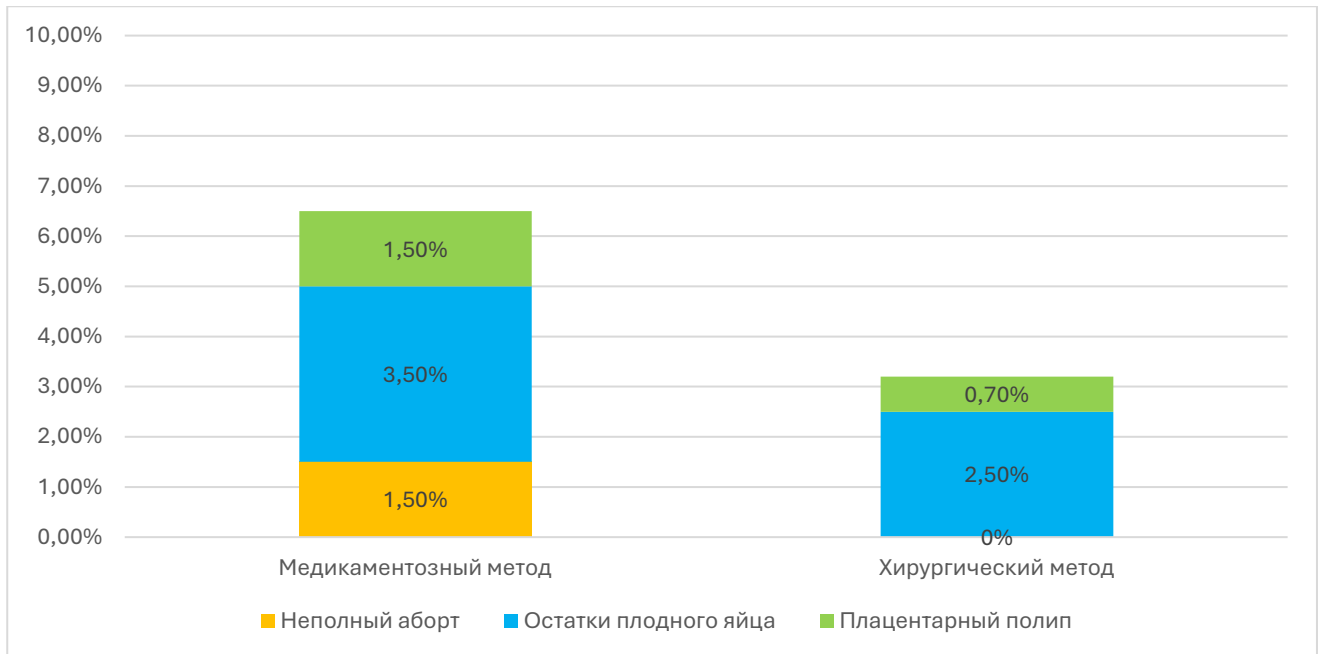


Рисунок 5 – Осложнения после опорожнения полости матки

Как видно из представленных данных, осложнения после прерывания неразвивающейся беременности у исследуемых когорт пациенток встречались редко. Наиболее распространенным осложнением являлись остатки плодного яйца, частота встречаемости которого при медикаментозном методе прерывания составила 3,5%, при хирургическом – 2,5%.

Резюме

Клинико-анамнестическими особенностями женщин с НБ и ожирением являлись:

- возраст старше 35 лет ($p=0,03$);
- низкая приверженность регулярным занятиям спортом ($p<0,001$);
- курение ($p=0,001$);
- отягощенный соматический анамнез: хроническая артериальная гипертензия ($p<0,001$), гипотиреоз ($p=0,02$), миопия ($p=0,03$);

- отягощенный гинекологический анамнез: синдром поликистозных яичников ($p=0,03$), аномальные маточные кровотечения ($p=0,01$), миома матки ($p=0,006$);
- роды и аборты в анамнезе ($p=0,01$ и $p=0,009$ соответственно);
- отсутствие прегравидарной подготовки ($p=0,01$);
- угроза прерывания и железодефицитная анемия в данную беременность ($p=0,03$ и $p<0,001$ соответственно).

Клинико-anamнестическими особенностями пациенток с нормальной массой тела и НБ являлись:

- низкая приверженность регулярным занятиям спортом ($p<0,001$);
- курение ($p=0,004$);
- отягощенный соматический анамнез: хроническая артериальная гипертензия ($p<0,001$), гипотиреоз ($p=0,01$), миопия ($p<0,001$);
- отягощенный гинекологический анамнез: синдром поликистозных яичников ($p=0,04$), аномальные маточные кровотечения ($p=0,004$);
- аборты в анамнезе ($p=0,001$);
- отсутствие прегравидарной подготовки ($p=0,001$).

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Особенности липидного статуса и углеводного обмена у женщин с НБ и ожирением

При исследовании показателей липидного обмена выявлены достоверно значимые различия средних концентраций холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, коэффициента атерогенности между женщинами с ожирением и контрольной группой (Таблица 17). Уровень холестерина у пациенток с НБ и ожирением был выше, составив $6,8 \pm 1,2$ ммоль/л, в то время как в контрольной группе его среднее значение было $5,9 \pm 1,5$ ммоль/л ($p=0,02$). Аналогичная тенденция прослеживалась для уровней триглицеридов и коэффициента атерогенности – их концентрации у женщин с НБ и ожирением в сыворотке крови были выше в сравнении с группой контроля (для триглицеридов: $3,3 \pm 0,6$ ммоль/л против $2,5 \pm 1,0$ соответственно, $p=0,03$; для коэффициента атерогенности: $3,8 \pm 1,7$ против $3,0 \pm 1,0$ соответственно, $p=0,02$). Противоположная динамика отмечена у липопротеинов высокой плотности: их уровень в сыворотке крови у пациенток с НБ был достоверно ниже, составив $1,5 \pm 0,3$ ммоль/л у пациенток с НБ и ожирением, $1,6 \pm 0,7$ ммоль/л у нормовесных женщин с НБ, чем в контрольной группе – $2,1 \pm 1,3$ ммоль/л ($p=0,04$ и $p=0,03$ соответственно).

Результаты исследования концентраций маркеров углеводного обмена представлены в Таблице 18. Уровень глюкозы в венозной плазме натощак во всех группах был в пределах референтных значений и между группами не различался, также не выявлено достоверных различий в концентрации фруктозамина. Однако уровень с-пептида у пациенток с НБ и ожирением оказался достоверно выше, $4,2 \pm 1,0$ нг/мл, в сравнении с показателем контрольной группы – $2,9 \pm 0,6$ нг/мл ($p_{1-3}=0,04$).

Таблица 17 – Липидный профиль сыворотки крови обследованных женщин

Группа	N	Общий холестерин, ммоль/л		p	ЛПВП, ммоль/л		p	ЛПНП, ммоль/л		p	ТГ, ммоль/л		p	Коэффициент атерогенности		p
		M±SD	95% ДИ		M±SD	95% ДИ		M±SD	95% ДИ		M±SD	95% ДИ		M±SD	95% ДИ	
1.НБ ожирение	54	6,8±1,2	5,3-8,3*	p ₁₋₃ =0,02	1,5±0,3	1,2-1,8*	p ₁₋₃ =0,04, p ₂₋₃ =0,03	2,9±1,1	1,9-4,1	0,528	3,3±0,6	1,4-3,8*	p ₁₋₃ =0,03	3,8±1,7	2,1-6,7*	p ₁₋₃ =0,02
2.НБ нормовесные	58	6,7±1,7	4,8-8,7		1,6±0,7	1,1-2,0*		3,7±1,5	1,4-6,0		3,1±1,1	1,5-4,9		3,1±1,0	1,6-4,5	
3.Контроль	58	5,9±1,5	4,2-8,1		2,1±1,3	1,3-4,0		3,5±1,1	2,1-4,9		2,5±1,0	1,5-4,1		3,0±1,0	1,8-4,2	
Примечание: * – различия статистически значимы между группами (p <0,05).																

Таблица 18 – Показатели углеводного обмена обследованных женщин

Группы	N	Глюкоза венозной плазмы натощак, ммоль/л		p	Фруктозамин, ммоль/л		p	С-пептид, нг/мл		p
		M±SD	95% ДИ		M±SD	95% ДИ		M±SD	95% ДИ	
1.НБ ожирение	54	4,3±0,5	3,8-5,0	0,712	3,2±1,4	2,2-5,1	0,804	4,2±1,0	1,3-8,6*	p1-3=0,04
2.НБ нормовесные	58	4,5±0,4	3,9-4,9		3,4±2,0	2,3-4,7		2,9±0,9	0,1-5,8	
3.Контроль	58	4,3±0,3	3,7-4,8		3,1±0,9	2,2-3,4		2,9±0,6	1,3-5,5	

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

При исследовании непараметрической корреляции биохимических показателей, концентрации которых различались между пациентками с НБ и ожирением и контрольной группой, с риском НБ обнаружена прямая связь у С-пептида (Таблица 19).

Таблица 19 – 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
Примечание: * – различия статистически значимы между группами ($p < 0,05$); Spearman R – коэффициент корреляции Spearman, t(N-2) – критерий Student, p-value – уровень значимости			

Результаты проведенного анализа показывают, что концентрация С-пептида в сыворотке крови выше 5,2 нг/мл у женщин с ожирением ассоциирована с риском НБ ($p=0,02$).

4.2 Иммуноферментный анализ контингента исследования с использованием системы ЭЛИ-П-Тест-1

Проведен анализ и сравнение особенностей иммунного статуса у женщин с НБ и ожирением с нормовесными пациентками с НБ. Количественные значения содержания аутоантител к белкам представлены в Таблице 20. Для установления нормальности распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. Концентрации IgG к основным белкам ОБМ, S 100, АСВР и МР-С в сыворотке крови исследуемых групп имели распределение, отличное от нормального.

Таблица 20– Концентрация аутоантител в системе ЭЛИ-П-тест

Группа	N	ОБМ		p	S 100		p	ACBP		p	MP-C		p
		Me	Q1-Q3		abc	%		abc	%		Me	Q1-Q3	
НБ ожирение	54	-45,2	-66,0-2,5	0,422	-20,3	59,5-33,5	0,482	-33,3	-58,5-4,5	0,350	13,0	-41,0-20,0*	0,03
НБ нормовесные	58	-50,1	-66,0-19,0		-26,4	-66,0-24,0		-39,4	-62,0-2,0		-23,0	-59,0-9,0	

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

Таблица 21– Иммунологическая реактивность пациенток с НБ

Группа	Нормореактивность		Гиперреактивность		Гипореактивность		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
НБ ожирение (n = 54)	10	20,6	28	51,8*	16	27,6	p ₁₋₂ <0,001
НБ нормовесные (n = 58)	24	41,3	12	20,8	22	37,9	
Примечание: * – различия статистически значимы между группами (p < 0,05).							

Для сравнения средних концентраций аутоантител между двумя группами использовали критерий Манна-Уитни. Сравнительный анализ выявил достоверно значимые различия в концентрации мембранных белков нервной ткани. Их уровень у женщин с НБ и ожирением был выше в сравнении с нормовесными пациентками с НБ ($p=0,04$).

Анализ иммунологической реактивности контингента исследования представлен в Таблице 21. Сравнимые группы достоверно отличались частотой гиперреактивности иммунного ответа, встречавшегося у женщин с НБ и ожирением в 2,5 раза чаще в сравнении с нормовесными пациентками с НБ ($p<0,001$).

4.3 Масс-спектрометрическое исследование

Размер выборки общего для всех групп исследования протеома составил 24 белковых молекулы. Тестом ANOVA показано, что по генеральной совокупности обнаружены статистически значимые отличия между группами исследования и контрольной группой: при заданной пороговой величине достоверности $p < 0,05$ расчётная величина достоверности составила $p = 0.00979982$ ($f = 3.106$).

В Таблице 22 представлен протеомный состав групп с НБ, достоверно отличающийся от контрольной.

Таблица 22– Состав протеома групп с неразвивающейся беременностью

Идентификатор белка	Название белка	p
Q8NEJ9-2	Neuroguidin	0,03
P78316	Nucleolar protein 14	0,02
Q76FK4-4	Nucleolar protein 8	0,02
Q9H8H0	Nucleolar protein 11	0,02
P01019	Angiotensinogen	0,02
P04433	Immunoglobulin kappa variable 3-11	0,02
P02766	Transthyretin	0,02
P02655	Apolipoprotein C-II	0,02
Q99549	M-phase phosphoprotein 8	0,02

Для определения концентрации протеидов в сыворотке крови использовали нормализованный коэффициент спектральной распространенности (NSAF). Для описания количественной разницы между NSAF белка в контрольной и исследуемой группах применяли коэффициент изменения (Fold change, FC). Значимым считалось двухкратное и более его отличие между группами ($FC > 2.0$ или $FC < 0.5$).

Как видно из представленных данных, 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.

Экспрессионный анализ показал, что выявленные белки задействованы в процессах, направленных на регуляцию синтеза и созревания РНК, рибосомальных субъединиц (Таблица 23).

