

На правах рукописи

**САДЫКОВА
ГУЛЬНАРА КАМИЛЬЕВНА**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ЭМБРИОНАЛЬНЫХ, ПЛОДОВЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ
ПОТЕРЬ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

3.1.4 – Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Волгоград – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Олина Анна Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по развитию ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С. Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России,

Официальные оппоненты:

Соловьева Алина Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Волков Валерий Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Мальцева Лариса Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии, филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, профессор.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « » 2025 года в « » часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.07 при Федеральном государственном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Волгоград, ул. Павших Борцов, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Волгоград, ул. Павших Борцов, 1).

С авторефератом – на сайтах: <http://www.volgmed.ru/> и <http://www.vak.minobrnauki.gov.ru/>

Автореферат разослан «_» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.2.005.07:

доктор медицинских наук, доцент



Бурова Наталья Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Проблема репродуктивных потерь (РП) имеет крайне высокую актуальность в условиях продолжающегося демографического кризиса: показатели невынашивания беременности (НБ), внематочной беременности (ВБ) и мертворождения не имеют тенденции к снижению (Радзинский В. Е., 2021; Тапильская Н. И., 2021; Росстат, 01.03.2024), кроме того, основным методом лечения ВБ в большинстве своем являются органосоносящие операции (Доброхотова Ю. Э. и др., 2023). Вопрос о структуре РП остается нерегламентированным. Традиционно в составе РП рассматриваются пренатальные, фетоинфантильные потери (мертворождение и младенческая смертность), а целесообразность включения искусственных аборт, ВБ, материнской смертности продолжает обсуждаться. Ранее предложено выделять в отдельную категорию самопроизвольных потерь беременности эмбриональные и плодовые репродуктивные потери (ЭПРП) (Стародубов В. И., 2012). Различные аспекты образа жизни становятся значимыми факторами риска ЭПРП и преждевременных родов (ПР), среди которых рассматривают курение, потребление алкоголя, кофе, особенности питания, гиподинамию (Суплотова Л. А. и др., 2021; Драпкина О. М. и др., 2023; Мальцев С. В. и др., 2022). При этом исследования, посвященные изучению нутриома беременных и его связи с ЭПРП и ПР, немногочисленны, как правило, речь идет о связи отдельных нутриентов с акушерскими осложнениями (Тутельян Д. Б. и др., 2020). Большой клинический интерес представляет изучение взаимосвязи микроэлементов и витаминов (цинка (Zn), селена (Se), витамина D₃) и плацентарного ангиогенеза как основополагающего звена в патогенезе ЭПРП и ПР (Gabral-Pacheco G. A. et al., 2020; Carothers A. et al., 2021; Agraval S. et al., 2022; Dong F. et al., 2022; Gomez U. T. et al., 2021; Jing M. et al., 2023).

Основной целью изучения патогенетических механизмов ЭПРП и ПР является создание новых прогностических моделей, что позволит улучшить систему профилактических мероприятий. В Российской патентной базе (<https://searchplatform.rospatent.gov.ru/patents>) нет работ по прогнозированию мертворождения и ВБ за последние пять лет. Научный и практический интерес представляет поиск эффективных методик верификации группы риска, которые, помимо традиционных методов, широко используют искусственный интеллект (ИИ) (Kурими S. et al., 2021; Combi C. et al., 2022; Tautan A.M. et al., 2021). Однако моделей прогнозирования ЭПРП и ПР с использованием ИИ в литературе не представлено.

На современном этапе развития медицинской науки в исследованиях применяется подход, основанный на системе взглядов о едином континууме. Основы концепции континуума как непрерывной цепи последовательных патологических изменений рассмотрены на примере состояний, близких к материнской смертности (near miss) (Say L. et al., 2009). В дальнейшем широкое распространение термин получил в терапевтической практике, предложены

сердечно-сосудистый, кардиометаболический, кардиоренальный и цереброкардиоренальный континуумы (Pop D. et al., 2024; Zoccali C. et al., 2024; Arocha Rodulfo J. L. et al., 2021; Nakagawa M. et al., 2021). Однако этот научный подход не реализован в отношении РП. Учитывая общность факторов риска, единство ряда процессов, лежащих в основе нарушений имплантации/плацентации, а также природу показателя частоты ПР с 3,8 % в 2010 году до 5,8 % в 2023 году (Беглов Д. Е. и др., 2024; Фаткуллина Л.С. и др., 2024), считаем возможным рассмотреть ЭПРП и ПР через призму репродуктивного континуума, важность которого повышается в связи с управляемостью части факторов риска и доступностью методов профилактики.

Степень разработанности темы. Проблема РП является предметом диссертационных исследований на протяжении многих лет, однако степень научной разработанности и изученности ЭПРП и ПР с точки зрения единства патогенетических механизмов остается недостаточной. Детального пересмотра требуют факторы риска ЭПРП и ПР с учетом быстро изменяющихся характеристик образа жизни и тенденции к увеличению возраста наступления первой беременности, родов. Дискуссия в отношении возраста, который ассоциируется с повышением риска, продолжается, в большинстве работ речь идет о женщинах 35 лет и старше (Dunne J. et al., 2022; Peteiro-Mahia L. et al., 2022; Kortekaas J. C. et al., 2020), но есть исследования, показывающие, что возраст 30 лет уже коррелирует с риском развития акушерских осложнений (Kadour-Peer E. et al., 2021).

Отечественными учеными предложено такое понятие, как нутриом (Тутельян В. А. и др., 2020). На популяционном уровне нутриом имеет свои особенности, структуру для каждого возрастного периода, в том числе и для беременных. В научной литературе представлено значительное количество исследований, посвященных отдельным нутриентам и их корреляции с ПР и частью ЭПРП (витамин D₃, Zn, Se и др.), но патофизиологические механизмы реализации акушерских осложнений продолжают изучаться. В условиях нестабильности мембран эндометрия и нарушения функциональной активности ткани, беременность развивается в неполноценном эндометрии, что может реализоваться в виде плацентоассоциированных осложнений, таких как НБ, ПР и мертворождение (Sairoz K. et al., 2023; Rak K. et al., 2021; Zhang H. et al., 2022; Saitou T. et al., 2021; Skalny A. V., 2021). Как одно из перспективных направлений в структуре превентивных мероприятий рассматривается своевременное выявление и коррекция нутриентных дефицитов (Кравцова Е. И. и др., 2020; Скальный А.В., 2022; Тарандо Е.Е. и др., 2022; Billeaud C. et al., 2021; Dominguez L. et al., 2023; Kinshella M.-L. W. et al., 2021; Heidar Z. et al., 2020; Sami A. S. et al., 2021). Однако к настоящему времени не представлено работ, демонстрирующих возможность влияния на течение беременности посредством коррекции нутриома, поэтому разработка индивидуальной программы с точки зрения профилактического воздействия на развитие плацентоассоциированных осложнений является актуальной научной задачей.

Научные работы, оценивающие поведенческие факторы риска, предлагают использовать их как управляемый компонент стратегии по снижению заболеваемости и смертности взрослого населения (Шарыпова С. Ю. и др., 2023; Billeaud C. et al., 2021; Zhou Y. et al., 2022; RCOG, 2022). Схожих популяционных исследований по беременным, направленных на изучение влияния управляемых факторов риска, с учетом индивидуального вклада каждого фактора, не проводилось.

Ведущая роль в развитии ЭПП и ПР отводится дисрегуляции синтеза факторов плацентарного ангиогенеза (Минаева Е. А. и др., 2021; Agrawal S. et al., 2022; Kosinska-Kaczynska K. et al., 2022; Sato Y. et al., 2020). Исследования по изучению содержания этих факторов немногочисленны, а данные зачастую касаются только потенциального участия того или иного фактора в развитии плацентоассоциированных осложнений (Berenji M. et al., 2022; Cabral-Pacheco G. A. et al., 2020; Duran-Chavez J. et al., 2021; Dong F. et al., 2022; Gomez-Roig M. D. et al., 2021). Ограничено количество работ, посвященных возможностям регуляции плацентарного ангиогенеза, что особенно важно для клинической практики. Биорегуляционная системная медицина предлагает континуум «здоровье – болезнь» пациента (Burmeister Y. et al., 2019), при этом ЭПП и ПР не исследованы с точки зрения единого континуума.

Представление о системной природе, детальная оценка взаимосвязи между факторами риска и универсальными патологическими процессами, обуславливающими ЭПП и ПР, является основой их прогнозирования и профилактики. В результате многочисленных исследований были предложены различные прогностические модели НБ, мертворождения, ПР (Хаютин Л. В. и др., 2022; Андриевская И. А. и др., 2023; Кудрявцева Е. В. и др., 2021; Валеева Ф. В. и др., 2021; Беспалова О. Н. и др., 2022), однако ни одна из прогностических моделей не позволяет представить единый профилактический континуум ЭПП и ПР.

Цель исследования – совершенствовать диспансерное наблюдение беременных путем разработки патогенетически обоснованной системы профилактики эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту встречаемости и структуру эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов в Пермском крае в сравнении с соответствующими данными по Российской Федерации.

2. Оценить эффективность апробируемой системы оптимизации диспансерного наблюдения беременных с помощью среднесрочного прогнозирования эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов.

3. Изучить распространенность факторов риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов среди небеременных женщин Пермского края с целью разработки системы превенции.

4. Выполнить комплексную оценку факторов риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов, разработать онлайн-калькулятор стратификации групп риска при диспансерном наблюдении во время беременности для определения единых подходов стратегии их предотвращения.

5. Изучить роль факторов ангиогенеза (нетрин-1, плацентарный фактор роста, матриксная металлопротеиназа-2, матриксная металлопротеиназа-3) в патогенезе эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов.

6. Определить взаимосвязь сывороточного уровня эссенциальных нутриентов и факторов ангиогенеза у женщин с эмбриональными, плодовыми репродуктивными потерями и преждевременными родами. Верифицировать референсные интервалы сывороточного уровня факторов ангиогенеза при физиологической беременности, эмбриональных, плодовых репродуктивных потерях и преждевременных родах.

7. Оценить взаимосвязь риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов с фактическим питанием и физической активностью беременных в первом триместре с точки зрения управляемого фактора.

8. Разработать прогностическую модель вероятности развития эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов с учетом показателей плацентарного ангиогенеза и наиболее значимых клинико-анамнестических факторов риска.

9. В дополнение к системе диспансерного наблюдения разработать индивидуальную программу профилактики эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов путем оптимизации фактического питания и физической активности беременных и оценить ее эффективность.

Научная новизна

В результате проведенного исследования расширены представления о патогенезе эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов. Значимыми факторами риска ЭПРП и ПР показаны особенности питания и физической активности (ФА) беременных. Обновлены данные о распространенности нутриентных дефицитов в популяции беременных на основе оценки фактического питания с применением программного комплекса «Индивидуальная диета», Версия My body 3.0, и сравнением с нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для беременных.

Актуализированы данные о значении факторов ангиогенеза в патогенезе ЭПРП и ПР. Представлена информация о взаимосвязи микроэлементов и витаминов (Zn, Se, витамина D₃ (25(OH)D), магния (Mg), кальция (Ca), железа (Fe)) и плацентарного ангиогенеза за счет их воздействия на экспрессию факторов плацентарного ангиогенеза (плацентарный фактор роста (Placental growth factor, PlGF), матриксная металлопротеиназа-2 (ММП-2), матриксная

металлопротеиназа-3 (ММП-3) и нетрина-1). Впервые изучена роль нетрина-1 как маркера дефекта плацентации. Показано сходство патогенетических процессов ЭПРП и ПР, в основе которых лежит инверсия плацентарного ангиогенеза, что позволяет рассматривать нутриентные дефициты как управляемый фактор риска ЭПРП и ПР. Впервые верифицированы референсные интервалы уровня факторов плацентарного ангиогенеза (PLGF, ММП-2, ММП-3 и нетрина-1), характерные для физиологического течения беременности, а также особенности их экспрессии при ЭПРП и ПР. С помощью системы байесовских сетей разработаны и опробованы новые математические модели прогноза ЭПРП и ПР, основанные на определении лидирующих факторов в расчете индивидуального риска с учетом клинико-anamnestических факторов, уровня экспрессии факторов плацентарного ангиогенеза и нутриентного статуса, данные модели реализованы в виде прототипа программного модуля, с помощью которых можно выделить группу риска на приеме врача акушера-гинеколога. ЭПРП и ПР рассмотрены с точки зрения репродуктивного континуума.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенной работы обозначена обособленность отдельной категории ЭПРП, в которую следует включать случаи НБ, мертворождения и ВБ, что позволит оптимизировать методологический подход и статистический учет. Актуализированы данные о многолетней динамике и структуре ЭПРП и ПР, показана необходимость разработки дополнительных мероприятий по их профилактике. Сформулирован ряд перспективных мероприятий по обновлению имеющихся подходов к прогнозированию, профилактике ЭПРП и ПР на амбулаторном этапе, которые возможно использовать во время беременности и прегонцепционной подготовке (ПП). Представлены сведения о результативности оптимизации системы диспансерного наблюдения беременных при внедрении системы пренатальной диагностики ПР на основе комплексной оценки факторов риска и цервикометрии. Также впервые в рамках данного исследования ПР изучены с позиции резерва для снижения РП.

Данные о достоверности дополнительных факторов риска ЭПРП и ПР будут полезны при актуализации клинических рекомендаций. Разработан online-калькулятор с применением искусственных нейронных сетей (ИНС) на основе комплексного изучения факторов риска, в перечень которых включали как хорошо изученные и уже включенные в клинические рекомендации факторы риска, так и дополнительные. При пополнении базы данных происходит переобучение системы с выделением лидирующих факторов, что позволяет постоянно актуализировать калькулятор. Учитывая, что наиболее перспективен подход по нивелированию факторов риска, реализуемый на прегонцепционном этапе, изучены факторы риска у небеременных женщин с акцентом на управляемые, коррекцию которых может осуществить сама пациентка при должном информировании.

Расширены представления о роли факторов ангиогенеза в патогенезе ЭПРП и ПР, впервые представлена информация о нетрине-1 как маркере

плацентарной дисфункции. Определены референсные интервалы сывороточного уровня факторов плацентарного ангиогенеза (PLGF, MMP-2, MMP-3 и нетрина-1), характерные для физиологического течения беременности, а также их пороговые значения, ассоциированные с повышением риска ЭПРП и ПР, что возможно использовать в практике службы лабораторной диагностики.