Таблица 23— Функциональная принадлежность экспрессируемых белков к биологическим процессам ($p < 0.0001$)

Биологический процесс	Число белков	p-value (скорректированное по Бонферрони)
Процессинг рибосомальной РНК	5	1.19E-23
Синтез рибосом	5	1.76E-21
Преобразование малой субъединицы рибосомальной РНК	8	4.09E-14
Процесс сборки малых субъединиц рибосом	8	6.39E-13
Процесс созревания малой субъединицы рибосомальной РНК	7	2.71E-12
Процесс интерференции РНК	8	2.18E-6
Экспрессия геенов	7	2.12E-4
Межклеточные метаболические процессы	9	7.5E-4
Процесс превращения 5.8 субъединицы рибосомальной РНК в зрелую молекулу	3	2.2E-2

Продолжение таблицы 24— Дифференциально экспрессируемые белки в группах сравнения с учетом нормализованного коэффициента спектральной распространенности (NSAF)

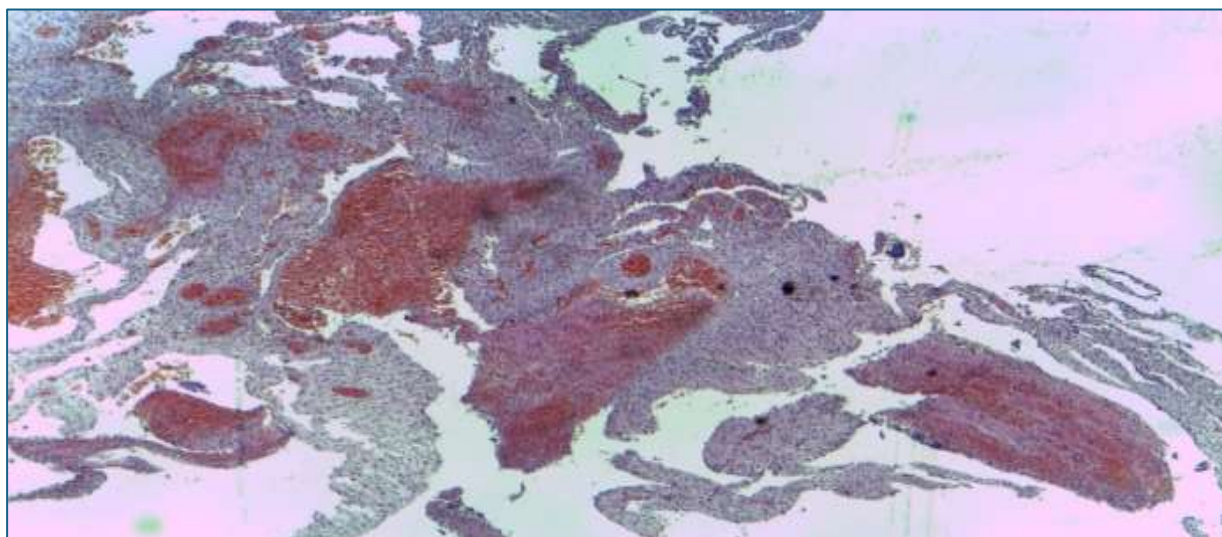
	V-домены легких цепей к-иммуноглобулинов		p	Транстиретин		p	Алипопротеин С-II		p	Фосфопротеин М-фазы 8		p
	Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3	
НБ ожирение (n=54)	1,126	0,990-1,570	0,167	0,074	0,049-0,098*	P ₁₋₂ <0,001	0,637	0,350-0,850	0,09	0,927	0,654-1,250	0,150
НБ нормовесные (n=58)	1,300	1,060-1,459		0,142	0,129-1,156		0,883	0,420-1,120		0,946	0,783-1,359	
Примечание: * – различия статистически значимы между группами (p <0,05).												

Для выявления протеидов, специфичных лишь для НБ с ожирением, проводили сравнение их концентраций между указанной группой и нормовесными женщинами с НБ (Таблица 24). Использовали метод однофакторного дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса.

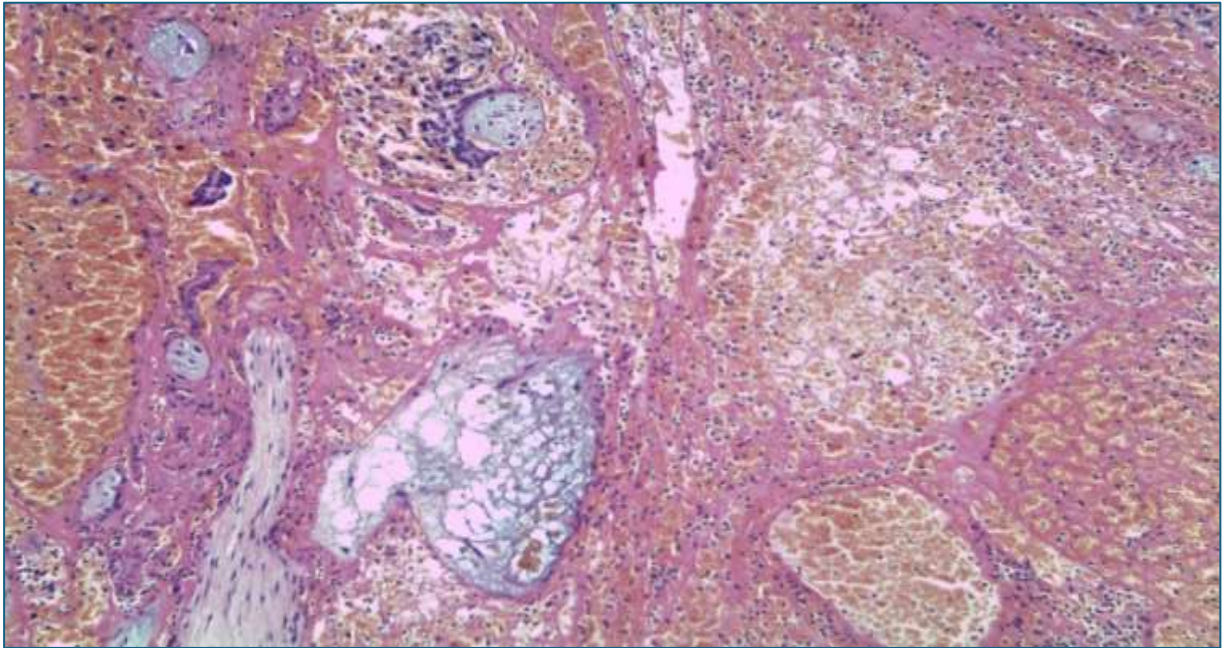
Как видно из представленных данных, между группами с НБ и ожирением и нормовесными пациентками с НБ достоверно различались концентрации ангиотензиногена и транстиретина ($p < 0,001$). У пациенток с ожирением и НБ концентрация в сыворотке крови данных протеидов была ниже в сравнении с женщинами с НБ и нормальным ИМТ: ангиотензиногена – в 1,6 раза, транстиретина – в 1,9 раза.

4.4 Результаты морфологического исследования плацентарного ложа у женщин с неразвивающейся беременностью

Согласно результатам гистологического исследования плацентарного ложа матки и хориона у пациенток с НБ, структура изменений в них была представлена двумя морфологическими «картинами»: для первой было характерно наличие фрагментов децидуальной ткани с лейкоцитарной инфильтрацией стромы, очаговым фибриноидным некрозом, тромбами в просвете спиральных артерий и в расширенных сосудах хориона (Рисунок 6).



А.



Б.

Рисунок 6

А – фибриноидный некроз ворсин хориона. Окраска гематоксилин-эозином, х250.

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

Морфологические изменения во второй группе характеризовались наличием фиброза стромы, гиалиноза стенок спиральных артерий с отеочно-дистрофическими изменениями ворсин хориона (Рисунок 7, 8).

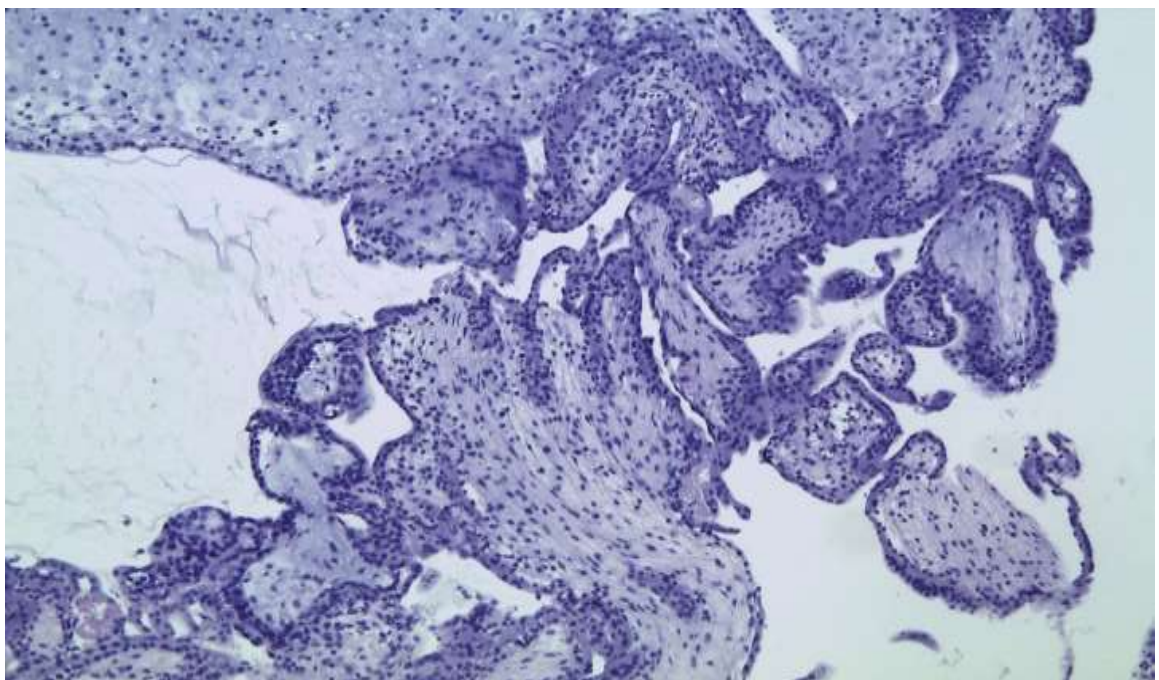


Рисунок 7 – фрагмент децидуальной ткани с отеочно-дистрофическими ворсинами хориона. Окраска гематоксилин-эозином, х250.

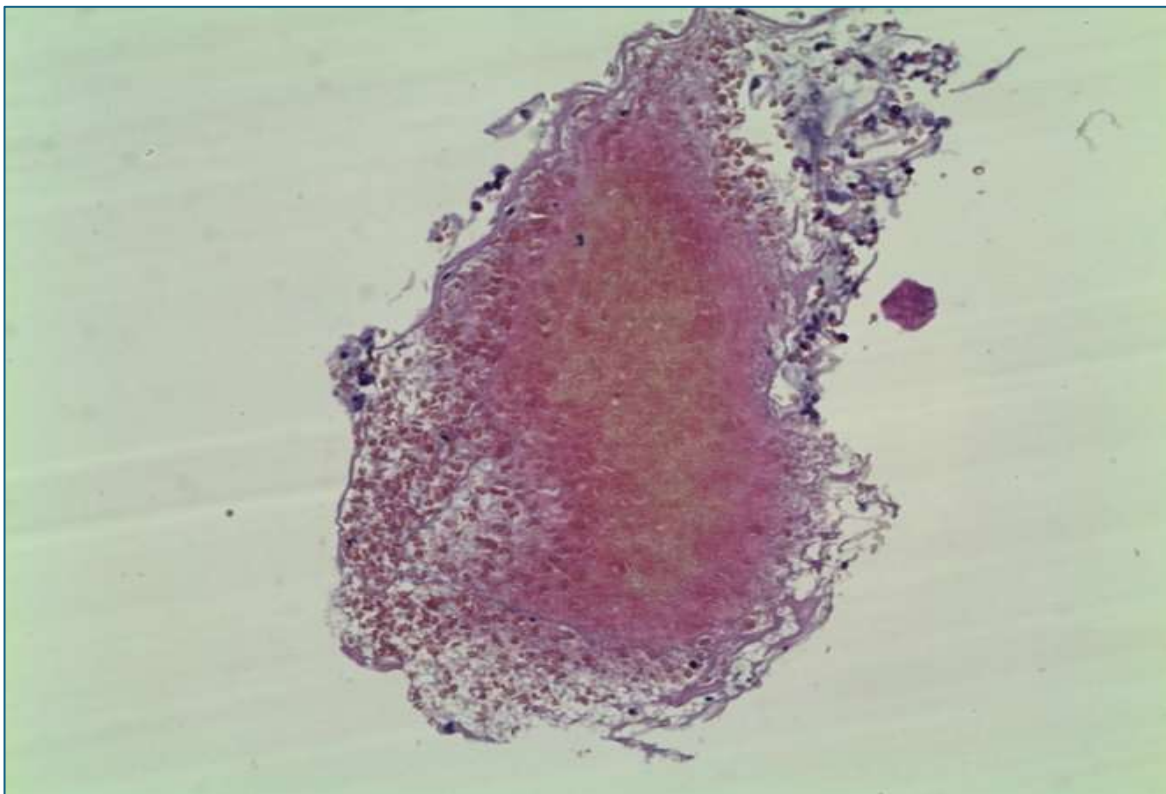


Рисунок 8 – гиалиноз стенок спиральных артерий. Окраска гематоксилин-эозином, x250.

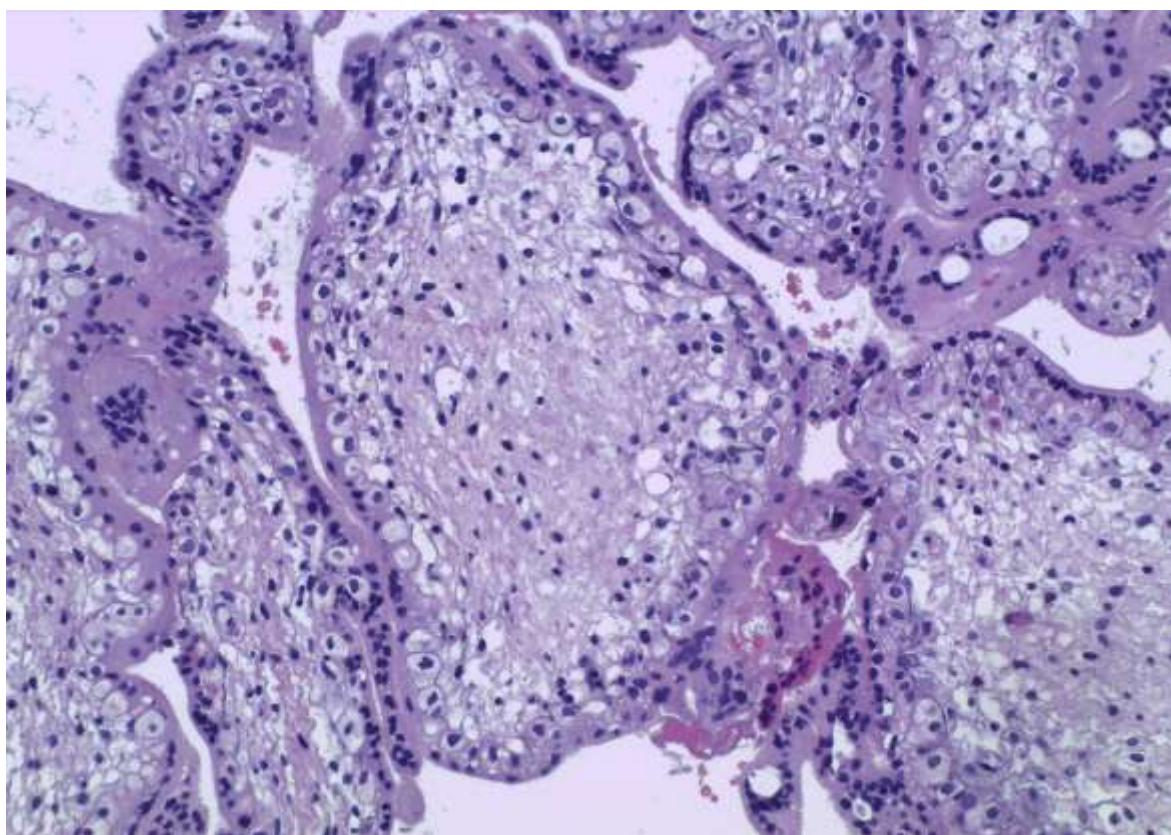


Рисунок 9 – ворсины хориона с умеренным отеком. Окраска гематоксилин-эозином, x250.

Нами проанализирована частота тромбоза спиральных артерий у пациенток двух групп с НБ (Таблица 25). Как видно из представленных данных, тромбоз спиральных артерий встречался у женщин с НБ и ожирением в 1,5 раза чаще, чем у нормовесных ($p=0,01$).

Представлял интерес вопрос наличия связи между концентрациями в сыворотке крови выявленных белков-предикторов с тромбозом спиральных артерий.

Таблица 25 – Тромбоз спиральных артерий плацентарного ложа матки у пациенток с НБ

Группа	Наличие тромбоза		p
	абс	%	
НБ ожирение (n = 54)	36	66,7*	0,01
НБ нормовесные (n=58)	26	44,8	
Примечание: * – различия статистически значимы между группами (p <0,05).			

Для оценки связи между тромбозом спиральных артерий и уровнем ангиотензиногена в сыворотке крови у пациенток с НБ и ожирением был проведен непараметрический анализ Spearman (Таблица 26).

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

Таблица 26 – Корреляция Spearman между тромбозом и концентрацией ангиотензиногена

	Spearman R	t (N-2)	p-value
НБ ожирение	0,38	3,04	0,01
НБ нормовесные	0,13	1,0	0,3
Примечание: * – различия статистически значимы между группами ($p < 0,05$); Spearman R – коэффициент корреляции Spearman, t(N-2) – критерий Student, p-value – уровень значимости			

Так как концентрация транстиретина у женщин с НБ и ожирением значительно отличалась от таковой у нормовесных пациенток с НБ, с помощью непараметрической корреляции Spearman изучена его связь с тромбозом спиральных артерий (Таблица 27).

Нами не обнаружено прямой корреляционной связи между концентрацией транстиретина и тромбозом спиральных артерий плацентарного ложа.

Таблица 27 – Корреляция Spearman между концентрацией транстиретина и тромбозом спиральных артерий

	Spearman R	t (N-2)	p-value
НБ ожирение	0,04	0,29	0,76
НБ нормовесные	0,08	0,56	0,57
Примечание: * – различия статистически значимы между группами ($p < 0,05$); Spearman R – коэффициент корреляции Spearman, t(N-2) – критерий Student, p-value – уровень значимости			

Анализ частоты встречаемости гиалиноза спиральных артерий (Таблица 28) показал, что данная морфологическая «картина» была характерная для нормовесных пациенток с НБ, встречаясь в 1,7 раза чаще, чем у респонденток с ожирением ($p=0,01$).

Таблица 28 – Гиалиноз спиральных артерий плацентарного ложа матки у пациенток с НБ

Группа	Наличие гиалиноза		p
	абс	%	
НБ ожирение (n = 54)	18	33,3*	0,01
НБ нормовесные (n=58)	32	55,2	
Примечание: * – различия статистически значимы между группами (p <0,05).			

Резюме

По результатам лабораторных методов исследования можно выделить следующие особенности пациенток с нормальной массой тела и НБ:

- низкий уровень в сыворотке крови ЛПВП в сравнении с контрольной группой ($p=0,03$);
- преобладание нормореактивности иммунного ответа в сравнении с пациентками с НБ и ожирением ($p<0,001$);
- гиалиноз стенок спиральных артерий плацентарного ложа с отеочно-дистрофическими изменениями ворсин хориона ($p=0,01$).

Женщин с НБ и ожирением отличали следующие показатели:

- высокая концентрация в сыворотке крови холестерина по сравнению с контрольной группой ($p=0,02$);
- высокая концентрация в сыворотке крови триглицеридов по сравнению с контрольной группой ($p=0,03$);
- высокая концентрация в сыворотке крови коэффициента атерогенности по сравнению с контрольной группой ($p=0,02$);
- низкой концентрацией в сыворотке крови липопротеинов высокой плотности ($p=0,04$);
- концентрация С-пептида в сыворотке крови у женщин с ожирением выше 5,2 нг/мл ассоциирована с риском НБ ($p=0,02$);
- повышение сывороточной концентрации аутоантител к мембранным белкам нервной ткани в сравнении с пациентками с нормальной массой тела и НБ ($p=0,03$);
- преобладание гиперреактивности иммунного ответа в сравнении с женщинами с нормальной массой тела и НБ ($p<0,001$);
- протеомный профиль женщин с ожирением и НБ достоверно ($p<0,001$) отличается от такового у нормовесных пациенток с НБ за счет снижения уровня ангиотензиногена в 1,6 раза, транстиретина – в 1,9 раза;
- основной морфофункциональной особенностью плацентарного ложа матки у женщин с ожирением и неразвивающейся беременностью является тромбоз спиральных артерий, ассоциированный с низким уровнем ангиотензиногена в сыворотке крови ($p=0,01$).

Глава 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

5.1 Однофакторное прогнозирование неразвивающейся беременности у женщин с ожирением

В данном разделе представлены результаты статистического однофакторного прогнозирования риска НБ для количественных и бинарных факторов (Таблица 29).

Таблица 29 – Факторы риска неразвивающейся беременности, ассоциированные с ожирением

Факторы риска	Фактор +		Фактор -		Отношение шансов (95%-й ДИ)	p
	абс.	%	абс.	%		
Возраст, лет $\geq 35,0$	50	50,0	27	50,0*	6,25 (2,47; 15,64)	<0,001
Хроническая артериальная гипертензия (МКБ-10: O10)	38	70,4	16	29,6*	7,71 (2,10; 28,34)	0,001
Гипотиреоз (МКБ-10: E03)	38	70,4	16	29,6*	3,06 (1,14; 8,19)	0,012
Миопия (МКБ-10: H52.1)	35	64,8	19	35,2*	2,60 (1,08; 6,28)	0,016
Синдром поликистозных яичников (МКБ-10: E28.2)	47	87,1	7	12,9*	4,17 (0,82; 21,04)	0,040
Аномальные маточные кровотечения (МКБ-10: N92.0, N92.3)	44	81,5	10	18,5*	6,36 (1,32; 30,54)	0,060
Миома матки	40	74,1	14	25,9*	4,72 (1,46; 15,43)	0,005
Аборты в анамнезе	38	70,4	16	29,6*	3,64 (1,30; 10,19)	0,006
Курение	36	66,7	18	33,3*	5,30 (1,80; 15,56)	0,001
Низкая приверженность занятиям спортом	14	25,9	40	74,1*	10,5 (4,54; 26,40)	<0,001
Отсутствие прегравидарной подготовки	16	29,6	38	70,4*	2,54 (1,16; 5,54)	0,009
Угроза прерывания беременности (МКБ-10: O20.0)	29	53,7	25	46,3*	2,26 (1,03; 4,96)	0,020
Железодефицитная анемия в период данной беременности (МКБ-10: O99.0)	21	33,3	33	66,7*	2,98 (1,38; 6,44)	0,002

В ходе исследования установлены наиболее значимые факторы риска НБ у пациенток с ожирением: курение, ХАГ, возраст старше 35 лет, низкая физическая активность, железодефицитная анемия во время данной беременности.

5.2 Диагностическая ценность определения сывороточных концентраций ангиотензиногена, транстиретина и С-пептида с целью прогноза неразвивающейся беременности у женщин с ожирением

Для подтверждения прогностической ценности выявленных маркеров в прогнозе неразвивающейся беременности выполнялся дисперсионный анализ (ANOVA), где определяли значения общей, факторной дисперсии (Таблица 30).

Таблица 30 – 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

Как видно из представленных данных, уровень значимости для всех идентифицированных маркеров составил 0,001. Следовательно, концентрация

сыворотке крови ангиотензиногена $< 0,608$, транстиретина $< 0,074$, С-пептида $> 5,2$ нг/мл ассоциирована с риском НБ у женщин с ожирением.

5.3 Прогнозирование неразвивающейся беременности у женщин с ожирением на сроке 6-8 недель гестации

На основании выявленных предикторов (курение, концентрация ангиотензиногена, транстиретина, С-пептида) была разработана математическая модель прогнозирования риска НБ при ожирении (1):

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

$$z = 4,6 - 2,61 * X_{\text{КУР}} - 3,13 * X_{\text{AGT}} - 1,8 * X_{\text{TTR}} - 3,52 * X_{\text{С-пептид}} \quad (1)$$

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 – более 0,608, 1 – менее 0,608), X_{TTR} – концентрация в сыворотке крови транстиретина (0 – более 0,074, 1 – менее 0,074), $X_{\text{С-пептид}}$ – концентрация в сыворотке крови С-пептида (0 – менее 5,2 нг/мл, 1 – более 5,2 нг/мл).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) определяет 82,8% дисперсии вероятности развития НБ при ожирении.

Нами проведена оценка связи каждого предиктора, вошедшего в модель, с вероятностью НБ у женщин с ожирением (Таблица 31).

Таблица 31 – Характеристики связи предикторов модели (1) с вероятностью НБ

Предикторы	Относительный риск (95%-й ДИ)	p
Курение	5,30 (1,80; 15,56)	0,001
С-пептид > 5,2 нг/мл	0,029 (0,003; 0,285)	0,002
Ангиотензиноген < 0,608	0,44 (0,006; 0,303)	0,002
Транстиретин < 0,074	0,165 (0,023; 1,210)	0,076

Пороговое значение логистической функции Р составило 50%. При значениях $P > 50\%$ определялся высокий риск НБ, при значениях $P < 50\%$ – низкий риск. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 94,4% и 89,8%, соответственно.

ROC-кривая, отражающая связь прогноза риска НБ у женщин с ожирением со значением логистической регрессионной функции представлена на Рисунке 8.

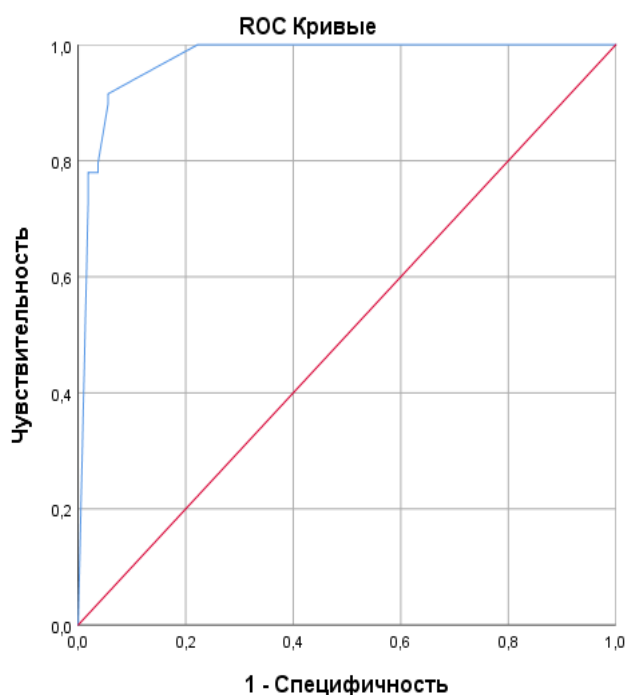


Рисунок 8 – связь прогноза риска НБ у женщин с ожирением со значением логистической регрессионной функции

На основе полученных результатов однофакторного, дисперсионного, регрессионного анализа был создан персонифицированный алгоритм прогноза НБ у женщин с ожирением в сроке 6-8 недель беременности (Рисунок 9).