Результаты исследования о распространенности дефицита нутриентов могут быть использованы для повышения эффективности региональных программ профилактики ЭПРП и ПР, укрепления общественного здоровья. Обоснована значимость анализа фактического питания для оценки нутриентного статуса беременных. Показана необходимость пересмотра подходов к ПП женщин высокого риска ЭПРП и ПР, требующей консультирования по вопросам диагностики и коррекции нарушений нутриентного статуса, поведенческих факторов и компенсации экстрагенитальных заболеваний (ЭГЗ). В рамках изучения профилактического подхода выделения групп риска предложена концепция репродуктивного континуума как непрерывной цепи последовательных патологических изменений, ведущих к формированию ЭПРП и ПР. Данный подход позволяет воздействовать на патогенетический процесс формирования ЭПРП и ПР на этапе инициации плацентарной дисфункции и, соответственно, предотвратить акушерские осложнения.

Полученные результаты позволили разработать и апробировать индивидуальную программу ведения беременности, основанную на модификации образа жизни и коррекции нутриентных дефицитов, в дополнение к действующим клиническим рекомендациям, которая продемонстрировала эффективность посредством снижения частоты акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов. Предложенная программа может служить основой для верификации группы риска в общей популяции, а также рассматриваться в качестве ПП пациенток с ЭПРП и ПР в анамнезе.

Методология исследования. Исследование выполнено в 2015–2024 годах на кафедре акушерства и гинекологии № 1 (заведующий кафедрой – профессор Падруль М. М.) ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (ректор – д.м.н. Благодирова А. С.), женской консультации (ЖК) ГБУЗ Пермского края (ПК) «Городская клиническая поликлиника № 2 Перми (главный врач – Севастьянов А. Г.) в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и законодательством РФ, одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ (протокол № 11 от 25.12.2019). Клинические базы: отделение охраны здоровья семьи и репродукции консультативно-диагностической поликлиники ФГБОУ «ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (главный врач – Бородулина О. Г.) и ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница им. М. А. Тверье (главный врач – Суханов М. С.). Для реализации поставленной цели и задач использовали многофакторный комплексный подход, применяли методы: анализ демографической ситуации, оценка фактического питания, физической активности,

клинико-anamнестический, лабораторный (биохимический, иммунологический), статистический методы и математическое моделирование.

Исследование включало следующие этапы (Рисунок 1):

I этап – ретроспективное описательное продольное исследование динамики и структуры ЭПРП и ПР, а также основных демографических показателей;

Ia – анализ динамики и структуры ЭПРП (число законченных беременностей, ЭПРП, ПР, показатели комплексного скрининга I триместра; количество родов, прерываний беременности, численность женщин фертильного возраста, рождаемость, смертность, естественный прирост, средний возраст матери при рождении первого ребенка);

Ib – среднесрочное прогнозирование (ЭПРП, ПР, численность женского населения репродуктивного возраста).

II этап – оценка факторов риска ЭПРП (НБ, мертворождение, ВБ) и ПР:

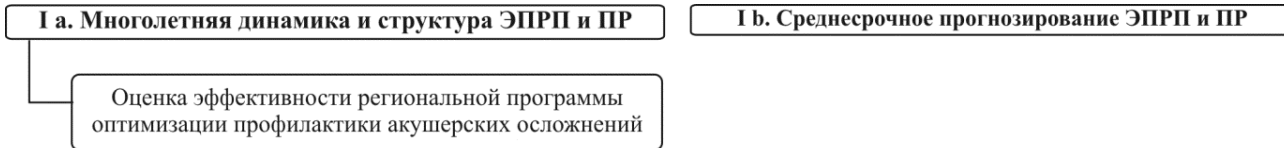
IIa – когортное, обсервационное, аналитическое, динамическое, ретроспективное исследование, смешанное по методологии. Оценка факторов риска НБ, ПР и мертворождения на основании клинико-anamнестических данных (10075 женщин, критерии включения: письменное информированное согласие, возраст ≥ 18 лет, срок беременности 11 недель – 13 недель 6 дней; критерии невключения: противопоказания к вынашиванию беременности, предраковые или онкологические заболевания, нарушения здоровья, которые могут помешать завершить исследование, языковой барьер, участие в любых клинических исследованиях в течение трех месяцев);

IIb – когортное, обсервационное, аналитическое, динамическое, ретроспективное исследование, смешанное по методологии. Оценка факторов риска ВБ (221 человек). Критерии включения: письменное информированное согласие, возраст ≥ 18 лет, подтвержденная ВБ); критерии невключения: предраковые или онкологические заболевания; нарушения здоровья, которые могут помешать завершить исследование; языковой барьер; участие в любых клинических исследованиях в течение трех месяцев);

IIc – ранжирование достоверно значимых факторов риска ЭПРП и ПР, разработка online-калькулятора с использованием метода обучения нейронных сетей;

IIд – описательное одномоментное исследование с целью изучения факторов риска ЭПРП и ПР у небеременных женщин (382 амбулаторные карты пациенток, обратившихся в ЖК по поводу гинекологических заболеваний (воспалительные заболевания влагалища, аномальных маточных кровотечений и др.), а также с целью подбора контрацепции; критерии включения: письменное информированное согласие, возраст женщины ≥ 18 лет; критерии невключения: беременность на момент исследования и в анамнезе; предраковые или онкологические заболевания; нарушения здоровья, которые могут помешать завершить исследование; отказ от участия в исследовании; языковой барьер; участие в любых клинических исследованиях в течение трех месяцев).

I этап. Анализ исходов беременности и прогнозирование эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов

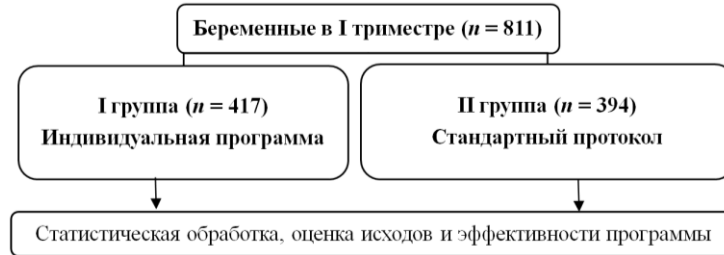


II этап. Оценка факторов риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов



Рисунок 1 – Дизайн исследования

**III этап. Оценка фактического питания и физической активности беременных в I триместре.
Программа ведения беременных и оценка ее эффективности**



IV этап. Прогнозирование эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов

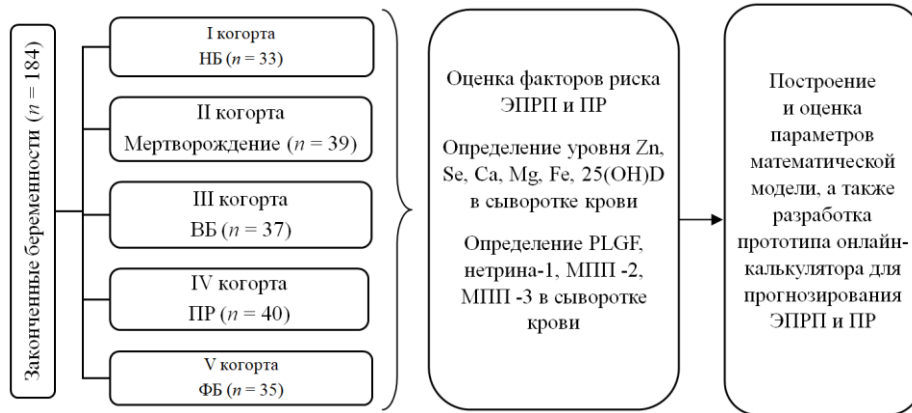


Рисунок 1 – Окончание

III этап – описательное, проспективное, динамическое исследование, смешанное по методологии. Разработана и проведена оценка эффективности индивидуальной программы ведения беременности, основанной на модификации образа жизни и коррекции нутриентных дефицитов (наблюдение двух групп беременных: I группа – 417 женщин (наблюдение с 8 недель – 10 недель 6 дней), дополнительно к базовому спектру обследования проведена оценка фактического питания и ФА, по результатам чего предложена индивидуальная программа ведения беременности; II группа – 394 женщины, проходивших рутинное наблюдение в условиях ЖК. Проведено сравнение исходов беременности, родов и состояния новорожденных. Критерии включения: письменное информированное согласие, возраст ≥ 18 лет, срок беременности 8 недель – 10 недель 6 дней. Критерии невключения: противопоказания к вынашиванию беременности; ограничительный тип питания (посты, вегетарианцы, безглютеновые диеты); прием препаратов железа по поводу железодефицитной анемии (ЖДА); многоплодная беременность; заболевания, сопровождающиеся печеночной недостаточностью; предраковые или онкологические заболевания; нарушения здоровья, которые могут помешать завершить исследование; языковой барьер; участие в любых клинических исследованиях в течение трех месяцев.

IV этап – одномоментное, аналитическое исследование, смешанное по методологии. Прогнозирование ЭПРП и ПР на основании клинико-анамнестических факторов, сывороточного уровня микроэлементов, витаминов и факторов ангиогенеза (обследовано 184 женщины после родов/прерывания беременности, в том числе I группа – 33 пациентки с НБ, II группа – 39 человек с мертворождением, III группа – 37 женщин с ВБ, IV – 40 женщин, беременность которых закончилась ПР; V группа – контрольная выборка, 35 случаев физиологической беременности (ФБ), окончившейся срочными родами. Критерии включения: письменное информированное согласие, возраст ≥ 18 лет. Критерии невключения: многоплодная беременность, инфекционно-воспалительные заболевания в острой стадии и обострение хронических заболеваний, предраковые или онкологические заболевания, любые нарушения здоровья, которые могут помешать завершить исследование, языковой барьер, участие в любых клинических исследованиях в течение трех месяцев (см. Рисунок 1).

Статистическая обработка результатов исследования пакета анализа программы Excel® 2016 MSO, программы StatTech v. 1.2.0 (© ООО «Статтех», Россия, 2020. Зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности, №2020615715, от 29.05.2020).

Для определения характера распределения данных использовали критерий Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении признака количественные данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки (m). При распределении признака, отличном от нормального, для представления непрерывных данных использовалась медиана

(Me) и интерквартильный размах с указанием нижнего и верхнего квартилей (Q_1-Q_3). Для описания качественных показателей использовали проценты. Апостериорный анализ проводили с помощью критерия Тьюки. Значимость факторов риска ЭПП оценивали с помощью расчета относительного риска (ОР). Для оценки статистической значимости показателя ОР оценивали значение границ 95%-ного доверительного интервала (95 % ДИ). Использовали методы математического моделирования: ИНС, логистическая регрессия, Байесовские сети доверия (БСД).

Положения, выносимые на защиту

1. Динамика показателей эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов демонстрирует тренд на увеличение. Результаты среднесрочного прогнозирования показывают эффективность реализуемой на территории Пермского края программы оптимизации диспансерного наблюдения беременных.

2. Комплексная оценка факторов риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов с применением онлайн-калькуляторов позволяет стратифицировать группы риска и своевременно провести профилактические мероприятия. Факторы риска преждевременных родов следует рассматривать как дополнительные факторы риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь.

3. Эмбриональные, плодовые репродуктивные потери и преждевременные роды ассоциированы с дисрегуляцией экспрессии факторов плацентарного ангиогенеза (PLGF, MMP-2, MMP-3, нетрин-1) и дефицитом микроэлементов и витаминов (Zn, Se, 25(OH)D, Mg, Ca, Fe). Микроэлементы и витамины оказывают влияние на экспрессию факторов плацентарного ангиогенеза.

4. Определение лидирующих клинико-anamnestических факторов риска, пороговых значений элементного статуса и факторов плацентарного ангиогенеза позволяет прогнозировать индивидуальный риск эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов, что служит основой для составления плана реабилитации и последующей пренатальной подготовки.

5. Индивидуальная программа ведения беременности, дополненная восполнением нутриентных дефицитов и дозированной физической активностью показала эффективность в отношении снижения акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов: снижение частоты невынашивания беременности в 2 раза, сверхранных преждевременных родов в 4 раза, удлинение периода лактации в 1,2 раза, снижение частоты перинатальной энцефалопатии в 1,2 раза, неонатальной гипербилирубинемии в 1,4 раза, железодефицитной анемии новорожденных в 1,5 раза.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на:

Научной сессии ПГМУ «Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале» (г. Пермь, 2015), XI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 2017), научно-практической конференции Российского общества акушеров-гинекологов «Актуальные вопросы перинатальной медицины и репродуктивного здоровья» г. Пермь, 2018), межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье женщины – здоровье будущего поколения» (г. Ижевск, 2019), XIV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 2020), V Общероссийском научно-практическом онлайн-семинаре «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения» (г. Новосибирск, 2020), XV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 2021), Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 10-летию образования СЗГМУ им. И.И. Мечникова «Профилактическая и клиническая медицина 2021» (г. Санкт-Петербург, 2021), III Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Отговские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2021), XVI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 2022), XXVIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно–поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы», посвященном 85-летию со дня рождения академика В.И. Кулакова (г. Москва, 2022), Межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье женщины – здоровье нации» (г. Пермь, 2022), 28-й Межрегиональной выставке-форуме «Медфарм-2022» (г. Пермь, 2022), XVII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 2023) межрегиональной конференции РОАГ «Женское здоровье» (г. Пермь, 2023), Межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье женщины – здоровье нации» (г. Пермь, 2023), Региональном собрании акушеров-гинекологов при поддержке РОАГ «Акушерство и гинекология: новые реалии – новые возможности» (г. Пермь, 2024).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании проблемной комиссии по акушерству и гинекологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 2 от 04.04.2025). Результаты работы внедрены в медицинские учреждения: женские консультации ГБУЗ ПК ГКП № 2, ГБУЗ ПК «ГКБ им. С. Н. Гринберга», ГБУЗ ПК «Краснокамская городская больница», акушерское физиологическое отделение № 2 ГБУЗ ПК «ГКБ им. М.А. Тверье», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 35 научных работ, в том числе 26 статей в журналах и изданиях, рекомендованных перечнем ВАК РФ при Минобрнауки РФ, 20 – в относящихся к категориям К1 и К2. Издано три учебных пособия, получено свидетельство Роспатента на регистрацию базы данных №2021621285 от 17.06.2021, два свидетельства о регистрации программ для ЭВМ («Программа для прогнозирования плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов». Садыкова Г. К., Файзрахманов Р. А., Олина А. А., Курушин Д. С. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2023665420, 17.07.2023. Заявка № 2023664133 от 04.07.2023; «Программа для автоматизированной поддержки принятия решений о риске плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов на основе регрессии и Байесовской сети доверия». Садыкова Г. К., Олина А. А. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2023665869, 20.07.2023. Заявка № 2023663642 от 29.06.2023).

Личное участие автора. Автором непосредственно запланированы и выполнены все этапы диссертационного исследования. Рабочая гипотеза разрабатывалась совместно с научным консультантом профессором, доктором медицинских наук Олиной А. А. Методология, концепция диссертационного исследования, его дизайн разработаны лично автором; им проведены обследование пациенток, статистическая обработка первичного материала, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление научной работы, освещение результатов диссертации в научных публикациях и докладах на конференциях.