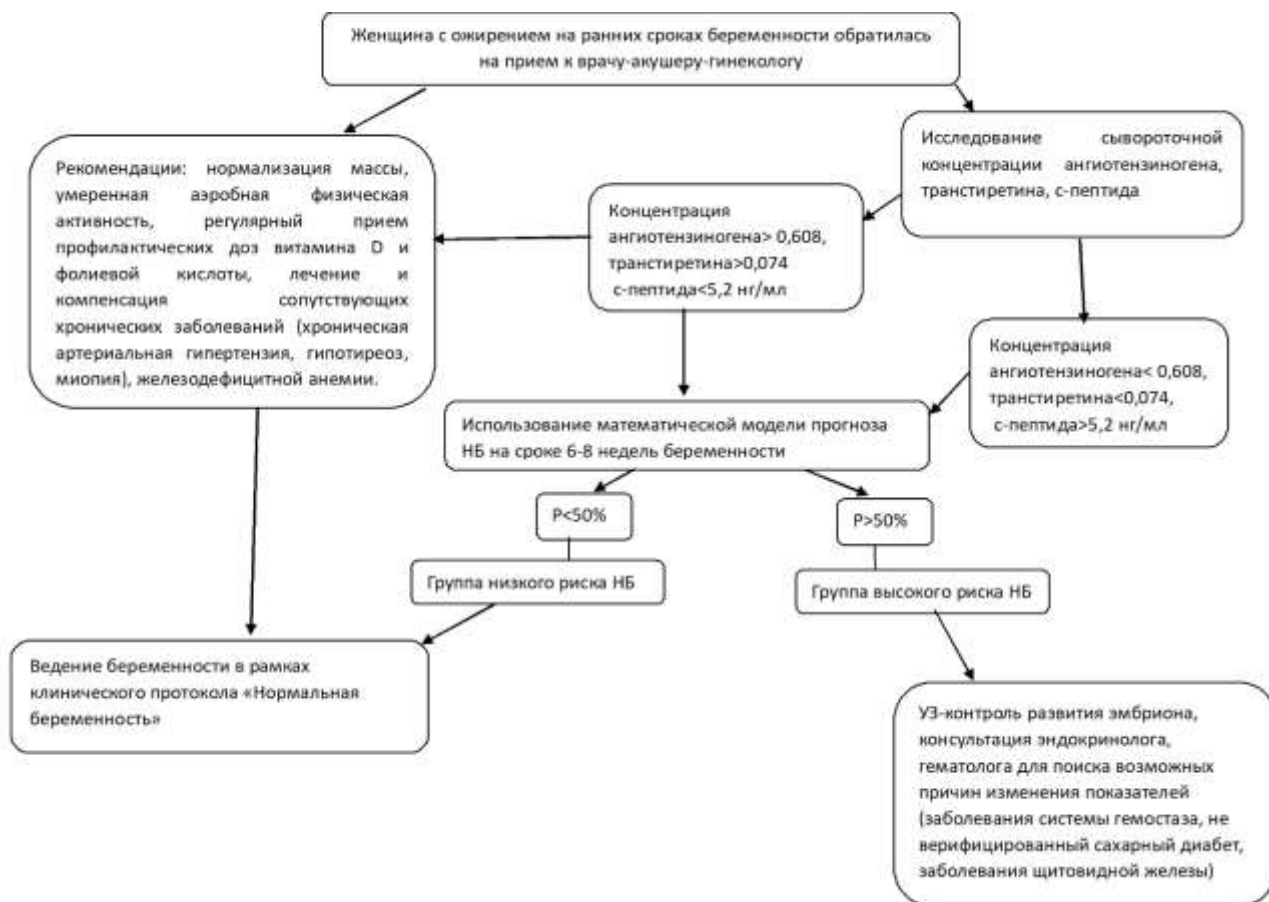


Рисунок 9 – Персонифицированный алгоритм прогноза НБ у женщин с ожирением в сроке 6-8 недель беременности

Резюме

Разработанная математическая модель, включающая оценку факта курения ($p=0,001$), сывороточные уровни ангиотензиногена ($p=0,0001$), транстиретина ($p=0,0001$) и С-пептида ($p=0,0001$), позволяет рассчитать риск НБ у женщин с ожирением в сроке 6-8 недель беременности. Персонифицированный алгоритм прогноза с использованием полученной модели позволяет выделить группу высокого риска неразвивающейся беременности у женщин с ожирением в сроке 6-8 недель беременности.

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая сложный период демографического кризиса в РФ, проблема репродуктивных потерь приобретает не только медицинской, но и демографический характер. По данным Росстата, в 2024 году в РФ родились 1 млн 24,4 тыс. младенцев, что является более низким показателем по сравнению с 2023г., когда рождаемость составила 1 млн 59,7 тыс. детей [23]. В связи с отрицательной динамикой рождаемости раннее прогнозирование, профилактика невынашивания беременности является важнейшей задачей.

Согласно современным данным, общий риск самопроизвольного прерывания беременности варьируется от 10 до 15% [47]. Исследование, проведенное в Норвегии, не выявило уменьшения этого показателя (12,8%) [150]. В США и Канаде отмечаются более значительные колебания (от 10 до 20%) [56? 97? 178]. По информации зарубежных коллег, привычные выкидыши встречаются у 1–2% женщин репродуктивного возраста [14, 16, 18, 134, 144].

В настоящее время невынашивание беременности остается актуальной проблемой из-за отсутствия тенденции к снижению ее распространенности.

Возраст женщины следует рассматривать как важный фактор риска невынашивания. С возрастом риск НБ увеличивается в связи с ростом частоты экстрагенитальных заболеваний, особенно у женщин старше 40 лет [19, 47, 104, 148, 152]. Результаты нашего исследования демонстрируют значимые различия в среднем возрасте пациенток: $34,7 \pm 4,2$ года в исследуемой группе и $29,9 \pm 4,9$ года в контрольной ($p < 0,001$). Женщины с невынашиванием беременности и ожирением были старше нормовесных пациенток как с прогрессирующей беременностью, так и с невынашиванием ($p = 0,003$). Эти данные согласуются с результатами Magnus M. (2019), который показал, что риск НБ возрастает у женщин после 35 лет на 25%, и резко увеличивается у женщин этого возраста в сочетании с ожирением [152].

Несмотря на то, что курение во время беременности предотвратимым является фактором риска НБ, оно по-прежнему представляет собой значительную проблему для здравоохранения [3, 8, 13, 107, 147, 148]. Наши результаты

показывают, что в группе пациенток с невынашиванием беременности и ожирением, доля курящих была в 3,9 раза выше (33,3% против 8,6%), чем в контрольной группе ($p = 0,001$). Обзор научных публикаций также указывает на связь между курением и повышенным риском репродуктивных потерь. В работе Sonu H.S. и соавт. (2024) установили, что у курящих женщин вероятность НБ выше по сравнению с женщинами без вредной привычки [107].

Регулярные физические нагрузки являются доступным механизмом профилактики соматических и гинекологических заболеваний при ожирении. Известно, что при снижении пациенткой с ожирением массы тела на 8,0% шансы на успешное зачатие и вынашивание беременности возрастают [10, 15]. Однако результаты нашего исследования продемонстрировали низкую приверженность регулярным физическим нагрузкам женщинами с НБ и ожирением (25,9% против 79,3% в контроле, $p < 0,001$).

Полученные данные частично согласуются с результатами, полученными Langley-Evans S. et al. (2022). Авторы продемонстрировали, что приверженность к умеренным физическим нагрузкам и соблюдение средиземноморской диеты увеличивали частоту вынашивания беременности у женщин с ожирением. Однако только диета или только физические упражнения не показали положительного эффекта на частоту вынашивания беременности [88].

Изучая анамнестические данные, нами выявлена достоверно большая частота аборт у женщин с НБ и ожирением. Они прерывали беременность по собственному желанию в 2,8 раза чаще, чем пациентки контрольной группы (29,6% против 10,6% в контроле, $p = 0,009$).

Полученные нами результаты находят неоднозначный отклик в мировой литературе. Ряд исследований не подтверждает факта связи отягощенного репродуктивного анамнеза по частоте абортов со случаями НБ [3, 8, 13, 147, 148]. Однако Jiang W-Z. et al. (2022) описывают положительную связь между количеством абортов в анамнезе и частотой НБ у женщин с ожирением [80]. Обобщая данные зарубежных коллег Magnus M. et al. (2022) отметили, что существующие исследования риска НБ игнорируют образ жизни женщин с

абортами в анамнезе. Авторы показали, что курение и чрезмерное употребление алкоголя были более распространены среди женщин с незапланированной беременностью, которые в конечном итоге подвергались искусственным абортam [150]. Таким образом, игнорирование особенностей образа жизни у женщин с искусственными абортами в анамнезе при изучении риска НБ может привести к завышенным показателям.

Еще одним значимым фактором риска НБ по данным нашего исследования является хроническая артериальная гипертензия (ОШ=7,7; 95%ДИ= 2,1-28,3, $p=0,001$). Похожие результаты получены Sonu et al (2024), выделив ХАГ как прогностически неблагоприятный фактор ранних потерь беременности [148].

Недостаточная функция щитовидной железы, особенно в первые три месяца беременности и может повышать вероятность самопроизвольного ее прерывания на ранних сроках [69, 89, 160, 162]. В ходе проведенного нами анализа, частота встречаемости гипотиреоза оказалась в 2,4 раза выше, чем в группе сравнения ($p=0,02$).

Железодефицитная анемия был установлена как еще один потенциальный фактор, увеличивающий вероятность прерывания беременности. Анализ группы пациенток с невынашиванием, страдающих ожирением, показал, что 67% женщин данной группы страдали анемией беременных в первом триместре. Этот показатель был выше в 2 раза у пациенток с ожирением и НБ относительно женщин контрольной группы ($p<0,001$). Наши данные полностью согласуются с результатами, полученными Xu Q. et al. (2020) и Díaz-López A. et al. (2022) [50, 136].

Иммуноферментный анализ показал повышение концентрации аутоантител к мембранным белкам нервной ткани в сыворотке крови у женщин с НБ и ожирением ($p<0,001$). По данным Зокировой Н.М. и соавт. (2023), ожирение во время беременности также приводило к гиперреактивности иммунного ответа [6].

Поиск информативных серологических маркеров НБ, особенно НБ при ожирении, остается актуальной задачей современного акушерства и гинекологии. В ходе исследования при использовании методов непараметрической статистики, а также дисперсионного анализа нами выявлены протеиды, обладающие высокой

диагностической ценностью в прогнозе НБ: ангиотензиноген, транстиретин, С-пептид. Выполненный экспрессионный анализ показал, что ангиотензиноген и транстиретин задействованы в процессах, направленных на регуляцию синтеза и созревания РНК, рибосомальных субъединиц, то есть в процессах внутриклеточного взаимодействия.

При помощи масс-спектрометрического анализа выявлены концентрации серологических маркеров, ассоциированные с высоким риском НБ при ожирении: для ангиотензиногена – ниже 0,608, транстиретина – ниже 0,074.

Схожие результаты были получены Хаддад Х. (2023), где были идентифицированы 4 белковых молекулы как предикторы невынашивания беременности: V-домен лёгкой к-цепи иммуноглобулинов 3-15 (KV315), аполипопротеин С-II (APOC2), транстиретин (TTHY) и ангиотензиноген (ANGT), определены их диагностически значимые концентрации: 0.41594 для KV315 ($p < 0,001$), 0.10119 для APOC-2 ($p < 0,001$), 0.7052 для TTHY ($p < 0,001$), 0.14094 для ANGT. Однако эти результаты были справедливы для всех женщин с невынашиванием беременности, независимо от массы тела [20].

На основании однофакторного дисперсионного регрессионного анализа с учетом основных клинико-анамнестических предикторов (курение) и лабораторных показателей (концентрация в сыворотке крови С-пептида, ангиотензиногена, транстиретина) разработана математическая модель и алгоритм персонифицированного прогноза, позволяющие выделить группу высокого риска неразвивающейся беременности у женщин с ожирением на сроке 6-8 недель беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило сформулировать следующие **выводы**:

1. Основными клинико-анамнестическими факторами риска НБ при ожирении являются возраст > 35 лет (ОШ=7,9; 95% ДИ: 2,8-21,6), ХАГ (ОШ=7,7; 95% ДИ: 2,1-28,3), АМК (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. 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 уровня ангиотензиногена (0,608 против 0,997, $p<0,001$), транстиретина (0,074 против 0,142, $p<0,001$), повышения концентрации С-пептида ($4,2\pm 1,0$ против $2,9\pm 0,9$, $p=0,04$).
4. Серологическими предикторами неразвивающейся беременности при ожирении являются: уровень ангиотензиногена в концентрации в сыворотке крови $< 0,608$, транстиретина – $< 0,074$, 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 сывороточного ангиотензиногена (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, транстиретина, 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.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

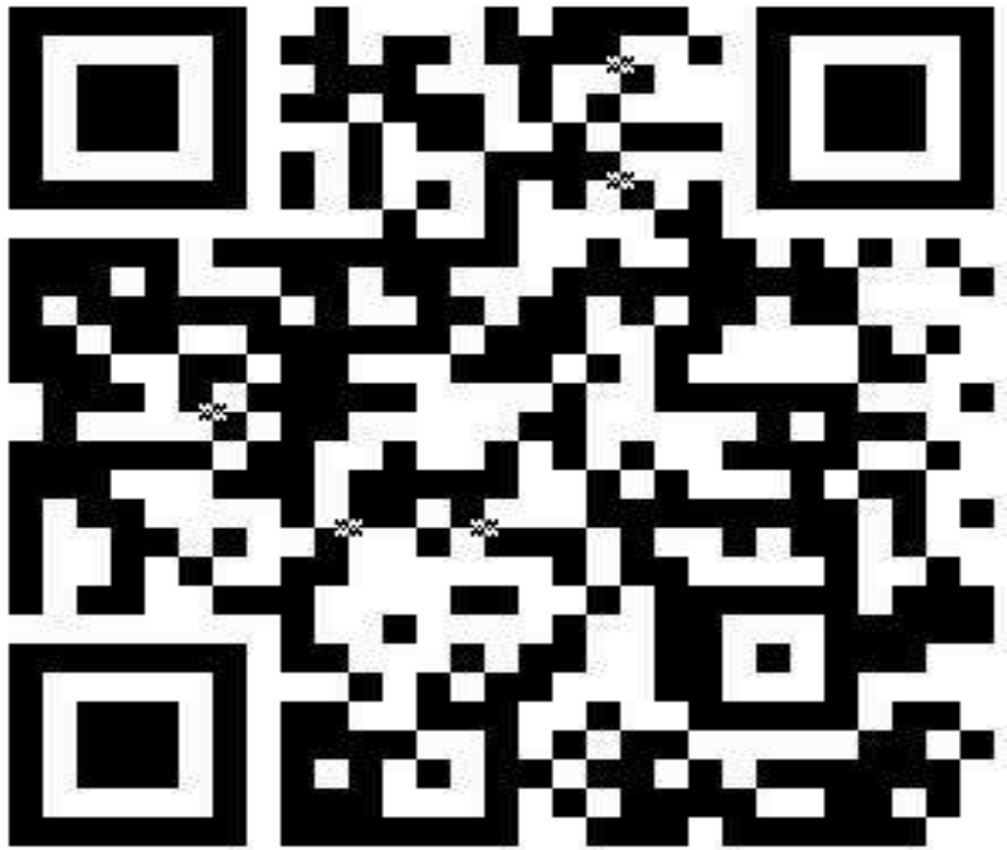
1. При постановке на учет в женскую консультацию пациентки старше 35 лет, страдающие хронической артериальной гипертензией и гипотиреозом, имеющие аборт в анамнезе должны выделяться в группу высокого риска неразвивающейся беременности.
2. На этапе прегравидарной подготовке женщинам необходимо рекомендовать модификацию образа жизни, включающую отказ от курения, диету с ограничением легкоусвояемых углеводов и трансжиров. Также пациенткам из группы высокого риска неразвивающейся беременности необходимо определять сывороточные концентрации ангиотензиногена, транстиретина, С-пептида, маркеров анемии, гормонов щитовидной железы. При наличии хронической артериальной гипертензии следует направлять пациенток на консультацию к кардиологу, а при наличии гипотиреоза – к эндокринологу с целью своевременной медикаментозной компенсации данных заболеваний.
3. В 6-8 недель беременности всем женщинам с ожирением необходим скрининг с использованием прогностической модели:

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

$$z = 4,6 - 2,61 * X_{\text{КУР}} - 3,13 * X_{\text{AGT}} - 1,8 * X_{\text{TTR}} - 3,52 * X_{\text{С-пептид}} \quad (1)$$

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 – более 0,608, 1 – менее 0,608), X_{TTR} – концентрация в сыворотке крови транстиретина (0 – более 0,074, 1 – менее 0,074), $X_{\text{С-пептид}}$ – концентрация в сыворотке крови С-пептида (0 – менее 5,2 нг/мл, 1 – более 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. Необходимы дальнейшие исследования, посвященные этиологию и патогенезу ранних репродуктивных потерь при ожирении, а также поиску современных прогностических маркеров неразвивающейся беременности.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

аАТ – аутоантитела

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

НБ – неразвивающаяся беременность

ОБМ – основной белок миелина

ОШ – отношение шансов

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ЧСС – частота сердечных сокращений

FC – коэффициент изменения

MP-C – комплекс мембранных белков

NO – оксид азота

NSAF – нормализованный коэффициент спектральной распространенности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмедова, Н. М. Роль хронического воспаления слизистой оболочки матки при бесплодии (обзор литературы) / Н. М. Ахмедова, Ш. Б. Хасанова // Re-health journal. – 2022. – Т. 2.2, № 6. – С. 5-9.
2. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / [В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов, А. Ю. Абрамов и др.] ; под ред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадова. - Изд. 3-е, перераб. и доп. - Москва : StatusPraesens, 2018. - 795, [1] с. ISBN 978-5-9500380-9-9..
3. Бушмелева, Н. Н. Этиопатогенетический аспект ранних репродуктивных потерь при совершенствовании организации медицинской помощи женщинам (аналитический обзор) / Н. Н. Бушмелева, Ю. Н. Вахрушева // Социальные аспекты здоровья населения: электронный журнал. – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1199/30/lang,.> – Дата публикации: 2020.
4. Диагностика и лечение субклинического гипотиреоза при планировании и во время беременности: современный подход к проблеме / Е. С. Шилова, Н. В. Боровик, П. В. Попова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 6. – С. 65-73. – doi: 10.14341/probl12687.
5. Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. - М., 3-46 2023. – 179 с.
6. Иммунобиохимические особенности гомеостаза беременных с ожирением / Н. М. Зокирова, А. А. Оразмурадов, А. Н. Ахматова [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11. Спецвыпуск. – С. 49-53. doi: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-49-53.
7. Иммунологические аспекты невынашивания беременности / Х. Хаддад, А. А. Оразмурадов, А. М. Лопатин [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 15-18. doi: 10.24411/2303-9698-2020-13902.

8. Инфекции мочевыводящих путей при беременности. Клинические рекомендации РФ. 2022. Российское общество акушеров-гинекологов. Общероссийская общественная организация "Российское общество урологов".
9. Исследование патогенетических аспектов неразвивающейся беременности у жительниц республики Мордовия / С. Б. Радынова, О. В. Поршина, М. О. Тувина [и др.] // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22, № 6. – С. 12-14.
10. Клинические рекомендации «Ожирение» (письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17.02.2021).
11. Лапина, И.А. Ожирение и беременность: возможные пути преодоления осложнений и улучшения репродуктивных исходов. / И. А. Лапина, Ю. Э. Доброхотова, В. В. Таранов // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 6. – С. 518–524. doi: 10.26442/20795696.2022.6.202024.
12. Метаболические особенности пациенток с неразвивающейся беременностью./ Х. Хаддад, А. А. Оразмурадов, С. Г. Морозов [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2021 – Т. 9, № 3. Приложение. – С. 30-34. doi: 10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-30-34.
13. Морфологические особенности эндометрия у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями / Е. А. Кузьмина, З. М. Сохова, С. М. Семятов [и др.] // Доктор.Ру. – 2024. – Т. 23, № 5. – С. 62-66. doi: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-62-66.
14. Неразвивающаяся беременность в анамнезе: реабилитация и подготовка к следующей гестации. Методические рекомендации Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) / [Коллектив авторов]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2021. — 68 с.
15. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики. Перспективы / под ред. В. Е. Радзинского, Т. Л. Боташевой, Г. А. Котайш. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020.

16. Особенности видового состава и функциональной активности тучных клеток в децидуальной ткани пациенток с неразвивающейся беременностью и синдромом поликистозных яичников. / В. В. Енькова, О. В. Хоперская, Е. В. Енькова [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020 – Т. 6, № 1. – С. 107-117. doi: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-9.
17. Оценка экспрессии мРНК генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите / Н. А. Гомболевская, О. В. Бурменская, Т. А. Демура [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 11. – С. 35-40.
18. Потапов, Н.Н. Математическое моделирование потери беременности в I триместре при нормальном кариотипе эмбриона./ Н. Н. Потапов, Е. В. Кудрявцева, В. В. Ковалев // Акушерство, Гинекология и Репродукция. –2021. – Т. 15, № 4. – С. 379–389. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.239.
19. Прегестационная иммуноморфологическая оценка эндометрия и обоснование терапии у женщин с нарушением репродуктивной функции. Акушерство и гинекология. / М. И. Базина, С. А. Сыромятникова, А. Т. Егорова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 46-50.
20. Прогнозирование и ранняя диагностика неразвивающейся беременности / Хаддад Х.: автореф. дис. кан. мед. наук. – М.: 2023. – 5 с.
21. Прогнозирование ранних репродуктивных потерь: версии и контраверсии. / И.М. Ордянц, О. К. Молчанова, И. А. Алеев [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2021 – Т. 9, № 3. Приложение. – С. 56–59. doi: 10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-56-59.
22. Роль хронического цервицита и нарушений местного иммунитета шейки матки в этиологии неразвивающейся беременности / А. И. Федорова, Е. И. Новиков, Е. А. Гринь [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 6. – С. 509–515. doi: 10.26442/20795696.2021.6.201259.
23. Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.gks.ru/> (дата обращения 09.09.21).

24. A high-throughput platform for detailed lipidomic analysis of a range of mouse and human tissues / S. Furse, D. S. Fernandez-Twinn, B. Jenkins [et al.] // *Anal Bioanal Chem.* – 2020. – Vol. 412, № 12. P. 2851-2862. doi: 10.1007/s00216-020-02511-0.
25. Altered Glycosylation Contributes to Placental Dysfunction Upon Early Disruption of the NK Cell-DC Dynamics / S. Borowski, I. Tirado-Gonzalez, N. Freitag [et al.] // *Immunol.* – 2020. – № 11. P. 1316. doi: 10.3389/fimmu.2020.01316.
26. Alves, C. Early Pregnancy Loss (Spontaneous Abortion). / C. Alves, S. M. Jenkins, A. Rapp // *StatPearls* [Internet]. – 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560521/>(accessed on 12 October 2023).
27. Armstrong, A. Obesity and reproduction / A. Armstrong, M. Berger, Z. Al-Safi // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 34, № 4. P. 184-189. doi: 10.1097/GCO.0000000000000794.
28. Association of maternal obesity with fetal and neonatal death: evidence from South and South-East Asian countries / R. Haque, S. A. Keramat, S. M. Rahman [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – № 16. P. e0256725.
29. Association of Maternal Prepregnancy Body Mass Index With Placental Histopathological Characteristics in Uncomplicated Term Pregnancies / L. Brouwers, A. Franx, T. E. Vogelvang // *Pediatr Dev Pathol.* – 2019. – Vol. 22, № 1. P. 45-52. doi: 10.1177/1093526618785838.
30. Author Correction: Early pregnancy ultrasound measurements and prediction of first trimester pregnancy loss: A logistic model. L. Detti, L. Francillon, M. E. Christiansen [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. P. 21598. doi: 10.1038/s41598-021-01235-0.
31. Babior, B. M. NADPH oxidase / B. M. Babior // *Curr Opin Immunol.* – 2004. – Vol. 16, № 1. P. 42-7. doi: 10.1016/j.coi.2003.12.001.

32. Beharier, O. Ferroptosis, trophoblast lipotoxic damage, and adverse pregnancy outcome / O. Beharier, K. Kajiwarra, Y. Sadovsky // *Placenta*. – 2021. – № 108. P. 32-38. doi: 10.1016/j.placenta.2021.03.007.
33. Bellver, J. BMI and miscarriage after IVF / J. Bellver // *Curr Opin Obstet Gynecol*. – 2022. – Vol. 34, № 3. P. 114-121. doi: 10.1097/GCO.0000000000000778.
34. Bracken, O. Evaluation of maternal and perinatal outcomes in pregnancy with high BMI / O. Bracken, R. Langhe // *Ir J Med Sci*. – 2021. – № 190. P. 1439–1444.
35. Brombach, C. Maternal obesity: new placental paradigms unfolded / C. Brombach, W. Tong, D. A. Giussani // *Trends Mol Med*. – 2022. – Vol. 28, № 10. P. 823-835. doi: 10.1016/j.molmed.2022.05.013.
36. Celiac Disease Predisposition and Genital Tract Microbiota in Women Affected by Recurrent Pregnancy Loss / L. Masucci, S. D'ippolito, F. De Maio [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – № 15. P. 221. doi: 10.3390/nu15010221.
37. Characteristics associated with uncomplicated pregnancies in women with obesity: a population-based cohort study / S. Relph, Y. Guo, A. L. J. Harvey [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2021. – № 21. P. 182.
38. Chooi, Y. C. The epidemiology of obesity. / Y. C. Chooi, C. Ding, F. Magkos // *Metabolism*. – 2019. – № 92. P. 6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
39. Chronic Low-Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS / E. Rudnicka, K. Suchta, M. Grymowicz [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22, № 7. P. 3789. doi: 10.3390/ijms22073789.
40. Cindrova-Davies. Human placental development and function / T. Cindrova-Davies, A. N. Sferruzzi-Perri // *Semin Cell Dev Biol*. – 2022 – № 131. P. 66-77. doi: 10.1016/j.semcd.2022.03.039.
41. Conventional natural killer cells control vascular remodeling in the uterus during pregnancy by acidifying the extracellular matrix with a2V / K. Wolf, S. A. Ibrahim, S.