Связь работы с научными программами. Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации № 121040500255-5. (выписка из протокола Ученого совета № 12 от 27.11.2019).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует п. 1 «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины», п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний», п. 9 «Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных», п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.4 «Акушерство и гинекология».

Структура и объём работы. Диссертация изложена на 281 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, шести глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы (362 источника: 100 отечественных и 262 иностранных авторов). Работа иллюстрирована 65 рисунками и 49 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты и их обсуждение. В работе использовали категорию ЭПРП, в которую включали случаи НБ, ВБ и мертворождения. Несмотря на то, что по абсолютным показателям наблюдали снижение случаев ЭПРП, в расчете на 1000 законченных беременностей отмечен рост: по Пермскому краю (ПК) базисный прирост составил 36,5 %, по Российской Федерации (РФ) – 15,2 %. Лидирующее место в структуре ЭПРП занимает НБ, и процентная доля продолжает увеличиваться: базисный прирост в ПК составил 10,4 %, в РФ – 5,9 % (Рисунок 2). Второе место – ВБ, процентная доля снижается: в ПК базисный темп убыли – 33,2 %, РФ – 25,7 %. Третье – мертворождение, в ПК базисный темп убыли составил 31,4 %, в РФ – 3,4 %.

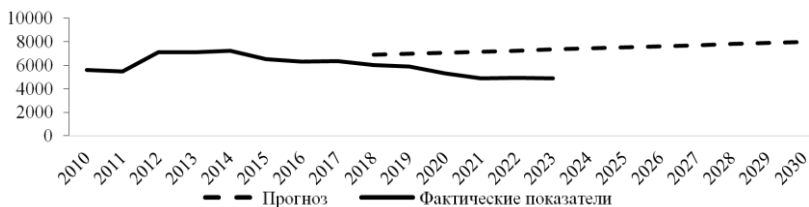


Рисунок 2 – Структура эмбриональных и плодовых репродуктивных потерь (%) по ПК (а) и РФ (б), 2010–2023 годы

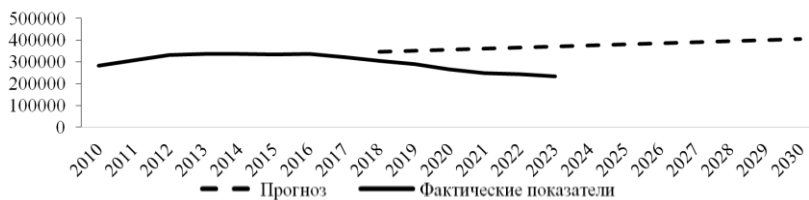
На основании полученных в 2017 году данных проведено среднесрочное прогнозирование ЭПРП и ПР (абсолютные цифры), после чего в 2023 году осуществлена оценка его реализации. Согласно полученной прогнозной модели, ожидали рост показателей ЭПРП (Рисунок 3), однако по фактическим абсолютным показателям определили тренд на снижение начиная с 2014–2015 годов. В это время началась активная работа по внедрению клинических рекомендаций, и тренд на снижение, вероятно, можно связать с этим фактом.

Еще одной актуальной проблемой акушерской практики остаются ПР. В г. Перми с 2013 года реализуется программа комплексного скрининга акушерских осложнений в I триместре, внедрение которой на территории РФ регламентировано только с 2020 года. Таким образом, за семь лет до введения нормативного документа в городе уже выстроена система формирования группы риска по НБ и ПР на основе клинико-анамнестических данных, оценки фактического питания и физической активности, цервикометрии с индивидуальными рекомендациями по коррекции. Эффективность сформированной региональной системы профилактики ПР за время выполнения диссертационного исследования четко прослеживается посредством анализа статистических данных. За анализируемый период отметили снижение ПР на 12,1 % по ПК, в то время

как по РФ наблюдали рост на 52,6 %. Крайне важно, что произошло снижение доли сверхранных ПР (Рисунок 4), базисный темп убыли составил 49,7 %, по РФ – 69,4 %.

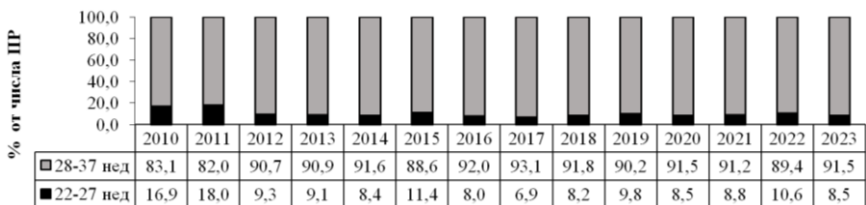


a

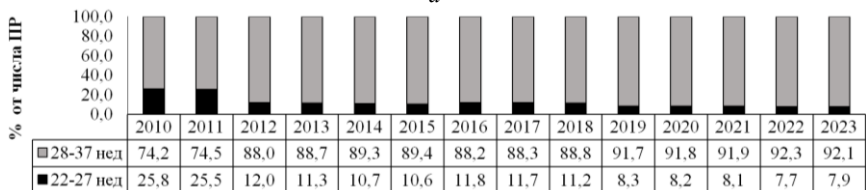


б

Рисунок 3 – Прогноз по эмбриональным и плодовым репродуктивным потерям (абс.) до 2030 года по ПК (*a*) и РФ (*б*) в сопоставлении с данными до 2023 года



a



б

Рисунок 4 – Структура ПР по гестационному сроку в ПК (*a*) и РФ (*б*), 2010–2023 годы

Согласно прогнозу по показателю ПР ожидали продолжение тренда на снижение (Рисунок 5), что подтверждается фактическими показателями, но темп убыли фактических показателей до настоящего времени остается более

выраженным и доказывает эффективность проводимых мер профилактики. Однако резерв для совершенствования остается, показатели по РФ демонстрируют волнообразное течение.

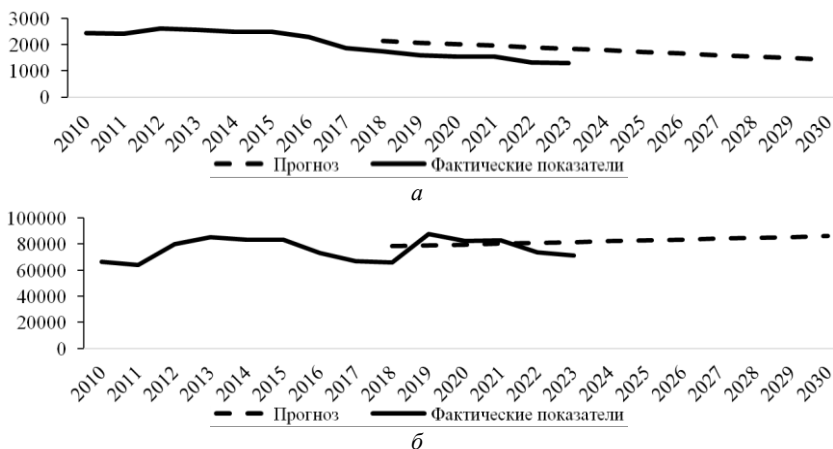


Рисунок 5 – Прогноз по преждевременным родам по ПК (а), РФ (б) до 2030 года в сопоставлении с данными до 2023 года (абс.)

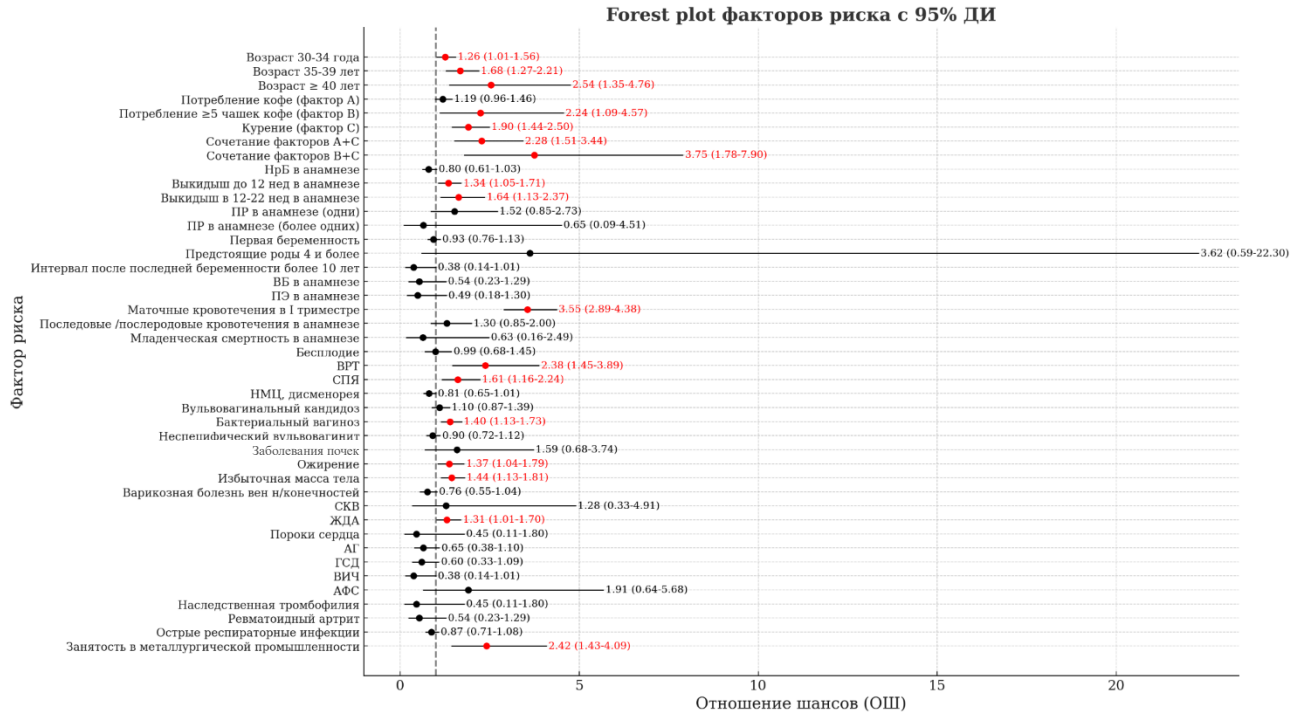
Целесообразно обсуждение ЭПРП с точки зрения нереализованного репродуктивного потенциала. В связи с этим провели прогнозирование рождаемости с учетом потерянных беременностей в результате ЭПРП. По показателю рождаемости прогнозировали увеличение ЭПРП. Однако базовый темп прироста с учетом ЭПРП оказался выше: по ПК базовый темп прироста рождаемости до 2030 года составит 19 %, с учетом ЭПРП – 22,1 %, по РФ – 25,1 и 27,5 % соответственно. Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал значимость изучения ЭПРП для демографического развития страны.

В данной работе факторы риска ЭПРП и ПР рассмотрены с точки зрения единого патогенетического процесса, который может быть реализован в виде ЭПРП и ПР. С этой целью проведено изучение и ранжирование факторов риска в дополнение к тем, которые уже имеют высокую степень доказательности и представлены в клинических рекомендациях. Акцент сделан на управляемых факторах как доступном инструменте для снижения ЭПРП и ПР. Дополнительными факторами риска НБ явились: маточные кровотечения в I триместре (OR = 3,554), синдром поликистозных яичников (СПЯ) (OR = 1,611), избыточная масса тела (OR = 1,369), возраст старше 30 лет (OR = 1,256); ВБ: занятость на предприятиях нефтехимической промышленности» (OR = 1,493); ПР: потребление кофе \geq 5 чашек в день (OR = 2,387), курение (OR = 1,516), выкидыши в анамнезе до

12 недель (ОР = 1,317) и в 12–22 недели (ОР = 2,76), занятость на предприятиях металлургического комплекса (ОР = 1,876), ЖДА (ОР = 1,721), возраст старше 30 лет (ОР = 1,29), ожирение (ОР = 1,443), ГСД (ОР = 1,389), занятость в нефтехимической промышленности (ОР = 1,340), избыточная масса тела (ОР = 1,236). Для мертворождения определены следующие факторы риска: возраст 40 лет и старше (ОР = 12,932), заболевания, вызванные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (ОР = 6,351), ГСД (ОР = 3,594), маточные кровотечения в I триместре (ОР = 3,379), ЖДА (ОР = 2,807). Ранжирование проанализированных факторов с учетом ОР представлено на графике лесовидной диаграммы (Рисунок 6).

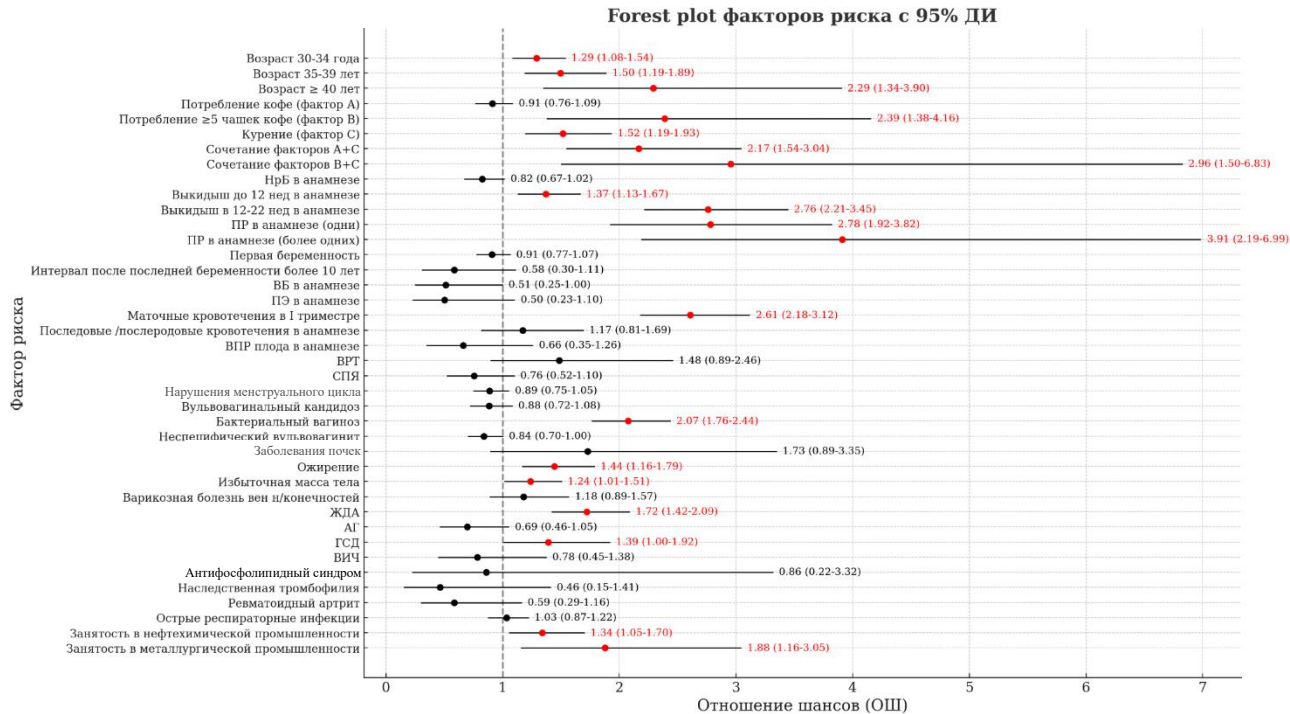
С целью возможности инкорпорирования полученных результатов в клиническую практику путем выделения группы риска ЭПРП (НБ, мертворождения) и ПР на основании ИНС разработан онлайн-калькулятор (<http://80.78.242.69>). Совпадение предсказанного исхода с фактическим для ПР составляет 77 %, для НБ – 80 %, для мертворождения – 63 %. Коэффициент эффективности используемой математической модели, определяемый по вероятности успешного детектирования, составил 0,8.

Не вызывает сомнений, что наиболее эффективны меры по нивелированию управляемых факторов риска, реализуемые при ПП. В связи с этим дополнительно изучена когорта небеременных женщин (382 человека). Наиболее часто (более, чем у 30 % респондентов) встречались следующие: потребление кофе (158/87,7%), курение (65/36,1 %), ЖДА (68/37,8 %), избыточная масса тела (71/39,4 %), ожирение (65/36,1 %). Анализ соответствия выявленных факторов факторам риска изучаемых ЭПРП и ПР показал, что у 280/73,3 % женщин определены факторы риска, из них один – у 128/45,7 %, два – у 96/34,2 %, более двух – у 56/20,1 %. Факторы риска НБ выявлены у 139/36,4 % пациенток, среди них: возраст старше 35 лет, курение, избыточное потребление кофеина, бактериальный вагиноз, ожирение, ЖДА, СПЯ, сахарный диабет (СД), занятость в нефтехимической и металлургической промышленности. Факторы риска ВБ выявлены у 102/26,7 % женщин, в том числе: возраст старше 35 лет и курение. Факторы риска ПР верифицированы почти у половины респондентов (158/41,4 %), а именно возраст и курение. Учитывая отсутствие отечественных клинических рекомендаций по мертворождению, за основу взяли данные по достоверно значимым факторам риска. Они зарегистрированы у 61/15,9 % пациентки: ЖДА и ВИЧ. Таким образом, представленные данные демонстрируют превалирующее число управляемых факторов риска, которые при отсутствии своевременной коррекции будут способствовать реализации ЭПРП и ПР. Полученные результаты позволяют рекомендовать включить консультирование женщин фертильного возраста по необходимости нивелирования факторов риска ЭПРП и ПР в программу репродуктивной диспансеризации.



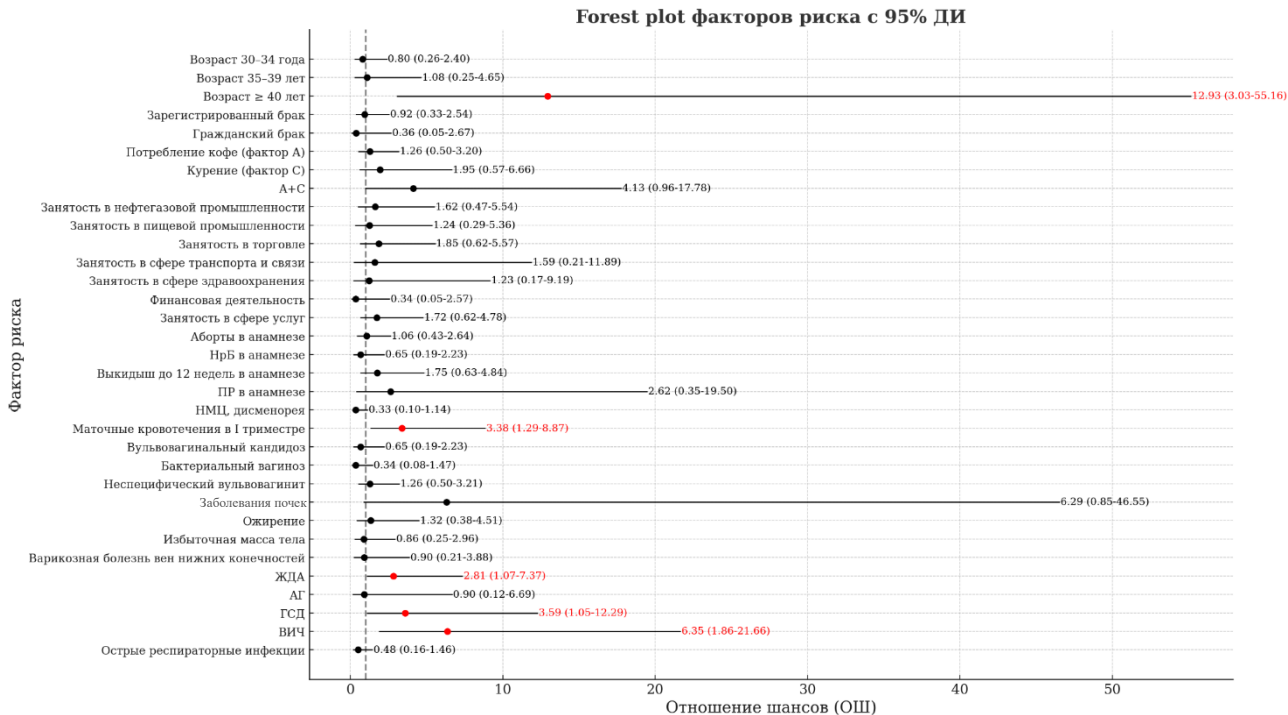
а

Рисунок 6 – Значение различных факторов риска в реализации: а – невынашивания беременности



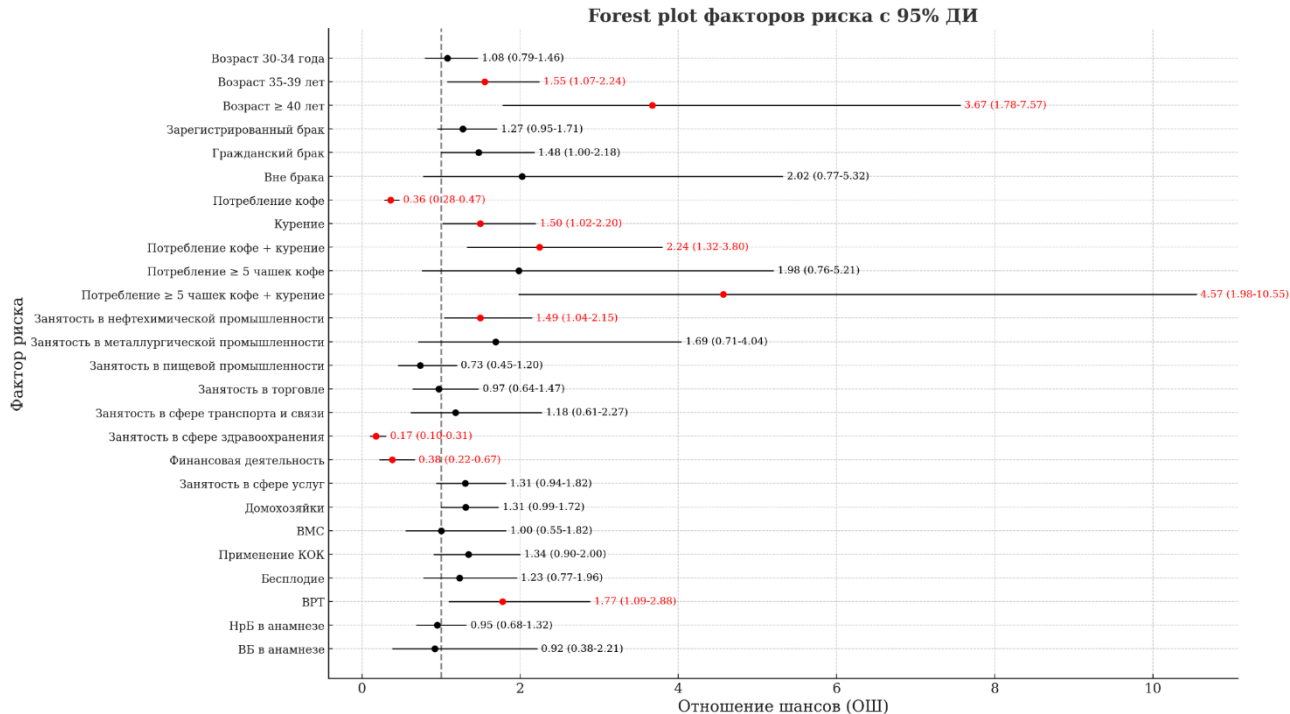
б

Рисунок 6 – Продолжение: б – преждевременных родов



в

Рисунок 6 – Продолжение: в – мертворождения



2

Рисунок 6 – Окончание: ρ – внематочной беременности

Разработана и апробирована индивидуальная программа ведения беременности. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, паритету, соматическому статусу и ЭГЗ, а также по приему витаминно-минеральных комплексов (ВМК) на момент начала наблюдения: в I группе – 144/43,4 % человек, во II – 127/32,2 %. При определении показаний, все женщины получали необходимую патогенетическую терапию согласно действующим клиническим рекомендациям. Энергетическую ценность питания и прием макронутриентов пациенток I группы дифференцировали в зависимости от уровня ФА (Таблица 1). В группу I (1) включали пациенток с очень низким и низким уровнем ФА 259/61,1 %, в группу I (2) – средним (111/26,6 %), в группу I (3) – с высоким уровнем ФА (47/12,3 %). Согласно полученным данным, низкий уровень ФА ассоциировался с наибольшим количеством женщин с дефицитом потребления белка (114/44 % человек), жиров (31/11,9 % человек), но с профицитом потребления углеводов (174/67,2 % человек), что демонстрирует низкое качество макронутриентного состава фактического питания и усугубляет недостаток ФА. Исследование демонстрирует широкое распространение субоптимального потребления витаминов и микронутриентов с продуктами питания (Таблица 2). Особого внимания заслуживает содержание важных для репродуктивного здоровья и благополучного течения беременности элементов, таких как Mg, Se, Fe, Ca, Zn, витамин D₃, ввиду того, что медианы их потребления с продуктами питания ниже рекомендуемого уровня: Mg ($Me = 231,1$ мг/сут при норме потребления 420 мг/сут), Se ($Me = 24,7$ мкг/сут при норме – 55 мкг/сут), Fe ($Me = 12,4$ мг/сут при норме – 18 мг/сут), Ca ($Me = 496$ мг/сут при норме – 1000 мг/сут), Zn ($Me = 5,85$ мг/сут при норме – 12 мг/сут), витамин D₃ ($Me = 2,7$ мкг/сут при норме – 15 мкг/сут). Таким образом, обосновано назначение ВМК, содержащих профилактические дозы витаминов и микро-, макроэлементов, всем беременным, учитывая индивидуальные особенности фактического питания.

Из других акушерских осложнений верифицировано достоверно меньшее количество случаев преэклампсии (ПЭ) ($\chi^2 = 4,001$; $p = 0,046$) в I группе, при этом по гестационной артериальной гипертензии (АГ) различий не выявлено ($\chi^2 = 0,941$; $p = 0,332$). Отметим, что в I группе к сроку 24–26 недель не определено ни одного случая ПЭ и гестационной АГ, манифестацию наблюдали только в третьем триместре, тогда как во II группе в 8/36 % случаях (из 22 человек с гипертензивными состояниями) первые эпизоды повышения артериального давления (АД) зафиксированы в сроке 24–26 недель. Различия определены по задержке развития плода (ЗРП) ($\chi^2 = 4,501$; $p = 0,034$), при этом у пациенток II группы превалировал «ранний» фенотип ЗРП. Разница определена по частоте внутриспеченочного холестаза ($\chi^2 = 6,039$; $p = 0,014$), гестационный сахарный диабет (ГСД) ($\chi^2 = 4,035$; $p = 0,045$). Интересные данные получены по количеству оперативных вмешательств в родах.

Таблица 1 – Энергетическая ценность и макронутриентный состав фактического питания беременных в I триместре (группа I, n = 417)