- Schneiderman [et al.] // Biol Reprod. – 2023. – Vol. 108, № 1. P. 121-132. doi: 10.1093/biolre/ioac184.
42. Corticosteroid therapy in assisted reproduction—immune suppression is a faulty premise / S. A. Robertson, M. Jin, D. Yu [et al.] // Hum. Reprod. – 2016. – № 31. P. 2164–2173. doi: 10.1093/humrep/dew186.
43. Decreased Fatty Acid Transporter FABP1 and Increased Isoprostanes and Neuroprostanes in the Human Term Placenta: Implications for Inflammation and Birth Weight in Maternal Pre-Gestational Obesity / C. S. Ferreira, M. A. Saraiva, D. B. Mucci [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 8. P. 2768. doi: 10.3390/nu13082768.
44. Definition and Multiple Factors of Recurrent Spontaneous Abortion / X. La, W. Wang, M. Zhang, L. Liang // Adv. Exp. Med. Biol. – 2021. – № 1300. P. 231–257. doi: 10.1007/978-981-33-4187-6_11.
45. Del Gobbo, G. F. The significance of the placental genome and methylome in fetal and maternal health / G. F. Del Gobbo, C. Konwar, W. P. Robinson // Hum Genet. – 2020. – Vol. 139, № 9. P. 1183-1196. doi: 10.1007/s00439-019-02058-w.
46. Delayed endometrial decidualisation in polycystic ovary syndrome. the role of ARMAGEA11 / K. Younas, M. Quintela, S. Thomas [et al.] // J. Mol. Med. (Berl). – 2019. – Vol. 97, № 9. P. 1315-1327. doi: 10.1007/s00109-019-01809-6.
47. Devall, A. J. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage / A. J. Devall, A. Coomarasamy // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2020 – № 69. P. 30-39. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002.
48. Diagnostic value of a single β -hCG test in predicting reproductive outcomes in women undergoing cleavage embryo transfer: a retrospective analysis from a single center / Y. Zhang, Z. Li, B. Ren [et al.] // Reprod Health. – 2022. – Vol. 19, № 1. P. 145. doi: 10.1186/s12978-022-01455-1. PMID: 35733148; PMCID: PMC9215108.
49. Diallyl Trisulfide Promotes Placental Angiogenesis by Regulating Lipid Metabolism and Alleviating Inflammatory Responses in Obese Pregnant Mice / M. Wang, Z. Wang,

- Y. Miao [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 11. P. 2230. doi: 10.3390/nu14112230.
50. Diet and Maternal Obesity Are Associated with Increased Oxidative Stress in Newborns: A Cross-Sectional Study / K. M. Díaz-López, A. Lopez-Yañez Blanco, J. Vilchis-Gil // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 4. P. 746. doi: 10.3390/nu14040746.
51. Diet-induced obesity alters the maternal metabolome and early placenta transcriptome and decreases placenta vascularity in the mouse / T. J. Stuart, K. O'Neill, D. Condon [et al.] // *Biol Reprod*. – 2018. – Vol. 98, № 6. P. 795-809. doi: 10.1093/biolre/iroy010.
52. Differences in Glycolysis and Mitochondrial Respiration between Cytotrophoblast and Syncytiotrophoblast In-Vitro: Evidence for Sexual Dimorphism / M. Bucher, L. Kadam, K. Ahuna, L. Myatt // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22, № 19. P. 10875. doi: 10.3390/ijms221910875.
53. Do First-Trimester Subchorionic Hematomas Affect Pregnancy Outcomes? / B. Elmas, B. S. Özgü, U. Zorlu [et al.] // *Geburtshilfe Neonatol*. – 2023. – Vol. 227, № 1. P. 31-35. doi: 10.1055/a-1929-9500.
54. Does a short luteal phase correlate with an increased risk of miscarriage? A cohort study. / M. Duane, K. Schliep, C. A. Porucznik [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2022. – № 22. P. 922. doi: 10.1186/s12884-022-05195-9.
55. Driscoll, A. K. Increases in Prepregnancy Obesity: United States, 2016–2019 / A. K. Driscoll, E. C. W. Gregory // *NCHS Data Brief*. – 2020. – № 392.
56. Dugas, C. Miscarriage. / C. Dugas, V. H. Slane // StatPearls Publishing; Tampa, FL, USA. – 2022. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532992/>. (accessed on 1 January 2023).
57. Duttaroy A. K. Maternal dietary fatty acids and their roles in human placental development / A. K. Duttaroy, S. Basak // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. – 2020. – № 155. P. 102080. doi: 10.1016/j.plefa.2020.102080.

58. Endometrial Glucose Transporters in Health and Disease / I. Vrhovac Madunić, V. Karin-Kujundžić, J. Madunić [et al.] // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – № 9. P. 703671. doi: 10.3389/fcell.2021.703671.
59. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review / R. Sparic, L. Mirkovic, A. Malvasi, A. Tinelli // *Int J Fertil Steril.* – 2016. – Vol. 9, № 4. P. 424-35. doi: 10.22074/ijfs.2015.4599.
60. Evaluation of the compounds commonly known as superoxide dismutase and catalase mimics in cellular models / A. Vincent, M. Thauvin, E. Quévrain [et al.] // *J Inorg Biochem.* – 2021. – № 219. P. 111431. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111431.
61. Expectant management of incomplete miscarriage, anembryonic pregnancy and early fetal demise: a comparative study. R. S. KK, P. Mumtaz, C. V. Chandrika, H. S. Abdul Vahab // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology.* – 2020. – Vol. 9, № 8. P. 3145.
62. Expectant management of retained products of conception following abortion: A retrospective cohort study / Y. Wada, H. Takahashi, H. Suzuki [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2021. – № 260. P. 1-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.02.028.
63. Extracellular vesicles derived from M1 macrophages deliver miR-146a-5p and miR-146b-5p to suppress trophoblast migration and invasion by targeting TRAF6 in recurrent spontaneous abortion / J. Ding, Y. Zhang, X. Cai [et al.] // *Theranostics.* – 2021. – Vol. 11, № 12. P. 5813-5830. doi: 10.7150/thno.58731.
64. Faas, M. M. Innate immune cells in the placental bed in healthy pregnancy and preeclampsia / M. M. Faas, P. De Vos // *Placenta.* – 2018. – № 69. P. 125-133. doi: 10.1016/j.placenta.2018.04.012.
65. Female obesity increases the risk of miscarriage of euploid embryos / M. Cozzolino, J. A. García-Velasco, M. Meseguer [et al.] // *Fertil Steril.* – 2021. – № 115. P. 1495–502.

66. Female reproductive tract microbiota and recurrent pregnancy loss: A nested case-control study / P. Peuranpää, T. Holster, S. Saqib [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2022. – № 45. P. 1021–1031. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.06.008.
67. First-trimester ultrasound features associated with subsequent miscarriage: A prospective study / T. J. Taylor, A. E. Quinton, B. S. de Vries, J. A. Hyett // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2019. – Vol. 59, № 5. P. 641-648. doi: 10.1111/ajo.12944.
68. Fowden, A. L. Effects of Maternal Obesity On Placental Phenotype / A. L. Fowden, E. J. Camm, A. N. Sferruzzi-Perri // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2021. – Vol. 19, № 2. P. 113-131. doi: 10.2174/1570161118666200513115316.
69. Gietka-Czernel, M. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: controversies on diagnosis and treatment / M. Gietka-Czernel, P. Glinicki // *Pol Arch Intern Med.* – 2021. – Vol. 131, № 3. P. 266-275. doi: 10.20452/pamw.15626.
70. Gregor, M. F. Inflammatory mechanisms in obesity / M. F. Gregor, G. S. // *Hotamisligil Annu Rev Immunol.* – 2011. – № 29. P. 415-45. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
71. Gut microbiota signatures and clinical manifestations in celiac disease children at onset: A pilot study / A. R. Di Biase, G. Marasco, F. Ravaoli // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – № 36. P. 446–454. doi: 10.1111/jgh.15183.
72. High-fat diet intake modulates maternal intestinal adaptations to pregnancy and results in placental hypoxia, as well as altered fetal gut barrier proteins and immune markers / W. Gohir, K. M. Kennedy, J. G. Wallace [et al.] // *J Physiol.* – 2019. – Vol. 597, № 12. P. 3029-3051. doi: 10.1113/JP277353.
73. Hromadnikova, I. First-Trimester Screening for Miscarriage or Stillbirth-Prediction Model Based on MicroRNA Biomarkers / I. Hromadnikova, K. Kotlabova, L. Krofta // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 12. P. 10137. doi: 10.3390/ijms241210137.
74. Identification of new proteins in follicular fluid of mature human follicles / T. Anahory, H. Dechaud, R. Bennes [et al.] // *Electrophoresis.* – 2002. – Vol. 23, № 7. P.

- 1197-202. doi: 10.1002/1522-2683(200204)23:7/8<1197::AID-ELPS1197>3.0.CO;2-2.
75. Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss / D. Alecsandru, A. M. Klimczak, J. A. G. Velasco [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2021. – № 115. P. 561–566. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.017.
76. Impaired Mitochondrial Function Results from Oxidative Stress in the Full-Term Placenta of Sows with Excessive Back-Fat / L. Tian, J. Huang, A. Wen, P. Yan // *Animals (Basel)*. – 2020. – Vol. 10, № 2. P. 360. doi: 10.3390/ani10020360.
77. Individual and joint effects of phthalates exposure on the risk of early miscarriage / H. Ji, Z. Wu, D. Chen [et al.] // *Expo Sci Environ Epidemiol.* – 2024. – Vol. 34, № 4. P. 620-628. doi: 10.1038/s41370-023-00533-1.
78. Intrauterine insemination performance characteristics and post-processing total motile sperm count in relation to live birth for couples with unexplained infertility in a randomised, multicentre clinical trial / K. R. Hansen, J. D. Peck, R. M. Coward [et al.] // *Hum Reprod.* – 2020. – Vol. 35, № 6. P. 1296-1305. doi: 10.1093/humrep/deaa027.
79. Investigating the association between prepregnancy body mass index and adverse pregnancy outcomes: a large cohort study of 536 098 Chinese pregnant women in rural China / Y. Pan, S. Zhang, Q. Wang [et al.] // *BMJ Open.* – 2016. – № 6. P. e011227.
80. Jiang, W-Z. Risk factors for missed abortion: retrospective analysis of a single institution's experience / W-Z. Jiang, X-L. Yang, J-R. Luo // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2022. – Vol. 20, № 1. P. 115. doi: 10.1186/s12958-022-00987-2.
81. Kelly, A. C. Placental function in maternal obesity / A. C. Kelly, T. L. Powell, T. Jansson // *Jansson Clin Sci (Lond)*. – 2020. – Vol. 134, № 8. P. 961-984. doi: 10.1042/CS20190266.
82. Khalife, D. Review of current guidelines for recurrent pregnancy loss: New strategies for optimal evaluation of women who may be superfertile / D. Khalife, G. Ghazeeri,

- W. Kutteh // Semin. Perinatol. – 2019. – № 43. P. 105–115. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.008.
83. Kisspeptin as a potential biomarker throughout pregnancy / K. L. Hu, H. Zhao, Y. Yu, R. Li // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2019. – № 240. P. 261-266. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.07.016.
84. Kisspeptin in the Prediction of Pregnancy Complications / J. Tsoutsouki, B. Patel, A. N. Comminos [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – № 13. P. 942664. doi: 10.3389/fendo.2022.942664.
85. Korytowski, A. W. Nitric Oxide Inhibition of Chain Lipid Peroxidation Initiated by Photodynamic Action in Membrane Environments / A. W. Korytowski // Cell Biochem Biophys. – 2020. – Vol. 78, № 2. P. 149-156. doi: 10.1007/s12013-020-00909-2.
86. Lactic Acid: A Novel Signaling Molecule in Early Pregnancy? / L. N. Ma, X. B. Huang, K. P. Muyayalo [et al.] // Front Immunol. – 2020. – № 11. P. 279. doi: 10.3389/fimmu.2020.00279.
87. Lainez, N. M. Obesity, Neuroinflammation, and Reproductive Function / N. M. Lainez, D. Coss // Endocrinology. – 2019. – Vol. 160, № 11. P. 2719-2736. doi: 10.1210/en.2019-00487.
88. Langley-Evans, S. C. Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: A narrative review / S. C. Langley-Evans, J. Pearce, S. Ellis // J Hum Nutr Diet. – 2022. – № 2. P. 250-264. doi: 10.1111/jhn.12999.
89. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception / R. K. Dhillon-Smith, L. J. Middleton, K. K. Sunner [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2019. – № 380. P. 1316–1325. doi: 10.1056/NEJMoa1812537.
90. Lewandowska, M. Pre-Pregnancy Obesity, Excessive Gestational Weight Gain, and the Risk of Pregnancy-Induced Hypertension and Gestational Diabetes Mellitus / M.