| Параметр | | Норма | Me | Q ₁ | Q ₃ | M ± m | Дефицит, абс. | Дефицит, % | Норма, абс. | Норма, % | Профицит, абс. | Профицит, % | |
|------------------------------|------------------------------|---------|------------------|------------------|----------------|---------|---------------|----------------|-------------|----------|----------------|-------------|------|
| I (1) группа (n = 259) | Энергия | ккал | 1800–1900 | 1896,9 | 1809,6 | 1973,5 | 1906,2 ± 9,08 | 60 | 23,2 | 71 | 27,4 | 128 | 49,4 |
| | Белки | ккал | 252–268 | 171,2 | 135,2 | 213,2 | 177,7 ± 3,74 | 114 | 44 | 132 | 50,9 | 13 | 5,1 |
| | | г | 63–67 | 42,8 | 33,8 | 53,3 | 44,4 ± 0,94 | 114 | 44 | 132 | 50,9 | 13 | 5,1 |
| | Углеводы | ккал | 1008–1064 | 1106,8 | 1035,6 | 1179,2 | 1114,9 ± 7,14 | 42 | 16,2 | 43 | 16,6 | 174 | 67,2 |
| | | г | 252–266 | 276,7 | 258,9 | 294,8 | 278,7 ± 1,78 | 42 | 16,2 | 43 | 16,6 | 174 | 67,2 |
| | Пищевые волокна | ккал | 40–50 | 19,6 | 14,2 | 23,8 | 21,4 ± 1,5 | 187 | 72,2 | 57 | 22 | 15 | 5,8 |
| | | г | 20–25 | 9,8 | 7,1 | 11,9 | 10,1 ± 0,7 | 187 | 72,2 | 57 | 22 | 15 | 5,8 |
| | Жиры | ккал | 540–567 | 606,6 | 562,5 | 660,6 | 613,7 ± 4,04 | 31 | 11,9 | 42 | 16,2 | 186 | 71,9 |
| | | г | 60–63 | 67,4 | 62,5 | 73,4 | 68,2 ± 0,94 | 31 | 11,9 | 42 | 16,2 | 186 | 71,9 |
| | I (2) группа (n = 111) | Энергия | ккал | 2100–2200 | 2152,6 | 2095,57 | 2211,1 | 2148,2 ± 10,33 | 34 | 30,6 | 41 | 36,9 | 36 |
| Белки | | ккал | 272–288 | 256 | 234,4 | 267 | 242,4 ± 4,07 | 94 | 84,7 | 13 | 11,7 | 4 | 3,6 |
| | | г | 68–72 | 64 | 58,6 | 66,75 | 60,6 ± 1,02 | 94 | 84,7 | 13 | 11,7 | 4 | 3,6 |
| Углеводы | | ккал | 1196–1256 | 1224,8 | 1162,6 | 1219,4 | 1219 ± 8,35 | 22 | 19,8 | 21 | 18,9 | 68 | 61,3 |
| | | г | 299–314 | 306,2 | 290,7 | 318,5 | 304,9 ± 2,09 | 22 | 19,8 | 21 | 18,9 | 68 | 61,3 |
| Пищевые волокна | | ккал | 40–50 | 24,4 | 21,6 | 29 | 27,4 ± 3,7 | 78 | 70 | 26 | 23,4 | 7 | 6,6 |
| | | г | 20–25 | 12,2 | 10,8 | 14,5 | 13,7 ± 2,9 | 78 | 70 | 26 | 23,4 | 7 | 6,6 |
| Жиры | | ккал | 630–657 | 692,1 | 661,5 | 713,3 | 686,2 ± 5,06 | 18 | 16,2 | 2 | 1,8 | 91 | 82 |
| | | г | 70–73 | 76,9 | 73,5 | 79,3 | 76,2 ± 0,56 | 18 | 16,2 | 2 | 1,8 | 91 | 82 |
| I (3) группа (n = 47) | | Энергия | ккал | 2500–2600 | 2426,2 | 2269,7 | 2541,5 | 2383,7 ± 26,34 | 17 | 36,2 | 9 | 19,1 | 21 |
| | Белки | ккал | 312–324 | 299,6 | 278,9 | 307,6 | 284,1 ± 5,71 | 38 | 80,9 | 9 | 19,1 | 0 | 0 |
| | | г | 78–81 | 74,9 | 69,7 | 76,9 | 71,1 ± 1,43 | 38 | 80,9 | 9 | 19,1 | 0 | 0 |
| | Углеводы | ккал | 1436–1496 | 1391,4 | 1196,2 | 1453,3 | 1333,1 ± 23,8 | 13 | 27,7 | 8 | 17 | 26 | 55,3 |
| | | г | 359–374 | 347,9 | 299,1 | 363,3 | 333,3 ± 5,96 | 13 | 27,7 | 8 | 17 | 26 | 55,3 |
| | Пищевые волокна | ккал | 40–50 | 28,6 | 25,8 | 30,8 | 30,1 ± 3,9 | 31 | 66 | 15 | 31,9 | 1 | 2,1 |
| | | г | 20–25 | 14,3 | 12,9 | 15,4 | 15,6 ± 3,5 | 31 | 66 | 15 | 31,9 | 1 | 2,1 |
| | Жиры | ккал | 747–783 | 782,1 | 740 | 805,7 | 771,7 ± 11,8 | 15 | 31,9 | 7 | 14,9 | 25 | 53,2 |
| | | г | 83–87 | 86,9 | 82,2 | 89,5 | 85,2 ± 11,3 | 15 | 31,9 | 7 | 14,9 | 25 | 53,2 |

Таблица 2 – Микронутриентный состав фактического питания беременных в I триместре (группа I, $n = 417$)

| Параметр | Нормальный показатель | <i>Me</i> | <i>Q₁</i> | <i>Q₃</i> | <i>M ± m</i> | Дефицит, абс. | Дефицит, % | Норма, абс. | Норма, % | Профицит, абс. | Профицит, % |
|-------------------------------|-----------------------|-----------|----------------------|----------------------|----------------|---------------|------------|-------------|----------|----------------|-------------|
| Витамин А (мкг) | 800 | 160 | 136 | 378 | 272,9 ± 10,3 | 392 | 94 | 25 | 6 | 0 | – |
| Витамин В ₁ (мг) | 1,5 | 0,72 | 0,53 | 0,89 | 0,74 ± 0,02 | 402 | 96,4 | 13 | 3,1 | 2 | 0,5 |
| Витамин В ₂ (мг) | 1,8 | 0,87 | 0,65 | 1,24 | 0,98 ± 0,02 | 392 | 93,9 | 18 | 4,3 | 7 | 1,8 |
| Витамин В ₃ (мг) | 20 | 16,8 | 13 | 21,3 | 18,12 ± 0,37 | 259 | 65,9 | 142 | 34,1 | 16 | 3,8 |
| Витамин В ₆ (мг) | 2 | 1,19 | 0,98 | 1,55 | 1,25 ± 0,02 | 358 | 85,9 | 59 | 14,1 | 9 | 2,2 |
| Витамин В ₁₂ (мкг) | 3 | 1,95 | 1,5 | 2,25 | 1,87 ± 0,03 | 264 | 63,3 | 142 | 34,1 | 11 | 2,6 |
| Витамин С (мг) | 110 | 87,8 | 27 | 66,5 | 52,9 ± 1,74 | 202 | 48,4 | 207 | 49,7 | 8 | 1,9 |
| Витамин D ₃ (мкг) | 15 | 2,7 | 0,92 | 2,56 | 2,15 ± 0,1 | 325 | 77,9 | 92 | 22,1 | 0 | – |
| Витамин Е (мг) | 15 | 6,44 | 4,91 | 9,59 | 7,75 ± 0,22 | 379 | 90,9 | 38 | 9,1 | 0 | – |
| Са (мг) | 1000 | 496 | 367,8 | 691,1 | 538,9 ± 10,63 | 399 | 95,7 | 18 | 4,3 | 0 | – |
| Fe (мг) | 18 | 12,4 | 9,85 | 14,3 | 12,4 ± 0,97 | 353 | 84,7 | 56 | 13,4 | 8 | 1,9 |
| Калий (мг) | 2500 | 1661,1 | 1224,4 | 2087,3 | 1728,3 ± 24,49 | 380 | 91,1 | 28 | 6,7 | 9 | 2,2 |
| Mg (мг) | 420 | 231,1 | 170,1 | 284,1 | 237,7 ± 4,22 | 404 | 96,9 | 13 | 3,1 | 0 | – |
| Натрий (мг) | 1300 | 1717,2 | 1422,7 | 2126,6 | 1751,5 ± 24,49 | 69 | 16,5 | 327 | 78,5 | 21 | 5 |
| Фосфор (мг) | 700 | 816,9 | 677,8 | 1106,6 | 882 ± 13,89 | 125 | 30,0 | 280 | 67,1 | 12 | 2,9 |
| Zn (мг) | 12 | 5,85 | 4,09 | 7,9 | 6,3 ± 0,14 | 400 | 95,9 | 17 | 4,1 | 0 | – |
| Se (мкг) | 55 | 24,7 | 17,2 | 36,2 | 29,1 ± 0,84 | 373 | 89,4 | 44 | 10,6 | 0 | – |

Таблица 3 – Индивидуальная программа ведения беременности

| Исследование | Расшифровка | Количество назначений, абс./% |
|---|--|-------------------------------|
| 1. Первичный прием (врач акушер-гинеколог) | | |
| Оценка демографических, поведенческих, клинико-анамнестических факторов и факторов, относящихся к окружающей среде | Расчет риска ЭПРП и ПР с помощью онлайн-калькулятора, ранжирование беременных на группы низкого/высокого риска | 417/100 |
| 2. Оценка фактического питания и физической активности | | |
| Дневник питания | Заполняется в течении семи дней. Определение количества макро- и микронутриентов, поступающих с питанием с помощью программы «My body» | 417/100 |
| Оценка физической активности | Проводится анкетирование по рутинной физической активности с помощью опросника IPAQ | 417/100 |
| 1. Биохимическое исследование крови | | |
| ОАК, б/х крови (общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий билирубин, ферритин) | При первой явке, в 30 недель | 417/100 |
| 2. Консультации специалистов | | |
| Консультация акушера-гинеколога, терапевта, эндокринолога | Первая явка. Информирование об управляемых факторах риска, рекомендации по их устранению, модификации образа жизни, коррекции питания, физической активности. Индивидуальный подбор нутриентов в зависимости от выявленных дефицитов потребления. Рекомендации по наблюдению в соответствии с клиническими рекомендациями в зависимости от выявленных факторов риска | 417/100 |
| Консультация акушера-гинеколога, терапевта, эндокринолога | 16–18 недель; 24–26 недель; 32–34 недели. Оценка эффективности и коррекция программы | 417/100 |
| 3. Дотация витаминов и микронутриентов по результатам фактического питания | | |
| Все беременные | Многокомпонентный ВМК 1 таблетка и 1 капсула 1 раз в день всю беременность | 406/97,4 |
| Все беременные | ВМК без витамина В ₁₂ 1 капсула в день всю беременность | 11/2,6 |
| Все беременные | Рекомендации по питанию | 417/100 |
| Высокий риск фолатзависимых аномалий развития плода | Биологически активная добавка, содержащая фолиевую кислоту 4000 мкг/сут до 12 недель (дополнительно к ВМК) | 15/4,3 |
| Умеренный риск фолатзависимых аномалий развития плода | Биологически активная добавка, содержащую фолиевую кислоту 600 мкг/сут до 12 недель (дополнительно к ВМК) | 54/12,9 |
| Дефицит Са | Биологически активная добавка, содержащая Са (500 мг), прием по 1 таблетке 2 р/день ¹ | 399/95,7 |
| Дефицит Zn | Биологически активная добавка, содержащая цинк (23 мг), прием по 1 капсуле через день ¹ | 400/95,9 |
| Дефицит Mg | Биологически активная добавка, содержащая Mg (200 мг), прием по 1 капсуле 2 р/день ¹ | 404/96,9 |
| Дефицит витамина D ₃ | Лекарственное средство, содержащее витамин D ₃ (1000 МЕ), прием по 1 капсуле в день ¹ | 325/77,9 |
| Дефицит Fe | Консультация терапевта для дообследования с целью уточнения диагноза латентный дефицит железа/ ЖДА | 417/100 |
| | Лекарственное средство, содержащее Fe ²⁺ , Fe ³⁺ | 218/52,3 |
| Дефицит белков | Всего | 178/42,7 % |
| | Специализированный продукт для лечебного питания, содержащий белок сыворотки молока, прием по 2 мерные ложки 2-3 раза в день ¹ | 178/42,7 % |
| Пищевые волокна | Биологически активная добавка, содержащая пищевые волокна 500 мг, прием по 2 капсулы в день | 296/70,9 % |

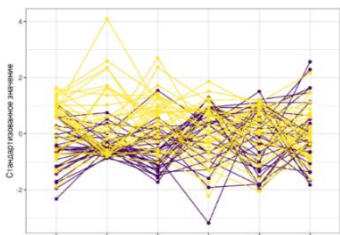
Число случаев абдоминального родоразрешения достоверно не различалось, при этом кесарево сечение в экстренном порядке достоверно реже проводилось в I группе ($\chi^2 = 4,158$; $p = 0,042$), среди показаний превалировал «дистресс плода», что нередко ассоциируется с декомпенсированной плацентарной дисфункцией. Учитывая данные литературы о влиянии некоторых элементов на синтез факторов плацентарного ангиогенеза, изучены эти механизмы. Выбраны Zn, Se, Fe, 25(OH)D, Mg, Ca, которые по результатам оценки фактического питания входят в категорию часто встречаемых (более чем у 50 % респондентов). Стандартизованные значения Zn и 25(OH)D в сыворотке крови ниже ($p < 0,01$) соответствующих значений при ФБ во всех группах (НБ, мертворождение, ПР и ВБ); получены достоверно значимые различия (снижение): по Se при НБ, ПР и мертворождении ($p < 0,01$); по Fe – только в случаях мертворождения ($p < 0,01$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Апостериорный анализ (тест Anova) лабораторных показателей макро-, микроэлементов и витаминов

| Элемент, норма | | Группа | | | | |
|-------------------------------|---------------------|--|-------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| | | I – НБ (n = 33) | II – мертворожден ие (n = 39) | III – ВБ (n = 37) | IV – ПР (n = 40) | V – ФБ (n = 35) |
| Zn (10,4–16,4 мкмоль/л) | Me (Q_1-Q_3) | 10,39 (7,9–14,18) | 10,31 (8,6–12,3) | 8,95 (7,95–11,1) | 10,80 (9,40–12,3) | 13,70 (10,55–14,2) |
| | P | < 0,001*, $p_{II-I} = 0,035^*$, $p_{II-V} = 0,018$, $p_{III-II} < 0,001^*$, $p_{V-II} = 0,016$ | | | | |
| Se (23,0–190,0 мкг/л) | Me (Q_1-Q_3) | 41,68 (29,17–224,25) | 29,7 (24,3–41,6) | 28,50 (21,8–43,65) | 65,4 (25,4–98,7) | 54,2 (22,75–105,6) |
| | P | < 0,001*, $p_{II-I} = 0,008^*$, $p_{III-I} = 0,018^*$, $p_{III-II} < 0,002^*$, $p_{IV-III} = 0,023^*$ | | | | |
| 25(OH)D (30–100 нг/мл) | Me (Q_1-Q_3) | 11,23 (8,92–22,28) | 12,6 (8,6–16,9) | 13,7 (9,2–16,05) | 17,60 (12,7–22,1) | 23,5 (17,05–26,8) |
| | P | < 0,001*, $p_{II-I} < 0,001^*$, $p_{IV-II} = 0,018^*$, $p_{III-II} < 0,019^*$, $p_{IV-III} = 0,043^*$, $p_{V-II} < 0,001^*$ | | | | |
| Ca (2,2–2,65 нг/мл) | Me (Q_1-Q_3) | 2,35 (1,9–17,5) | 2,3 (2,00–2,50) | 2,2 (2,0–2,38) | 2,34 (2,015–2,40) | 2,021 (2,02–2,44) |
| | P | 0,378 | | | | |
| Mg (0,77–1,33 ммоль/л) | Me (Q_1-Q_3) | 0,92 (0,56–57,75) | 0,78 (0,58–0,95) | 0,85 (0,73–0,98) | 0,95 (0,79–1,01) | 0,88 (0,71–0,97) |
| | P | 0,46 | | | | |
| Fe (9,0–30,4 мкмоль/л) | Me (Q_1-Q_3) | 16,05 (12,73–98,75) | 14,2 (11,2–17,1) | 10,3 (7,8–12,65) | 12,1 (9,8–16,7) | 14,2 (10,6–17,2) |
| | P | < 0,001*, $p_{III-I} < 0,001^*$, $p_{IV-I} = 0,028^*$, $p_{III-II} < 0,022^*$, $p_{IV-III} = 0,043^*$, $p_{V-I} = 0,006$ | | | | |

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

Выполнено сравнение стандартизованных значений сывороточного уровня изучаемых элементов отдельно по каждой группе ЭПРП, ПР в сравнении с ФБ с помощью диаграмм параллельных координат. В группе НБ достоверные различия установлены по уровню Zn, Se, 25(OH)D (Рисунок 7, а), в группе мертворождения – Zn, Se, 25(OH)D, Fe (Рисунок 7, б), в группе ВБ – Zn и 25(OH)D (Рисунок 7, в), в группе ПР – Zn, Se, 25(OH)D (Рисунок 7, з).

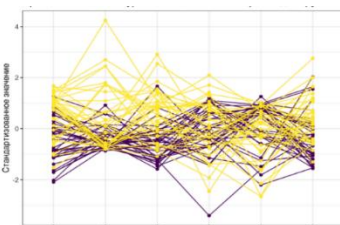


— Невынашивание беременности, — Физиологическая беременность

| Элемент | Стандартизованное значение фактора | <i>p</i> |
|---------------|------------------------------------|----------|
| Zn, мкмоль/л | 3,70; 66,0 <i>df</i> * | < 0,01* |
| Se, мкг/л | 3,41; 41,7 <i>df</i> * | < 0,01* |
| 25(OH)D, нг/л | 5,84; 64,9 <i>df</i> * | < 0,01* |
| Ca, нг/мл | 0,17; 64,7 <i>df</i> | 0,87 |
| Mg, ммоль/л | 1,20; 64,0 <i>df</i> | 0,24 |
| Fe, мкмоль/л | 0,04; 59,3 <i>df</i> | 0,96 |

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

a

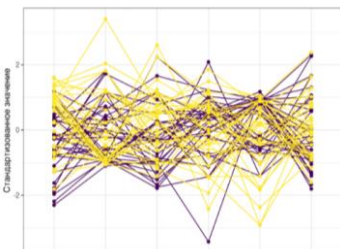


— Мертворождение — Физиологическая беременность

| Элемент | Стандартизованное значение фактора | <i>p</i> |
|---------------|------------------------------------|----------|
| Zn, мкмоль/л | 5,30; 71,0 <i>df</i> * | < 0,01* |
| Se, мкг/л | 3,47; 40,6 <i>df</i> * | < 0,01* |
| 25(OH)D, нг/л | 5,99; 60,2 <i>df</i> * | < 0,01* |
| Ca, нг/мл | 0,37; 68,2 <i>df</i> | 0,71 |
| Mg, ммоль/л | -1,5; 67,8 <i>df</i> | 0,15 |
| Fe, мкмоль/л | 3,85; 70,9 <i>df</i> * | < 0,01* |

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

б

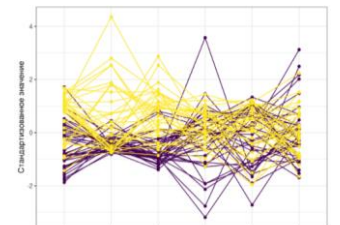


— Выматочная беременность — Физиологическая беременность

| Элемент | Стандартизованное значение фактора | <i>p</i> |
|---------------|------------------------------------|----------|
| Zn, мкмоль/л | 3,72; 69,9 <i>df</i> * | < 0,01* |
| Se, мкг/л | 0,09; 64,5 <i>df</i> | 0,93 |
| 25(OH)D, нг/л | 2,50; 69,8 <i>df</i> * | 0,02* |
| Ca, нг/мл | -0,62; 69,7 <i>df</i> | 0,54 |
| Mg, ммоль/л | -2,11; 59,8 <i>df</i> | 0,062 |
| Fe, мкмоль/л | 0,83; 68,9 <i>df</i> | 0,41 |

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

в



— Преждевременные роды — Физиологическая беременность

| Элемент | Стандартизованное значение фактора | <i>p</i> |
|---------------|------------------------------------|----------|
| Zn, мкмоль/л | 5,78; 71,9 <i>df</i> * | < 0,01* |
| Se, мкг/л | 4,06; 36,5 <i>df</i> * | < 0,01* |
| 25(OH)D, нг/л | 7,88; 55,3 <i>df</i> * | < 0,01* |
| Ca, нг/мл | 1,81; 60,9 <i>df</i> | 0,08 |
| Mg, ммоль/л | 1,56; 73,0 <i>df</i> | 0,12 |
| Fe, мкмоль/л | 0,14; 72,4 <i>df</i> | 0,89 |

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

г

Рисунок 7 – Диаграммы параллельных координат лабораторных показателей макро-, микроэлементов и витаминов для групп НБ (*a*), мертворождения (*б*), ВБ (*в*) и ПР (*г*)

Анализ показал, что в группах ПР и НБ стандартизованные значения Zn, Se, 25(OH)D статистически значимо ($p < 0,01$) отличаются от соответствующих значений при ФБ; при мертворождении различия с группой ФБ определены в отношении Zn, Se, 25(OH)D, Fe ($p < 0,01$); в группе ВБ

достоверно значимые различия с ФБ получены по уровню Zn ($p < 0,01$), 25(OH)D ($p = 0,02$). В настоящее время активно ведутся исследования, посвященные изучению особенностей метаболизма факторов ангиогенеза в процессе морфогенеза плаценты, как при ФБ, так и при различных гестационных осложнениях (Dakouane-Giudicelli M. et al., 2014; Nissi R. et al., 2021; Albonici L. et al., 2020; Huang Z. et al., 2021; Witwicki J. et al., 2021).

Проведен анализ содержания факторов ангиогенеза в сыворотке крови, а именно: ММП-2, ММП-3, нетрин-1 и PLGF. Определены общие механизмы формирования ЭПРП и ПР: снижение стандартизированных значений PLGF – связано с ПР ($p = 0,044$) и НБ ($p < 0,001$); повышение уровня ММП-2 – с ПР ($p < 0,001$), мертворождением ($p < 0,001$), НБ ($p < 0,001$); снижение нетрина-1 и ММП-3 – с ВБ ($p < 0,001$) (Таблица 5).

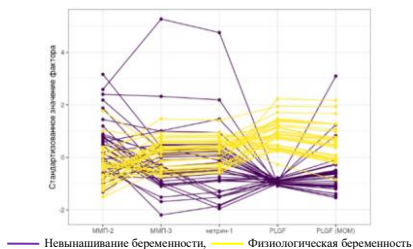
Таблица 5 – Апостериорный анализ (тест Апова) сывороточных показателей факторов ангиогенеза в когортах ЭПРП, ПР и ФБ

| Фактор ангиогенеза, норма | | Группа | | | | |
|---------------------------|--------------------------------------|--|------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------|
| | | I – НБ (n = 33) | II – мертворождение (n = 39) | III – ВБ (n = 37) | IV – ПР (n = 40) | V – ФБ (n = 35) |
| ММП-2 (нг/мл) | Me (Q ₁ -Q ₃) | 17,16 (11,3-979,8) | 14,05 (11,92-18,7) | 17,1 (15,21-18,62) | 9,16 (8,50-10,6) | 11,01 (9,82-11,84) |
| | p | < 0,001*, p _{IV-I} < 0,001*, p _{I-V} < 0,001*, p _{IV-II} < 0,001*, p _{V-II} < 0,001*, p _{IV-III} < 0,001*, p _{II-III} < 0,001* | | | | |
| ММП-3 (нг/мл) | Me (Q ₁ -Q ₃) | 266,05 (163-884) | 198,6 (121,8-645,9) | 217,1 (162,6-282,9) | 121,8 (99,2-136,9) | 233,3 (177,9-256,55) |
| | p | < 0,001*, p _{IV-I} < 0,001*, p _{IV-II} < 0,001*, p _{IV-III} < 0,001* | | | | |
| Нетрин-1 (пг/мл) | Me (Q ₁ -Q ₃) | 295,25 (156,3-884) | 198,6 (121,8-645,9) | 217,1 (162,6-282,9) | 121,8 (99,2-136,9) | 233,40 (178-256,7) |
| | p | < 0,001*, p _{IV-I} < 0,001*, p _{IV-II} < 0,001*, p _{IV-III} < 0,001* | | | | |
| PLGF (МоМ) | Me (Q ₁ -Q ₃) | 0,46 (0,16-8) | 0,71 (0,64-0,9) | - | 0,41 (0,29-1,06) | 0,88 (0,66-1,06) |
| | p | < 0,001*, p _{V-I} = 0,013*, p _{III-II} < 0,001*, p _{V-II} < 0,001* | | | | |

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

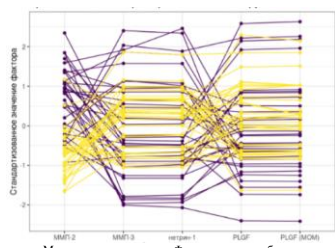
Анализ стандартизированных значений факторов ангиогенеза проведен для когорт ЭПРП и ПР в сравнении с когортой ФБ. Каждая ломаная линия на графиках соединяет значения факторов ангиогенеза для отдельной пациентки. В группе НБ различия с ФБ получены в отношении ММП-2, ММП-3, PLGF (Рисунок 8, а). Мертворождения отличались от ФБ только в отношении ММП-2 (Рисунок 8, б). Сравнение пары ВБ – ФБ показало отличия по ММП-2, ММП-3, нетрину-1 (Рисунок 8, в). В паре ПР – ФБ различались показатели ММП-2 и PLGF (Рисунок 8, г).

В результате проведенного исследования впервые показаны различия в синтезе факторов ангиогенеза при маточной и эктопической беременностях, за счет чего нарушается процесс нормальной имплантации плодного яйца.



| Фактор ангиогенеза | Стандартизованное значение фактора | <i>p</i> |
|--------------------|------------------------------------|----------|
| ММП-2 | -4,1; 50,7 <i>df</i> * | < 0,01* |
| ММП-3 | 3,65; 52,8 <i>df</i> * | < 0,01* |
| Нетрин-1 | 4,10; 45,4 <i>df</i> | 0,367 |
| PLGF | 18,6; 34,6 <i>df</i> * | < 0,01* |
| PLGF (МоМ) | 5,67; 53,6 <i>df</i> * | < 0,01* |

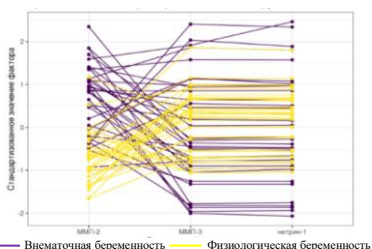
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).



a

| Фактор ангиогенеза | Стандартизованное значение фактора | <i>p</i> |
|--------------------|------------------------------------|----------|
| ММП-2 | -9,36; 62,1 <i>df</i> * | < 0,01 |
| ММП-3 | 1,41; 63,1 <i>df</i> | 0,16 |
| Нетрин-1 | 1,36; 62,1 <i>df</i> | 0,18 |
| PLGF | 1,82; 69,9 <i>df</i> | 0,07 |
| PLGF (МоМ) | 1,72; 69,7 <i>df</i> | 0,09 |

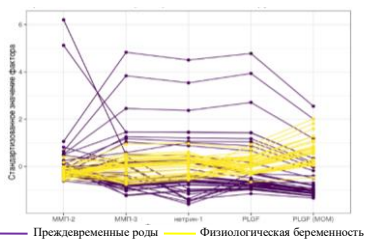
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).



б

| Фактор ангиогенеза | Стандартизованное значение фактора | <i>p</i> |
|--------------------|------------------------------------|----------|
| ММП-2, нг/мл | 2,29; 66,8 <i>df</i> * | 0,02 |
| ММП-3, нг/мл | 11,3; 51,6 <i>df</i> * | < 0,01 |
| Нетрин-1, пг/мл | 11,2; 52,6 <i>df</i> * | < 0,01 |
| PLGF, пг/мл | NA | |
| PLGF (МоМ) | NA | |

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



в

| Фактор ангиогенеза | Стандартизованное значение фактора | <i>p</i> |
|--------------------|------------------------------------|----------|
| ММП-2, нг/мл | -2,43; 54,2 <i>df</i> * | 0,02 |
| ММП-3, нг/мл | 1,74; 54,9 <i>df</i> | 0,09 |
| Нетрин-1, пг/мл | 3,28; 49,3 <i>df</i> | 0,318 |
| PLGF, пг/мл | 4,14; 52,6 <i>df</i> * | < 0,01 |
| PLGF (МоМ) | 12,9; 62,0 <i>df</i> * | < 0,01 |

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

г

Рисунок 8 – Диаграммы параллельных координат факторов ангиогенеза для групп НБ (а), мертворождения (б), ВБ (в) и ПР (г)

В научной литературе мы нашли интересные данные, свидетельствующие, что васкуляризация маточных труб при ВБ отличается от того, что происходит в матке при нормальной беременности (Tonick S., 2022). В этом процессе ключевую роль играют изменения экспрессии факторов ангиогенеза, а также комплекса иммунных клеток маточной трубы

у женщин с ВБ. Вероятно, данные механизмы приводят к нарушению нормального процесса ангиогенеза в плодном яйце и способствуют эктопической имплантации.

Полноценность инвазии цитотрофобласта во многом определяется механизмами иммунологической регуляции, недостаточное высвобождение специфических белков беременности и других регуляторных факторов может обуславливать неглубокую инвазию цитотрофобласта, что способствует нарушению ремоделирования сосудов и маточно-плацентарного кровообращения, дисфункции плаценты и реализуется в виде ЭПП и ПР (Huang Z. et al., 2021; Walani SR. et al., 2020). В этих условиях интерес представляет изучение регуляторных механизмов, влияющих на продукцию факторов ангиогенеза. Учитывая тот факт, что были получены достоверно значимые результаты при изучении уровня экспрессии факторов плацентарного ангиогенеза у пациенток с ЭПП и ПР, по сравнению с когортой ФБ, изучено влияние нутриентов на выраженность экспрессии факторов ангиогенеза. Достоверные данные по влиянию Zn на факторы ангиогенеза получены в отношении ММП-3 ($p = 0,265$; $p < 0,001$; теснота связи по шкале Чеддока слабая), нетрин-1 ($p = 0,28$; $p < 0,001$; теснота связи по шкале Чеддока слабая) PLGF ($p = 0,297$; $p < 0,001$; теснота связи по шкале Чеддока слабая), это объясняется тем, что основной точкой приложения для этого микроэлемента является эндометрий и децидуальная ткань (Таблица 6). Согласно данным, представленным в литературе, ММП функционируют посредством каталитических механизмов, основным участником которых является Zn. В условиях цинкдефицитного состояния эти процессы замедляются, что приводит к нарушению трансформации спиральных артерий, изменению проницаемости эндотелия, тем самым провоцируя развитие плацентарной дисфункции (Yucel C. et al., 2020; Nissi R. et al., 2021; Garner TB. et al., 2021; Gau J-T. et al., 2020).