- Lewandowska, B. Więckowska, S. Sajdak // Clin Med. – 2020. – Vol. 9, № 6. P. 1980. doi: 10.3390/jcm9061980.
91. Li, R. Kisspeptin, a promising biomarker for miscarriage in early pregnancy / R. Li, K. L. Hu // Fertil Steril. – 2021. – Vol. 116, № 3. P. 672-673. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.047.
 92. Li, Y. H. Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice / Y. H. Li, A. Marren // Aust. J. Gen. Pract. – 2018 – № 47. P. 432–436. doi: 10.31128/AJGP-01-18-4459.
 93. Liquid chromatography/mass spectrometry-based serum metabolomics study on recurrent abortion women with antiphospholipid syndrome / L. Zhang, Y. Li, X. Lin [et al.] // Plos one. – 2019. – Vol. 14, № 11. P. e0225463.
 94. Liu, K. Reproductive Endocrinology and Infertility Committee Advanced reproductive age and fertility / K. Liu, A. J. Case // Obstet. Gynaecol. Can. – 2011. – № 33. P. 1165-1175. doi: 10.1016/S1701-2163(16)35087-3.
 95. Loss, R. P. Guideline of the European society of human reproduction and embryology / R. P. Loss // ESHRE Early Pregnancy Guidline Development Group. – 2017. – P. 1-153.
 96. Mannino A. The Effect of Maternal Overweight and Obesity Pre-Pregnancy and During Childhood in the Development of Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review / A. Mannino, K. Sarapis, G. Moschonis // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, № 23. P. 5125. doi: 10.3390/nu14235125.
 97. Maternal age and fetal loss: Population based register linkage study / A. Nybo, M. Andersen, J. Wohlfahrt [et al.] // BMJ. – 2000 – № 320. P. 1708-1712. doi: 10.1136/bmj.320.7251.1708.
 98. Maternal Diet Quality Is Associated with Placental Proteins in the Placental Insulin/Growth Factor, Environmental Stress, Inflammation, and mTOR Signaling

- Pathways: The Healthy Start ECHO Cohort / E. C. Francis, D. Dabelea, K. E. Boyle [et al.] // *Nutr.* – 2022. – Vol. 152, № 3. P. 816-825. doi: 10.1093/jn/nxab403.
99. Maternal Obesity and the Uterine Immune Cell Landscape: The Shaping Role of Inflammation / L. E. St-Germain, B. Castellana, J. Baltayeva, A. G. Beristain // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 11. P. 3776. doi: 10.3390/ijms21113776.
100. Maternal Obesity Increases Oxidative Stress in Placenta and It Is Associated With Intestinal Microbiota / C. Hu, Y. Yan, F. Ji, H. Zhou // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2021. – № 11. P. 671347. doi: 10.3389/fcimb.2021.671347
101. Maternal obesity influences placental nutrient transport, inflammatory status, and morphology in human term placenta / P. Nogues, E. Dos Santos, A. Couturier-Tarrade [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2021. – Vol. 106, № 4. P. 1880-1896.
102. Maternal obesity is not associated with placental lipid accumulation in women with high omega-3 fatty acid levels / F. L. Alvarado, V. Calabuig-Navarro, M. Haghiac [et al.] // *Placenta.* – 2018. – № 69. P. 96-101. doi: 10.1016/j.placenta.2018.07.016.
103. Maternal Overweight Downregulates MME (Neprilysin) in Feto-Placental Endothelial Cells and in Cord Blood / E. Weiß, H. M. Berger, W. T. Brandl [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 3. P. 834. doi: 10.3390/ijms21030834.
104. McLean, S. Obesity and Miscarriage / S. McLean, C. E. Boots // *Semin Reprod Med.* – 2023 – Vol. 41, № 3-04. P. 80-86. doi: 10.1055/s-0043-1777759.
105. Mean differences in maternal body mass index and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis of observational studies / A. Eapen, E. T. Hayes, D. B. McQueen [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2021. – № 116, P. 1341–1348. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.019.
106. Medical and social factors and pathogenetic mechanisms of early pregnancy loss in women with recurrent miscarriage / Batrak N.V., Malyshkina A.I., Sotnikova N.Yu. [et

- al.] // *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. – 2020. – № 7. – P. 79-86 (in Russian). doi: 10.18565/aig.2020.7.79-86.
107. Medical management of miscarriage: Predictive factors of success / V. Lusink, C. Wong, B. de Vries, J. Ludlow // *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. – 2018. – Vol. 58, № 5. P. 590-593. doi: 10.1111/ajo.12808.
108. Memtsa, M. Diagnostic Biomarkers for Predicting Adverse Early Pregnancy Outcomes: Scientific Impact Paper No. 58. / M. Memtsa, D. Jurkovic, E. Jauniaux // *BJOG*. – 2019. – Vol. 126, № 3. P. e107-e113. doi: 10.1111/1471-0528.15468.
109. Mishoe, J. M. Which Ultrasonographic Characteristics Predict Miscarriage Risk? / J. M. Mishoe, K. H. // *Shah Ann Emerg Med*. – 2020. – Vol. 75, № 1. 111-112. doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.02.014.
110. Monaco-Brown, M. Obesity and Maternal-Placental-Fetal Immunology and Health / M. Monaco-Brown, D. A. Lawrence // *Front Pediatr*. – 2022 – № 10. P. 859885. doi: 10.3389/fped.2022.859885.
111. Muin, D. A. cCMV - can we do better in predicting fetal outcome? / D. A. Muin // *BJOG*. – 2020. – Vol. 127, № 3. P. 363. doi: 10.1111/1471-0528.16006.
112. Multimodal profiling of term human decidua demonstrates immune adaptations with pregravid obesity / S. Sureshchandra, B. M. Doratt, H. True [et al.] // *Cell Rep*. – 2023. – Vol. 42, № 7. P. 112769. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112769.
113. Natural history of pregnancy-related enhanced myometrial vascularity following miscarriage / K. Grewal, M. Al-Memar, H. Fourie [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2020. – Vol. 55, № 5. P. 676-682. doi: 10.1002/uog.21872.
114. Novel high-coverage targeted metabolomics method (SWATHtoMRM) for exploring follicular fluid metabolome alterations in women with recurrent spontaneous abortion undergoing in vitro fertilization / J. Song, X. Wang, Y. Guo [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. P. 10873.

115. Obesity and gestational diabetes independently and collectively induce specific effects on placental structure, inflammation and endocrine function in a cohort of South African women / E. Musa, E. Salazar-Petres, A. Arowolo [et al.] // *J Physiol.* – 2023. – Vol. 601, № 7. P. 1287-1306. doi: 10.1113/JP284139.
116. Obesity and the placenta: a consideration of nutrient exchange mechanisms in relation to aberrant fetal growth / L. Higgins, S. L. Greenwood, M. Wareing [et al.] // *Placenta.* – 2011. – Vol. 32, № 1. P. 1–7
117. Obesity associated advanced glycation end products within the human uterine cavity adversely impact endometrial function and embryo implantation competence / G. S. Antoniotti, M. Coughlan, L. A. Salamonsen, J. Evans // *Hum Reprod.* – 2018. – Vol. 33, № 4. P. 654-665. doi: 10.1093/humrep/dey029.
118. Obesity downregulates lipid metabolism genes in first trimester placenta. A. Rasool, T. Mahmoud, B. Mathyk [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – № 12. P. 19368. doi: 10.1038/s41598-022-24040-9.
119. Obesity during pregnancy results in maternal intestinal inflammation, placental hypoxia, and alters fetal glucose metabolism at mid-gestation / J. G. Wallace, C. J. Bellissimo, E. Yeo [et al.] // *Scientific reports.* – 2019. – Vol. 9, № 1. P. 17621.
120. Obesity in pregnancy is associated with macrophage influx and an upregulated GRO-alpha and IL-6 expression in the decidua / S. Löb, J. Knabl, A. Vattai [et al.] // *J Reprod Immunol.* – 2023. – № 156. P. 103800. doi: 10.1016/j.jri.2023.103800.
121. Obesogenic diet exposure alters uterine natural killer cell biology and impairs vasculature remodeling in mice† / J. Baltayeva, C. Konwar, B. Castellana [et al.] // *Biol Reprod.* – 2020. – Vol. 102, № 1. P. 63-75. doi: 10.1093/biolre/ioz163.
122. Obesogenic Diet in Mice Leads to Inflammation and Oxidative Stress in the Mother in Association with Sex-Specific Changes in Fetal Development, Inflammatory Markers and Placental Transcriptome / A. A. Candia, S. C. Lean, C. X. W. Zhang [et al.] // *Antioxidants.* – 2024. – Vol. 13, № 4. P. 411. doi: 10.3390/antiox13040411.

123. Omega-3 fatty acid supplement use and oxidative stress levels in pregnancy / E. G. Sley, E. M. Rosen, T. J. van 't Erve [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 10. P. e0240244. doi: 10.1371/journal.pone.0240244.
124. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases / R. Aouache, L. Biquard, D. Vaiman, F. Miralles // Int J Mol Sci. – 2018. – Vol. 19, № 5. P. 1496. doi: 10.3390/ijms19051496.
125. Oxidative Stress in Pregnancy / K. Grzeszczak, N. Łanocha-Arendarczyk, W. Malinowski [et al.] // Biomolecules. – 2023. – Vol. 13, № 12. P. 1768. doi: 10.3390/biom13121768.
126. Oxidative Stress Markers in Human Brain and Placenta May Reveal the Timing of Hypoxic-Ischemic Injury: Evidence from an Immunohistochemical Study / B. Baldari, S. De Simone, L. Cipolloni [et al.] // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24, № 15. P. 12221. doi: 10.3390/ijms241512221.
127. Oxidative stress on vessels at the maternal-fetal interface for female reproductive system disorders: Update / C. Zhang, Y. Guo, Y. Yang. [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2023. – № 14. P. 1118121. doi: 10.3389/fendo.2023.1118121.
128. Oxidative stress, lipid peroxidation and premature placental senescence in preeclampsia / A. Negre-Salvayre, A. Swiader, R. Salvayre, P. Guerby // Arch Biochem Biophys. – 2022. – № 730. P. 109416. doi: 10.1016/j.abb.2022.109416.
129. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia / D. I. Chiarello, C. Abad, D. Rojas [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. – 2020. – Vol. 1866, № 2. P. 165354.
130. Oxidative/nitrosative stress increased the risk of recurrent pregnancy loss-Taiwan Recurrent Pregnancy Loss and Environmental Study (TREPLES) / Y. J. Lin, W. H. Chang, P. L. Kuo [et al.] // Redox Biol. – 2023. – № 68. P. 102940. doi: 10.1016/j.redox.2023.102940.

131. Palmitic acid induces inflammation in placental trophoblasts and impairs their migration toward smooth muscle cells through plasminogen activator inhibitor-1 / A. M. Rampersaud, C. E. Dunk, S. J. Lye, S. J. Renaud // *Mol Hum Reprod.* – 2020. – Vol. 26, № 11. P. 850-865. doi: 10.1093/molehr/gaaa061.
132. Performance of plasma kisspeptin as a biomarker for miscarriage improves with gestational age during the first trimester / A. Abbara, M. Al-Memar, M. Phylactou [et al.] // *Fertil Steril.* – 2021. – Vol. 116, № 3. P. 809-819. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.031.
133. PLA2G6 guards placental trophoblasts against ferroptotic injury / O. Beharier, V. A. Tyurin, J. P. Goff [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2020. – Vol. 117, № 44. P. 27319-27328. doi: 10.1073/pnas.2009201117.
134. Placental Adaptive Changes to Protect Function and Decrease Oxidative Damage in Metabolically Healthy Maternal Obesity / C. Santos-Rosendo, F. Bugatto, A. González-Domínguez [et al.] // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – Vol. 9, № 9. P. 794. doi: 10.3390/antiox9090794.
135. Potdar, N. Early pregnancy complications including recurrent pregnancy loss and obesity / N. Potdar, S. Iyasere // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2023. – № 90. P. 102372. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102372.
136. Preconception Hb concentration with risk of spontaneous abortion: a population-based cohort study in over 3·9 million women across rural China. / Q. Xu, Y. Yang, F. Liu [et al.] // *Public Health Nutr.* – 2020. – Vol. 23, № 16. P. 2963-2972. doi: 10.1017/S1368980019003811.
137. Prediction of pregnancy loss by early first trimester ultrasound characteristics / E. A. DeVilbiss, S. L. Mumford, L. A. Sjaarda [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 223 № 2. P. 242.e1-242.e22. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.025.
138. Predictors of complete miscarriage after expectant management or misoprostol treatment of non-viable early pregnancy in women with vaginal bleeding / A. Fernlund,

- L. Jokubkiene, P. Sladkevicius, L. Valentin // Arch Gynecol Obstet. – 2020. – Vol. 302, № 5. P. 1279-1296. doi: 10.1007/s00404-020-05672-6.
139. Pre-pregnancy BMI but not mild stress directly influences Interleukin-6 levels and insulin sensitivity during late pregnancy / I. Bauer, F. Schleger, J. Hartkopf [et al.] // Front Biosci (Landmark Ed). – 2022. – Vol. 27, № 2. P. 56. doi: 10.31083/j.fbl2702056.
140. Prepregnancy obesity and risk of placental inflammation at term: a selection bias analysis / A. J. Layden, M. Bertolet, W. T. Parks [et al.] // Ann Epidemiol. – 2023. – № 86. P. 25-33.e7. doi: 10.1016/j.annepidem.2023.06.003.
141. Proteomic and functional analysis of proteins related to embryonic development of decidua in patients with recurrent pregnancy loss†. Y. M. Xiong, H. T. Pan, H. G. Ding [et al.] // Biol Reprod. – 2021. – Vol. 105, № 5. P. 1246-1256. doi: 10.1093/biolre/ioab140.
142. Quenby, S. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss / S. Quenby, I. D. Gallos, R. K. Dhillon-Smith // Lancet. – 2021. – Vol. 397, № 10285. P. 1658-1667. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
143. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. / B. Toth, W. Würfel, M. Bohlmann [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2018. – № 78. P. 364–381. doi: 10.1055/a-0586-4568.
144. Recurrent miscarriage: Evidence to accelerate action / A. Coomarasamy, R. K. Dhillon-Smith, A. Papadopoulou [et al.] // Lancet. – 2021. – № 397. P. 1675–1682. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00681-4.
145. Recurrent pregnancy loss / E. Dimitriadis, E. Menkhorst, S. Saito [et al.] // Nat. Rev. Dis. Prim. – 2020. – № 6. P. 98. doi: 10.1038/s41572-020-00228-z.
146. Redefining chronic endometritis: The importance of endometrial stromal changes / D. B. McQueen, K. P. Maniar, A. Hutchinson [et al.] // Fertil. Steril. – 2021. – № 116. P. 855–861. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.036.

147. Retained pregnancy tissue after miscarriage is associated with high rate of chronic endometritis / D. B. McQueen, K. P. Maniar, A. Hutchinson [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. – 2022. – № 42. P. 3101–3105. doi: 10.1080/01443615.2022.2100693.
148. Risk and protective factors of miscarriage: Evidence from a nationally representative sample of women in India / H. S. Sonu, S. K. Das, T. Roshni, V. S. Binu // J Family Med Prim Care. – 2024. – Vol. 13, № 9. P. 3879-3886. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_329_24.
149. Risk factors in miscarriage: a review / García-Enguádanos A, Calle M.E., Valero J. [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2002. – Vol. 102, № 2. P. 111-119. DOI: 10.1016/s0301-2115(01)00613-3.
150. Risk of miscarriage in women with chronic diseases in Norway: A registry linkage study / M.C. Magnus, N.H. Morken, K.A. Wensaas [et al.] // PLoS medicine. – 2021. – Vol. 18, № 5. P. e1003603.
151. Role of Kisspeptin on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Pathology and Its Effect on Reproduction / J. Padda, K. Khalid, A. Moosa [et al.] // Cureus. – 2021. – Vol. 13, № 8. P. e17600. doi: 10.7759/cureus.17600.
152. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: Prospective register-based study / M. C. Magnus, A. J. Wilcox, N. H. Morken [et al.] // BMJ. – 2019. – № 364. P. 1869. doi: 10.1136/bmj.1869.
153. Role of Obesity in Female Reproduction / W. Yong, J. Wang, Y. Leng [et al.] // Int J Med Sci. – 2023. – Vol. 20, № 3. P. 366-375. doi: 10.7150/ijms.80189.
154. Scheidl, T. B. Maternal obesity and programming of metabolic syndrome in the offspring: searching for mechanisms in the adipocyte progenitor pool / T. B. Scheidl, A. L. Brightwell, S. H. Easson, J. A. Thompson // BMC Med. – 2023. – Vol. 21, № 1. P. 50. doi: 10.1186/s12916-023-02730-z.

155. Serum biomarkers may help predict successful misoprostol management of early pregnancy failure / C. A. Schreiber, S. J. Ratcliffe, K. E. Quinley [et al.] // *Reprod Biol.* – 2015. – Vol. 15, № 2. P. 79-85. doi: 10.1016/j.repbio.2015.02.001.
156. Sex-Specific Differences in the Placental Unfolded Protein Response in a Rodent Model of Gestational Hypoxia / W. Tong, E. Ganguly, R. Villalobos-Labra [et al.] // *Reprod Sci.* – 2023. – Vol. 30, № 6. P. 1994-1997. doi: 10.1007/s43032-022-01157-w.
157. Sex-specific responses in placental fatty acid oxidation, esterification and transfer capacity to maternal obesity / T. L. Powell, K. Barner, L. Madi [et al.] // *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* – 2021. – Vol. 1866, № 3. P. 158861. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158861.
158. Sferruzzi-Perri, A. N. Placental adaptations supporting fetal growth during normal and adverse gestational environments / A. N. Sferruzzi-Perri, J. Lopez-Tello, E. Salazar-Petres // *Exp Physiol.* – 2023. – Vol. 108, № 3. P. 371-397. doi: 10.1113/EP090442.
159. Silver bionanoparticles toxicity in trophoblast is mediated by nitric oxide and glutathione pathways / P. S. Bustos, M. L. Á. Quinteros, D. S. Gomez [et al.] // *Toxicology.* – 2021. – № 454. P. 152741. doi: 10.1016/j.tox.2021.152741.
160. So, S. Risk factors of subclinical hypothyroidism and the potential contribution to miscarriage: A review / S. So, F. Tawara // *Reprod Med Biol.* – 2020. – Vol. 19, № 3. P. 232-242. doi: 10.1002/rmb2.12325.
161. Starosta, A. Predictive factors for intrauterine insemination outcomes: a review / A. Starosta, C. E. Gordon, M. D. Hornstein // *Fertil Res Pract.* – 2020. – Vol. 6, № 1. P. 23. doi: 10.1186/s40738-020-00092-1.
162. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis / A. C. Dong, J. Morgan, M. Kane [et al.] // *Fertil Steril.* – 2020. – Vol. 113, № 3. P. 587-600. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.003.
163. The association of IL-3, IL-17A, and IL 27 serum levels with susceptibility to toxoplasmosis in recurrent abortion of Iraqi women / N. N. Baqer, E. J. Saheb, N. S.

Ahmed, N. A. A. Alhadad // *Exp. Parasitol.* – 2022. – № 234. P. 108217. doi: 10.1016/j.exppara.2022.108217.

164. The association of renin-angiotensinogen system genes polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss / M. M. Heidari, M. Sheikholeslami, M. Yavari [et al.] // *Hum Fertil (Camb).* – 2019. – Vol. 22, № 3. P. 164-170. doi: 10.1080/14647273.2017.1388545.

165. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: A comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology / I. Moreno, E. Cicinelli, I. Garcia-Grau [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – № 218. P. 602.e1–602.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.

166. The functional roles of protein glycosylation in human maternal-fetal crosstalk / J. Zhong, J. Li, G. J. Burton [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2024. – Vol. 30. № 1. P. 81-108. doi: 10.1093/humupd/dmad024.

167. The HLA-G 14-bp polymorphism and recurrent implantation failure: A meta-analysis / W. Fan, Z. Huang, S. Li, Z. Xiao // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2017. – № 34. P. 1559–1565. doi: 10.1007/s10815-017-0994-3.

168. The influence of maternal obesity on macrophage subsets in the human decidua / A. Laskewitz, K. L. van Benthem, T. E. C. Kieffer [et al.] // *Cell Immunol.* – 2019. – № 336. P. 75-82. doi: 10.1016/j.cellimm.2019.01.002.

169. The role of adipokines in leiomyomas development / B. Strzałkowska, M. Dawidowicz, B. Ochman, E. Świętochowska // *Exp Mol Pathol.* – 2021. – № 123. P. 104693. doi: 10.1016/j.yexmp.2021.104693.

170. The Role of Oxidative Stress and Antioxidant Balance in Pregnancy / T. Hussain, G. Murtaza, E. Metwally [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2021. – № 2021. P. 9962860. doi: 10.1155/2021/9962860.

171. Three-dimensional culture models of human endometrium for studying trophoblast-endometrium interaction during implantation / X. Li, S. P. Kodithuwakku, R. W. S. Chan

[et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2022. – Vol. 20, № 1. P. 120. doi: 10.1186/s12958-022-00973-8.

172. Thyroid hormone transport and metabolism are disturbed in the placental villi of miscarriage / Z. Yu, X. Feng, Z. Lin [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2023. – Vol. 21. № 1. P. 108. doi: 10.1186/s12958-023-01142-1.

173. Urinary metabolic variation analysis during pregnancy and application in gestational diabetes mellitus and spontaneous abortion biomarker discovery / X. Liu, X. Wang, H. Sun [et al.] // *Scientific Reports.* – 2019. – Vol. 9, № 1. P. 2605.

174. Uterine artery Doppler in the management of early pregnancy loss: a prospective, longitudinal study / L. Guedes-Martins, J. P. Saraiva, A. R. Gaio [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2015. – № 15. P. 28. doi: 10.1186/s12884-015-0464-9.

175. Uterine endometrium microbiota and pregnancy outcome in women with recurrent pregnancy loss / Y. Shi, H. Yamada, Y. Sasagawa [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2022. – № 152. P. 103653. doi: 10.1016/j.jri.2022.103653.

176. Uterine factors in recurrent pregnancy losses / M. Carbonnel, P. Pirtea, D. de Ziegler, J. M. Ayoubi. // *Fertil Steril.* – 2021. – Vol. 115, № 3. P. 538-545. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.003.

177. Uterine Fibroids and Pregnancy: How Do They Affect Each Other? / L. M. Coutinho, W. A. Assis, A. Spagnuolo-Souza, F. M. Reis. // *Reprod Sci.* – 2022. – Vol. 29, № 8. P. 2145-2151. doi: 10.1007/s43032-021-00656-6.

178. Vollenhoven, B. Ovarian ageing and the impact on female fertility. / B. Vollenhoven, S. Hunt // *F1000Research.* – 2018 – № 7. P. 1835. doi: 10.12688/f1000research.16509.1.

179. Weng, J. Innate and Adaptive Immune Systems in Physiological and Pathological Pregnancy / J. Weng, C. Couture, S. Girard // *Biology (Basel).* – 2023. – Vol. 12, № 3. P. 402. doi: 10.3390/biology12030402.

180. Yuksel, S. Serum kisspeptin, to discriminate between ectopic pregnancy, miscarriage and first trimester pregnancy / S. Yuksel, F. Ketenci Gencer // J Obstet Gynaecol. – 2022. – Vol. 42, № 6. P. 2095-2099. doi: 10.1080/01443615.2022.2028747.
181. Zejnullahu, V. A. The role of oxidative stress in patients with recurrent pregnancy loss: a review / V. A. Zejnullahu, V. A. Zejnullahu, E. Kosumi // Reprod Health. – 2021. – Vol. 18, № 1. P. 207. doi: 10.1186/s12978-021-01257-x.
182. Zhang, C. X. W. Placental inflammation, oxidative stress, and fetal outcomes in maternal obesity / C. X. W. Zhang, A. A. Candia, A. N. Sferruzzi-Perri // Trends Endocrinol Metab. – 2024. – Vol. 35, № 7. P. 638-647. doi: 10.1016/j.tem.2024.02.002.
183. Zhou, X. miR-132 serves as a diagnostic biomarker in gestational diabetes mellitus and its regulatory effect on trophoblast cell viability / X. Zhou, C. Xiang, X. Zheng // Diagn Pathol. – 2019. – Vol. 14, № 1. P. 119. doi: 10.1186/s13000-019-0899-9.

Приложение А
(справочное)

Анкета участника исследования

№	телефон	
	Ф.И.О., Срок беременности	
	Возраст	
	Рост/вес до беременности	
	Изменение веса до беременности – возраст характер	
	Физическая активность во время беременности	
	Прописка	
	Семейное положение	
	Образование, место работы	
	Соматические заболевания	
	Заболевания щитовидной железы	
	Гинекологические заболевания	
	СПКЯ, бесплодие Лечение	
	Менархе, характеристика цикла	
	Половая жизнь	
	Паритет	
	Беременности:	

	Госпитализации во время беременности, кол-во	
	I явка в ЖК	
	Осложнения течения I триместра беременности	
	Использование аналогов прогестерона	

Приложение Б

(справочное)

Форма информированного согласия

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»
Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института
г. Москва, ул.Миклухо-Маклая, д.6

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА НА УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ

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

Тема исследования: Прогностические маркеры неразвивающейся беременности у женщин с ожирением.

Исследователь: Сулейманова Жасмина Жигерхановна

Цель исследования: улучшить прогнозирование неразвивающейся беременности у женщин с ожирением.

Сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН проводится сбор биологического материала (крови) и проведение гистологических исследований. Все исследования проводятся с соблюдением Хельсинкской декларации о проведении медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта. Результаты этих исследований могут иметь как нейтральный (не имеющий клинического значения) характер, так и представлять определенную ценность для понимания патогенеза заболевания, уточнения диагноза и/или прогноза, оптимизации лечения. Возможно, некоторые из этих результатов будут иметь практическое значение для Вас или Ваших родственников.

Добровольность участия в исследовании и прекращение исследования

Ваше участие в исследовании является строго добровольным. Вы сами принимаете решение об участии и можете в любой момент изменить свое решение и прекратить участие в исследовании без объяснения причин, что не повлечет за собой ухудшения качества медицинской помощи в будущем. Если Вы решите прекратить участие в исследовании, пожалуйста, сообщите об этом немедленно врачу-исследователю.

Доктор, проводящий исследование, может прекратить Ваше участие в исследовании с Вашего согласия или без него по следующим причинам:

- Если выяснилось, что Вы не соответствуете требованиям для участия в исследовании
- По административным причинам

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТКИ

Я, нижеподписавшаяся, (Ф.И.О.)

.....

проживающая по адресу

(адрес)

даю добровольное согласие на участие в исследовании: Прогностические маркеры неразвивающейся беременности у женщин с ожирением

Исследователь: Сулейманова Жасмина Жигерхановна.

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

Я подтверждаю, что я полностью прочитала и поняла прилагаемую информацию. Мне была предоставлена полная и понятная информация для участника исследования. У меня была возможность задать все возникшие вопросы.

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

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

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

Я не буду пытаться ограничить возможное использование результатов исследования.

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

Я согласна с тем, что врач-исследователь может обратиться к моему лечащему врачу или другим врачам, ответственным за мое лечение, для получения информации о состоянии моего здоровья, если это важно для данного исследования.

Я получила подписанный экземпляр этой формы информации для пациента и согласия на участие в исследовании.

Имя и фамилия пациента

Дата

Подпись

Исследователь:

Дата

Подпись