Результаты по влиянию Se на PLGF ($p = 0,236$; $p = 0,004$; теснота связи по шкале Чеддока слабая) соотносятся с исследованиями, демонстрирующими обратную связь между добавкой Se и экспрессией PLGF/sFlt-1 у пациенток с ПЭ (Wang J. et al., 2022; Monangi N. et al., 2021; Duntas LH. et al., 2020). Это позволяет предполагать, что Se может рассматриваться как регулятор плацентарного ангиогенеза не только при преэклампсии (ПЭ), но и при других вариантах плацентоассоциированных гестационных осложнений.

Данные настоящего исследования подтверждают мнение ученых о влиянии 25(OH)D на экспрессию плацентарных факторов ангиогенеза (Vestergaard AL et al., 2021). Дефицит 25(OH)D может привести к воспалительной реакции, а также эндотелиальной дисфункции через прямое воздействие на ген транскрипции ангиогенеза, в том числе VEGF, к семейству которых относится PLGF (Owens N.J. et al., 2020). Нами определено достоверно значимое влияние 25(OH)D на ММП-2 ($p = -0,153$; $p = 0,038$; теснота связи по шкале Чеддока слабая) и PLGF ($p = 0,276$; $p < 0,001$;

теснота связи по шкале Чеддока слабая). Кроме того, следует учитывать и синергичность эффектов 25(OH)D и Ca, что подтверждено и нашими результатами. Ca достоверно влияет на экспрессию факторов ангиогенеза и участвует в регуляции процессов вазоконстрикции и вазодилатации, нарушение которой приводит к формированию эндотелиальной дисфункции. Показано влияние Ca на выработку PLGF ($\rho = 0,318$; $p < 0,001$; теснота связи по шкале Чеддока умеренная) (Таблица 6).

Таблица 6 – Результаты ранговой корреляции влияния макро-, микроэлементов и витаминов на факторы ангиогенеза

| Фактор ангиогенеза | | Нутриент | | | | | |
|--------------------|--------------------------------|--------------------|---------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | Zn, мкмоль/л | Se, мкг/л | 25(OH)D, нг/л | Ca, нг/л | Mg, ммоль/л | Fe, мкмоль/л |
| ММП-2, нг/мл | ρ | 0,041 | 0,057 | -0,153 | 0,116 | 0,087 | 0,176 |
| | p | 0,581 | 0,440 | 0,038* | 0,117 | 0,242 | 0,017* |
| | Теснота связи по шкале Чеддока | Нет связи | Нет связи | Слабая | Слабая | Нет связи | Слабая |
| ММП-3, нг/мл | ρ | 0,265 | 0,087 | -0,052 | -0,006 | 0,038 | 0,132 |
| | p | < 0,001* | 0,238 | 0,479 | 0,934 | 0,610 | 0,073 |
| | Теснота связи по шкале Чеддока | Слабая | Нет связи | Нет связи | Нет связи | Нет связи | Нет связи |
| Нетрин-1, пг/мл | ρ | 0,28 | 0,118 | 0,004 | 0,027 | 0,112 | 0,149 |
| | p | < 0,001* | 0,111 | 0,960 | 0,712 | 0,131 | 0,044* |
| | Теснота связи по шкале Чеддока | Слабая | Слабая | Нет связи | Нет связи | Слабая | Слабая |
| PLGF, МоМ | ρ | 0,297 | 0,236 | 0,276 | 0,318 | 0,303 | 0,296 |
| | p | < 0,001* | 0,004* | < 0,001* | < 0,001* | < 0,001* | < 0,001* |
| | Теснота связи по шкале Чеддока | Слабая | Слабая | Слабая | Умеренная | Умеренная | Слабая |

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

Далее изучено влияние Mg на плацентарный ангиогенез. Влияние этого макроэлемента на плацентарный ангиогенез происходит за счет воздействия его на экспрессию воспалительной мРНК и потенцирование окислительного стресса фетоплацентарного комплекса при дефиците, что является пусковым механизмом формирования эндотелиоза (Орлова С.В. и др., 2022; Zhang Y. et al., 2021). Согласно нашим данным, определено влияние Mg на продукцию PLGF ($\rho = 0,303$, $p < 0,001$; теснота связи по шкале Чеддока умеренная) (Таблица 6).

Полученные результаты демонстрируют влияние Fe на процесс ангиогенеза, так как показано достоверно значимое влияние на секрецию нетрина-1 ($\rho = 0,149$; $p = 0,044$; теснота связи по шкале Чеддока слабая), PLGF ($\rho = 0,296$; $p < 0,001$; теснота связи по шкале Чеддока слабая) и ММП-2 ($\rho = 0,176$; $p = 0,017$; теснота связи по шкале Чеддока слабая). Наиболее значимыми нарушениями при железодефицитных состояниях является неполноценность имплантации и сохранение гладкомышечного слоя в спиральных артериях.

Указанные процессы энергозатратны и на фоне дефицита кислорода при дефиците железа, осложняющего высвобождение энергии в реакциях окисления, протекают с нарушениями – вместо трансформации структуры уже имеющихся сосудов все ресурсы императивно направлены на рост новых капилляров (Georgieff M.K. et al., 2020), что может привести к спонтанному прерыванию беременности. Затем добавляется второй патогенетический каскад – сниженный трансплацентарный газообмен и обусловленные гипоксией циркуляторные нарушения в плаценте. Кислород напрямую активирует сосудистые факторы роста, регулирующие ангиогенез, а гипоксия стимулирует их гиперэкспрессию, приводя к неполноценности второй волны инвазии трофобласта (Sairoz Prabhu K. et al., 2023). Кроме того, нарушение реологических свойств крови при дефиците Fe приводит к отложению фибриноида в базальной мембране, плодовой части плаценты и межворсинчатом пространстве (фибриноидный некроз ворсин, фибриноидные тромбы) и делает ишемические нарушения необратимыми (Benson C.S. et al., 2021).

Впервые с помощью ROC-анализа определены пороговые значения изучаемых элементов при реализации ЭПРП или ПР. Таким образом, впервые верифицированы пороговые значения сыровоточного уровня элементов и факторов ангиогенеза, которые ассоциируются с повышением риска НБ (ММП-2 – более 13,5 нг/мл, PLGF – менее 0,6 МоМ, Zn – менее 13,5 мкмоль/л, Se – менее 0,03 мкг/л и 25(OH)D – менее 19,9 нг/мл, $p < 0,001$). Риск мертворождения повышается при уровне ММП-2 более 13,68 нг/мл, Zn – менее 13,1 мкмоль/л, Se – менее 54,2 мкг/л, Fe – менее 12,6 мкмоль/л и 25(OH)D менее 18,7 нг/мл, $p < 0,05$. Вероятность ВБ увеличивается при уровне ММП-2 менее 10,12 нг/мл, ММП-3 – менее 163,1 нг/мл, нетрина-1 менее 159,2 пг/мл, Zn – 13,1 мкмоль/л и 25(OH)D – менее 22,8 нг/мл, $p < 0,05$. С повышением риска ПР ассоциируются уровни ММП-2 более 13,24 нг/мл, PLGF – 0,6 МоМ, Zn – менее 9,2 мкмоль/л, Se – менее 0,03 мкг/л, 25(OH)D – менее 15,4 нг/мл, Fe – менее 25,8 мкмоль/л, $p < 0,05$. Полученные результаты впервые продемонстрировали ряд общих механизмов формирования различных видов ЭПРП и ПР не только с точки зрения плацентоассоциированных осложнений, но и дефектов трофобласта, учитывая, что изучаемые факторы ангиогенеза имеют несколько локусов экспрессии: как с материнской стороны (спиральные артерии), так и с плодовой (цитотрофобласт и амниотическая оболочка). Полагаем, что ММП-2 может расцениваться как наиболее универсальный фактор ангиогенеза, ассоциирующийся с ЭПРП и ПР ввиду того, что различия его экспрессии от ФБ верифицированы при всех вариантах ЭПРП и при ПР. Обращает на себя внимание факт, что уровень нетрина-1 достоверно отличался от такового при ФБ только в когорте ВБ, что сопоставимо с данными литературы о том, что основной локус экспрессии нетрина-1 представлен в клетках цитотрофобласта и в меньшей степени – в эндотелиальных клетках спиральных артерий.

Расчет прогностической модели выполнен с использованием логистической регрессии для каждой модели ЭПРП и ПР. Все модели обладают высокой информационной способностью (74,6–94,6 %) и являются статистически значимыми ($p < 0,001$). Работоспособность моделей проверена на контрольной выборке. С целью возможности использования полученных прогностических моделей в клинической практике для групп ЭПРП и ПР построены и реализованы в прототипе программного комплекса четыре модели наивного байесовского классификатора: НБ, ВБ, мертворождение и ПР. Online-калькулятор доступен по ссылке: <https://valerie-stoliarova.shinyapps.io/PregnPredictApp-v02/>.

Заключение. Таким образом, полученные результаты позволяют сформировать подход единого репродуктивного континуума формирования ЭПРП и ПР. Понимание последовательности, очередности развития патологического состояния в континууме дает возможность на доклиническом этапе верифицировать группу риска и наиболее полно реализовать профилактические мероприятия. Мы полагаем, что даже после однократного неблагоприятного исхода беременности (ЭПРП или ПР) наиважнейшими задачами акушеров-гинекологов являются: проведение тщательного клиничко-лабораторного обследования с использованием современных методов диагностики для выяснения этиологии и патогенеза, разработка и проведение эффективной ПП, наблюдение и профилактическое лечение в процессе наступившей беременности. Использование предложенной математической модели прогнозирования, основанной на анализе анамнестических данных, результатов объективного и клиничко-лабораторного обследования поможет индивидуально выделить и рассчитать возможные риски ЭПРП и ПР. Программа позволит сформировать индивидуальный план обследования и эффективных профилактических мероприятий по предупреждению ЭПРП и ПР с учетом выявленных лидирующих факторов.

Проведенное исследование позволило сформулировать следующие **выводы:**

1. Динамика эмбриональных и плодовых репродуктивных потерь демонстрирует непрерывную тенденцию к росту (базисный рост по Пермскому краю за 13 лет составил 36,5 %, по Российской Федерации – 15,2 %). Лидирующее место в структуре занимает невынашивание беременности, регистрируется постоянный рост процентной доли (базисный прирост по Пермскому краю составил 10,4 %, по Российской Федерации – 5,9 %). Второе место – внематочная беременность, третье – мертворождаемости.

2. Программа оптимизации диспансерного наблюдения беременных, реализуемая в Пермском крае, демонстрирует свою эффективность. Динамика эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь за период 2018– 2023 годов показала их снижение на 18,4 %, в то время как по прогнозному сценарию ожидалось 6,7 %. Фактическое снижение показателя

преждевременным родам превышало ожидаемые значения (25,7 % против 13,7 %).

3. Определена высокая частота факторов риска эмбриональных плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов среди небеременных женщин (280/73,3 %). Один фактор выявлен у 128/45,7 % женщин, два фактора риска – у 96/34,2 %, более двух – у 56/20,1 %. Полученные результаты позволяют рекомендовать включить консультирование женщин фертильного возраста по необходимости нивелирования факторов риска эмбриональных плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов в программу репродуктивной диспансеризации.

4. На основе комплексного анализа факторов риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов с включением категорий дополнительно к представленным в клинических рекомендациях разработан онлайн-калькулятор с помощью метода обучения искусственных нейронных сетей. Вероятность получения достоверного предсказания для невынашивания беременности составила 80 %, для мертворождения – 63 %, для преждевременных родов – 77 %, Коэффициент эффективности используемой математической модели, определяемый по вероятности успешного детектирования, составляет не менее 0,8.

5. Определены особенности плацентарного ангиогенеза при эмбриональных, плодовых репродуктивных потерях и преждевременных родах: снижение уровня PLGF ассоциируется с преждевременными родами ($p = 0,044$) и НБ ($p < 0,001$); повышение уровня ММП-2 – с преждевременными родами ($p < 0,001$), мертворождением ($p < 0,001$), невынашиванием беременности ($p < 0,001$); снижение нетрина-1 и ММП-3 – с внематочной беременностью ($p < 0,001$), что характеризует неблагоприятное течение гестации, свидетельствуя о неполноценности бластоцисты.

6. Дефицит микро-, макронутриентов и витаминов влияет на уровень факторов плацентарного ангиогенеза: на ММП-2 достоверно влияет 25(OH)D ($p = 0,038$) и Fe ($p = 0,017$); на ММП-3 – Zn ($p < 0,001$); на нетрин-1 – Zn ($p < 0,001$) и Fe ($p = 0,044$); на PLGF – Zn ($p < 0,001$), Se ($p = 0,004$), 25(OH)D ($p < 0,001$), Ca ($p < 0,001$), Mg ($p < 0,001$) и Fe ($p < 0,001$). Референсные интервалы сывороточного уровня факторов плацентарного ангиогенеза могут служить маркерами эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов. Физиологическую беременность характеризует уровень ММП-2 более 13,68 нг/мл, ММП-3 – более 163,1 нг/мл, нетрин-1 – более 159,2 пг/мл; преждевременные роды - ММП-2 <13,24 нг/мл и PLGF <0,6; невынашивание беременности - ММП-2 <13,5 нг/мл и PLGF < 0,6 МоМ; мертворождение – ММП-2 <13,68 нг/мл; внематочную беременность – ММП-2 <10,12 нг/мл, ММП-3 <163,1 нг/мл, нетрина-1 <159,2 пг/мл.

7. Дефицитный по качественному составу пищевой рацион беременных ассоциируется с повышением риска реализации акушерских осложнений, а

также плодовых, эмбриональных репродуктивных потерь и преждевременных родов. Оценка фактического питания демонстрирует субоптимальное потребление нутриентов: недостаточность двух микронутриентов зарегистрирована у 17,7 %, трех – у 28,2 %, полигиповитаминоз – у 39,1 % пациенток. Низкая физическая активность определена у 61,4 % пациенток. Физическая активность может расцениваться как самостоятельный фактор риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов.

8. Разработаны математические прогностические модели и компьютерная программа стратификации риска эмбриональных и плодовых репродуктивных потерь, основанная на наиболее значимых клинико-анамнестических факторах риска и показателях сывороточного уровня микро-, макроэлементов, витаминов и факторов плацентарного ангиогенеза. Совпадение предсказанного исхода с фактическим для невынашивания беременности составило 80 %, мертворождения – 63 %, преждевременных родов – 70 %.

9. Предложенная индивидуальная программа ведения беременности продемонстрировала улучшение акушерских и перинатальных исходов: снижение частоты невынашивания беременности ($\chi^2 = 4,540$; $p = 0,034$), сверххранних ПР ($\chi^2 = 4,754$; $p = 0,03$), преэклампсии ($\chi^2 = 4,001$; $p = 0,046$), задержки развития плода ($\chi^2 = 4,501$; $p = 0,034$), внутрипеченочного холестаза ($\chi^2 = 6,039$; $p = 0,014$), гестационного сахарного диабета ($\chi^2 = 4,035$; $p = 0,045$), более длительный период лактации ($\chi^2 = 69,063$; $p < 0,001$), высокое значение баллов по шкале Апгар ($t = 2,34$; $p = 0,019781$), у новорожденных снижение частоты перинатальной энцефалопатии ($\chi^2 = 7,581$; $p = 0,006$), железодефицитной анемии ($\chi^2 = 6,809$; $p = 0,01$) и неонатальной гипербилирубинемии ($\chi^2 = 4,344$, $p = 0,038$).

На основании полученных результатов сформулированы следующие **практические рекомендации**:

1. Целесообразно смещение сроков первой явки при диспансерном наблюдении беременной до 10 недель гестации с целью увеличения числа женщин, своевременно прошедших комплексный скрининг первого триместра, и повышения эффективности профилактики репродуктивных потерь и акушерских осложнений.

2. Для расширения группы риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов на этапе первого визита во время беременности проводить оценку поведенческих, клинико-анамнестических и факторов окружающей среды с помощью online-калькулятора (представлен по ссылке: <http://80.78.242.69>).

3. Для оценки физической активности рекомендовать «Краткий международный опросник для определения физической активности ИРАК (International Questionnaire on Physical Activity)». В качестве рекомендаций по дозированию физической активности использовать «Руководство ВОЗ по физической активности и сидячему образу жизни» (2020).

4. Избыточную массу тела оценивать как фактор риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов, а также рекомендовать лабораторную оценку уровня Zn и Se в сыворотке крови с последующей коррекцией дефицита при его выявлении.

5. Беременным с отягощенным анамнезом по эмбриональным, плодовым репродуктивным потерям и преждевременными родами при постановке на диспансерный учет целесообразно определять уровень факторов плацентарного ангиогенеза (нетрин-1, ММП-2, ММП-3, PLGF), микро-, макроэлементов и витаминов (Zn, Ca, Mg, Se, Fe, 25(OH)D) в сыворотке крови. Риск невынашивания беременности ассоциируется с уровнем ММП-2 <13,5 нг/мл и/или PLGF<0,6 МоМ, Se<54,2 мкг/л, 25(OH)D <19,9 нг/мл; мертворождения – ММП-2 <13,68 нг/мл, Se<54,2 мкг/л, 25(OH)D <18,7 нг/мл, Zn<13,1 мкмоль/л, Fe<12,6 мкмоль/л; преждевременных родов – ММП-2 <13,2 нг/мл и/или PLGF<0,6 МоМ, 25(OH)D <15,4 нг/мл, Zn<9,2 мкмоль/л, Fe<25,8 мкмоль/л; внематочной беременности - ММП-2<10,12 нг/мл, ММП-3<163,1 нг/мл, нетрина-1<159,2 пг/мл, Zn<13,1 мкмоль/л, 25(OH)D<22,8 нг/мл.

В практике рекомендовать использование онлайн-калькулятора, учитывающего факторы риска и результаты лабораторного обследования (<https://valerie-stoliarova.shinyapps.io/PregnPredictApp-v02/>).

6. Программу ведения беременности расширить назначением макро- и микронутриентов, витаминов на основании результатов оценки фактического питания и уровня физической активности с учетом норм физиологической потребности. Целесообразно:

а) рекомендовать всем беременным назначение 200 мг полиненасыщенных жирных кислот в соотношении 200 мг докозагексаеновой и 50 мг эйкозапентаеновой кислот, начиная с преконцепционного периода и в течении всего периода гестации;

б) при выявлении дефицита потребления Fe с продуктами питания рекомендовать консультацию терапевта для дообследования и выявления латентного дефицита железа с последующим подбором терапии;

с) в группах среднего и высокого риска по фолатзависимым порокам развития плода рекомендовать до 12 недель назначение фолиевой кислоты в дозах 1000 и 5000 мкг соответственно с последующим снижением до 400 мкг до родов;

д) пациенткам с избыточной массой тела и нормальным уровнем Zn и Se в сыворотке крови рекомендовать профилактический прием Zn (12 мг/сут) и Se (55 мкг/сут) в виде монопрепарата или в составе витаминно-минеральных комплексов;

е) при гипопроteinемии рекомендовать дополнительный прием добавок, содержащий белок, в дозировках, регламентированных нормами физиологической потребности (оптимальным уровнем потребления белка

считать 12–15 % от потребности в энергии, не менее 63 г/сут с коррекцией по уровню физической активности и возрасту);

f) при дефиците потребления пищевых волокон рекомендовать прием добавок, содержащих клетчатку в дозе 20–25 г/сут.

7. Включить определение факторов риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов в программу репродуктивной диспансеризации. Информировать женское население фертильного возраста о значении и необходимости нивелирования управляемых факторов риска эмбриональных, плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов на преконцепционном этапе.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные результаты показывают перспективы научных исследований по изучению влияния управляемых факторов риска на патогенетические механизмы инверсии плацентарного ангиогенеза. Дальнейшее изучение ключевых механизмов формирования плацентарной дисфункции не только обеспечит более полное представление о ранних изменениях плацентарного ангиогенеза, но и приведет к разработке эффективных мер ранней диагностики, новых стратегий профилактики ЭПРП и ПР.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Олина, А. А. Значение дефицита цинка в формировании нарушений репродуктивного здоровья (обзор литературы) / А. А. Олина, **Г. К. Садыкова**. – Текст : непосредственный // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32, № 5. – С. 138–144.

2. Профилактика преждевременных родов в первом триместре беременности / М. М. Падруль, А. А. Олина, Е. Г. Кляусова, **Г. К. Садыкова**. – Текст : непосредственный // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 10. – С. 107–111.

3. Олина, А. А. Взгляд акушера-гинеколога на демографическую ситуацию в Пермском крае / А. А. Олина, Н. В. Буничева, **Г. К. Садыкова**. – Текст : непосредственный // Здоровье семьи – XXI век. – 2015 – Т. 1, № 1. – С. 101–115.

4. Олина, А. А. Дефицит цинка как фактор риска развития осложнений беременности / А. А. Олина, **Г. К. Садыкова**. – Текст : непосредственный // Врач. – 2016. – № 9. – С. 46–49.

5. Олина, А. А. Структура репродуктивных потерь / А. А. Олина, **Г. К. Садыкова**, И. В. Галинова. – Текст : непосредственный // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34, № 6. – С. 59–61.

6. Олина, А. А. Анализ демографических показателей в Пермском крае / А. А. Олина, **Г. К. Садыкова**. – Текст : непосредственный // Пермский медицинский журнал. – 2018. – Т. 35, № 3. – С. 67–73.
7. Галинова, И. В. Анализ многолетней динамики осложнений беременности в столице Пермского края / И. В. Галинова, **Г. К. Садыкова**. – Текст : непосредственный // Вятский медицинский вестник. – 2018. – Т. 58, № 2. – С. 35–40. DOI: 10.17816/pmj35367-73.
8. Сравнительный анализ факторов риска у женщин с антенатальной асфиксией плода / А. А. Олина, **Г. К. Садыкова**, Е. В. Ширинкина, Л. М. Семягина. – Текст : непосредственный // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т. 19, № 2 (94). – С. 14–18.
9. **Садыкова, Г. К.** Оценка факторов риска преждевременных родов / Г. К. Садыкова. – Текст : непосредственный // Sciences of Europe (Чехия) – 2018. – Vol. 1, № 24. – С. 28–31.
10. Олина, А. А. Преждевременные роды. Вчера. Сегодня. Завтра / А. А. Олина, **Г. К. Садыкова**. – Текст : непосредственный // Уральский медицинский журнал. – 2019. – Т. 173, № 5. – С. 49–55. – DOI: 10.25694/URMJ.2019.05.19.
11. Олина, А. А. Внематочная беременность в структуре репродуктивных потерь / А. А. Олина, **Г. К. Садыкова**, Н. Л. Лазарькова. – Текст : непосредственный // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 2, № 19. – С. 88–92. – DOI: 10.17116/rosakush20191902188.
12. Олина, А. А. Есть ли влияние невынашивания беременности на демографическую ситуацию? / А. А. Олина, **Г. К. Садыкова**. – Текст : непосредственный // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 6. – С. 26–30. – DOI: 10.18565/pharmateca.2019.6.26-30.K2
13. Олина, А. А. Прогнозирование демографической ситуации на примере крупного промышленного региона на основании сведений официальной статистики / А. А. Олина, **Г. К. Садыкова**. – Текст : непосредственный // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 159–165.K3
14. Плацентарные нарушения при антенатальной асфиксии плода / М. М. Падруль, Л. М. Семягина, **Г. К. Садыкова**, Е. В. Ширинкина, И. А. Семягин. – Текст : непосредственный // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 5 (173). – С. 45–48. – DOI: 10.25694/URMJ.2019.05.27.
15. Особенности стратификации риска преждевременных родов / М. М. Падруль, И. В. Галинова, А. А. Олина, **Г. К. Садыкова**. – Текст : непосредственный // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 1. – С. 165–177. – DOI: 10.21668/health.risk/2020.1.17.eng.
16. **Садыкова, Г. К.** Коррекция микронутриентного дефицита для профилактики внутрипеченочного холестаза беременных / Г. К. Садыкова, А. А. Олина. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 8 (180). – С. 66–71. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-66-71

17. Олина, А. А. Дефицит селена как фактор коморбидности развития дисфункциональных эндокринных заболеваний во время беременности / А. А. Олина, **Г. К. Садыкова**. – Текст : непосредственный // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 12 (195). – С. 91–115.

18. Олина, А. А. Потребление беременными витаминов и минералов как профилактика акушерских и перинатальных осложнений / А. А. Олина, **Г. К. Садыкова**. – Текст : непосредственный // Женская клиника. – 2020. – № 2. – С. 1–9.

19. **Садыкова, Г. К.** Роль дефицита селена в развитии дисфункции щитовидной железы во время беременности (обзор литературы) / Г. К. Садыкова, А. А. Олина. – Текст : непосредственный // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. – Т. 104, № 4. – С. 159–164. – DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-4-159-163.

20. **Садыкова, Г. К.** Селен как функциональный компонент женской репродуктивной системы и его роль в генезе осложнений беременности / Г. К. Садыкова, А. А. Олина. – Текст : непосредственный // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, № 4. – С. 328–332. – DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-328-332.

21. **Садыкова, Г. К.** Роль матриксных металлопротеиназ в плацентарном ангиогенезе / Г. К. Садыкова, А. А. Олина. – Текст : непосредственный // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 5, № 38. – С. 78–92. – DOI: 10.17816/pmj38578-92.

22. The non-parametric bayes belief network for the physical activity parameters modelling : the pilot study / V. Stoliarova, **G. Sadykova**, A. Olina, A. Tulupuev. – Текст : непосредственный // Intelligent Information Technologies for Industry. – 2021. – P. 224–233. – DOI: 10.1007/978-3-030-87178-9_23

23. **Садыкова, Г. К.** Оценка фактического питания в первом триместре беременности как показатель формирования преморбидного фона / Г. К. Садыкова, А. А. Олина, М. М. Падруль. – Текст : непосредственный // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – № 70 (2). – С. 63–76. – DOI: 10.36361/1814-8999-2021-22-4-112-118.

24. Олина, А. А. Оценка пищевого потребления цинка во время беременности, как управляемый фактор риска развития акушерских осложнений / А. А. Олина, **Г. К. Садыкова**, Н. М. Пирожникова. – Текст : непосредственный // Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – № 4. – С. 67–73. – DOI: 10.36361/1814-8999-2021-22-4-67-72.

25. **Садыкова, Г. К.** Роль матриксных металлопротеиназ в плацентарном ангиогенезе / Г. К. Садыкова, А. А. Олина. – Текст : непосредственный // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38, № 5. – С. 78–92.

26. **Садыкова, Г. К.** Селен как функциональный компонент женской репродуктивной системы и его роль в генезе осложнений беременности / Г. К. Садыкова, А. А. Олина. – Текст : непосредственный // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, № 4. – С. 328–332. – DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-328-332.

27. Олина, А. А. Влияние гипомикроэлементозов на гестацию / А. А. Олина, Т. А. Метелева, **Г. К. Садыкова**. – Текст : непосредственный // Status Praesens: акушерство, гинекология, бесплодный брак. – 2022. – № 1(85). – С. 57–62.

28. **Садыкова, Г. К.** Оценка влияния микроэлементов на экспрессию факторов ангиогенеза при преждевременных родах / Г. К. Садыкова, А. А. Олина. – Текст : непосредственный // Женское здоровье и репродукция. – 2022. – Т. 2, № 53. – С. 71–86.

29. **Садыкова, Г. К.** Низкая физическая активность во время беременности, как фактор риска акушерских осложнений / Г. К. Садыкова, А. А. Олина. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. 2025. Т. 23, № 2, С. 107-113).

30. Микро- и макроэлементы и женское здоровье : учебное пособие / А. А. Олина, **Г. К. Садыкова**, О. В. Прохорова, Т. А. Метелева, Е. В. Ширинкина. – Пермь, 2021. – 146 с. – Текст : непосредственный. – DOI: 10.15593/978-5-398-02576-7

31. Значение витаминов в акушерско-гинекологической практике : учебное пособие / М. М. Падруль, А. А. Олина, **Г. К. Садыкова**, О. В. Прохорова, Т. А. Метелева, Е. В. Ширинкина, Н. В. Статных. – Пермь, 2021. – 166 с. – Текст : непосредственный. – DOI: 10.15593/978-5-398-02525-5

32. Физическая активность. Питание. Репродукция : учебное пособие / А. А. Олина, **Г. К. Садыкова**, О. В. Прохорова, Т. А. Метелева, Е. В. Ширинкина – Пермь, 2022. – 145 с. – Текст : непосредственный. – DOI: 10.15593/978-5-398-02765-5/2022

33. Свидетельство о регистрации базы данных № 2021621285 Российская Федерация. Способ формирования группы высокого риска осложнений беременности и родов / Галинова И. В., **Садыкова Г. К.**, Олина А. А. – Заявка № 2021621182 от 10.06.2021; опублик. 17.06.2021.

34. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2023665420 Российская Федерация. Программа для прогнозирования плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов / **Садыкова Г. К.**, Файзрахманов Р. А., Олина А. А., Курушин Д. С. – Заявка № 2023664133 от 04.07.2023; опублик. 17.07.2023.

35. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2023665869 Российская Федерация. Программа для автоматизированной поддержки принятия решений о риске плодовых репродуктивных потерь и преждевременных родов на основе регрессии и байесовской сети доверия / **Садыкова Г. К.**, Олина А. А. – Заявка № 2023663642 от 29.06.2023; опублик. 20.07.2023.

**САДЫКОВА
ГУЛЬНАРА КАМИЛЬЕВНА**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ЭМБРИОНАЛЬНЫХ, ПЛОДОВЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ
ПОТЕРЬ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

3.1.4 – Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук