

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОХРАНЫ  
МАТЕРИНСТВА И МЛАДЕНЧЕСТВА МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**ЖОЛОНДЗИОВСКАЯ ОКСАНА ЭДУАРДОВНА**

**КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ  
ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЮНЫХ  
ПЕРВОРОДЯЩИХ**

3.1.4 - Акушерство и гинекология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, доцент

**Путилова Наталья Викторовна**

кандидат медицинских наук

**Третьякова Татьяна Борисовна**

Екатеринбург – 2022

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФЕРМЕНТАХ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ИХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОЙ АКТИВНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1. Современный взгляд на проблемы ювенильного акушерства.....	11
1.2 Роль оксидативного стресса в формировании акушерских осложнений.....	15
1.3 Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов.....	19
1.4 Гены системы детоксикации.....	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	26
2.1. Дизайн исследования.....	26
2.2. Клиническая характеристика анализируемых групп больных.....	29
2.3. Методы исследования.....	32
2.3.1. Общий анализ крови.....	32
2.3.2. Биохимическое исследование крови.....	33
2.3.3. Исследование системы гемостаза.....	33
2.3.4. Исследование показателей антиоксидантной системы.....	33
2.3.5. Молекулярно-генетические методы исследования.....	34
2.3.6. Методы оценки состояния фетоплацентарного комплекса.....	35
2.3.7. Оценка состояния новорожденного.....	35
2.3.8. Методы статистической обработки данных.....	35
ГЛАВА 3. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВОГО АКТА У ЮНЫХ ПЕРВОРОДЯЩИХ.....	40

3.1. Анализ течения беременности и родов у пациенток исследуемых групп	40
3.2. Сравнительная характеристика показателей красной крови, основного обмена и гемостаза у беременных основной и контрольной групп исследования.....	46
3.3. Характеристика метаболического ответа организма юных первородящих на течение гестационного процесса .....	47
3.4. Генетические аспекты синтеза ферментов антиоксидантной защиты с измененной активностью .....	50
3.5. Роль межгенных взаимодействий в формировании наследственной предрасположенности к осложненному течению беременности и родов у юных первородящих .....	52
3.6. Анализ перинатальных исходов у юных первородящих .....	55
ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЮНЫХ ПЕРВОРОДЯЩИХ .....	60
4.1. Правило прогноза формирования осложненного течения гестации у юных первородящих .....	60
4.2. Правило прогноза формирования осложненного течения родового акта у юных первородящих .....	67
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	74
ВЫВОДЫ.....	79
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	79
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	81
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	82

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень её разработанности**

В настоящее время крайне актуальной проблемой современной медицины является подростковая беременность, так как вынашивание беременности в юном возрасте является серьезным испытанием. Около 16 миллионов девочек-подростков в возрасте 15–19 лет и 2 миллиона подростков в возрасте до 15 лет ежегодно рожают в мире [1, 5, 41].

Ранняя беременность, как правило, возникает у девушек-подростков из неблагоприятных социально-экономических групп населения, имеющих многочисленные факторы риска высокой заболеваемости и поздно и неохотно обращающихся за медицинской помощью [39, 51].

Данные отечественных и зарубежных авторов противоречивы насколько благоприятно протекает беременность, роды и послеродовой период у несовершеннолетних. Большинство исследователей указывает на то, что у несовершеннолетних гораздо чаще встречаются такие осложнения беременности, как угроза прерывания, преэклампсия, анемия, хроническая плацентарная недостаточность; а в родах — несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, гипоксия плода и асфиксия новорожденного, гипотонические кровотечения [10, 15, 86, 125].

Во время беременности возрастает интенсивность адаптивных биохимических реакций, результатом побочного действия которых является увеличение первичных свободных радикалов и перекисей, оказывающих повреждающее действие на клетку [7, 46]. Также в настоящее время установлено, что наличие анемии у беременных сопровождается гипоксией тканей, нарушением транспорта электронов по цепи тканевого дыхания, структуры и функции митохондрий, в результате чего активируется процесс свободнорадикального окисления [21, 146]. Это вызывает дополнительную

нагрузку на систему антиоксидантной защиты и от её адекватного реагирования на изменяющиеся условия зависит поддержание окислительного гомеостаза на должном уровне [83, 88].

Дисбаланс в системе про-/антиоксиданты провоцирует развитие опасного состояния для организма беременной и плода, характеризующегося как оксидативный стресс (ОС). В настоящее время имеются многочисленные исследования роли продуктов оксидативного стресса в патогенезе заболеваний женской репродуктивной системы и осложнений беременности, таких как невынашивание и преждевременные роды, преэклампсия, плацентарная недостаточность с реализацией в задержку роста плода, нарушения углеводного обмена и инфекционных заболеваний [52, 77, 83, 103, 117, 151].

Ингибировать интенсивность свободнорадикального окисления способна система антиоксидантной защиты (АОЗ). К ней относятся ферментные и неферментные антиоксиданты, способные нейтрализовать свободные радикалы путем обмена своего атома кислорода на кислород свободных радикалов [59, 74, 113]. Основной вклад в функционирование антиоксидантной системы вносит глутатион, участвующий в трех линиях ферментативной защиты, напрямую разрушая, свободные радикалы. Восстановление глутатиона происходит под действием фермента глутатионредуктазы (ГР), который постоянно находится в клетке в активном состоянии [26, 69, 93, 139].

Процесс активности ферментов детоксикации находится под генетическим контролем. Глутатион-опосредованная детоксикация играет ключевую роль в обеспечении резистентности клеток к повреждающему действию продуктов перекисного окисления (ПОЛ) и предотвращает поломки ДНК. К настоящему времени наиболее изучены следующие классы глутатион-S-трансфераз: GSTM, GSTT и GSTP. Гены глутатион-S-трансфераз характеризуются наличием полиморфизмов, приводящие к синтезу ферментов с измененной аминокислотной последовательностью.

Индивидуумы, в зависимости от особенностей генома, могут обладать повышенной чувствительностью или устойчивостью к действию ПОЛ [96, 119, 123, 130].

В настоящее время уделяется большое внимание изучению полиморфных генотипов генов «предрасположенности», приводящим к патологическим изменениям в организме в результате синтеза ферментов с измененными параметрами функциональной активности. Однако в литературе немногочисленны исследования состояния АОС у девушек при беременности и родах и вклада активности её ферментов в формирование различных осложнений гестации и родового акта.

### **Цель исследования**

Прогнозирование неблагоприятного течения беременности и родов у юных первородящих на основании изучения генетически детерминированной метаболической стрессоустойчивости.

### **Задачи исследования**

1. Изучить акушерско-гинекологический, соматический анамнез, течение беременности и родов у юных первородящих женщин.
2. Охарактеризовать особенности антиоксидантной стрессоустойчивости в юном возрасте на основе изучения активности ферментов антиоксидантной системы.
3. Определить клинически значимые полиморфизмы генов, кодирующих ферменты антиоксидантной системы, являющиеся предикторами оксидативного стресса.
4. Разработать правила прогноза формирования осложненного течения беременности и родов у юных первородящих на основании изучения генетически детерминированной метаболической стрессоустойчивости.

### **Методология и методы исследования**

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специальных методов и основах доказательной медицины. Для решения поставленных задач проведено открытое продольное когортное

проспективное контролируемое исследование с участием 110 беременных в возрасте 14-17 лет в III триместре беременности, из которых 80 пациенток с осложненным течением беременности и родового акта и 30 пациенток с физиологическим течением беременности и родов, и их новорожденные.

В работе были использованы клинико-лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами обследования в акушерстве, рекомендациями по лабораторной диагностике и статистическими исследованиями.

### **Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора**

Автором совместно с научными руководителями д.м.н., доцентом Путиловой Н.В. и к.м.н., доцентом Третьяковой Т.Б. определены цель, задачи, разработана методология и дизайн научного исследования. Автором лично проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, выполнен план обследования, оптимизация алгоритма ведения пациентов по результатам исследования, формирование базы данных пациентов, сбор анамнеза, клиническое обследование пациентов, обработка материала и статистический анализ, сформулированы выводы и практические рекомендации, проведено написание текста диссертации. Публикаций выполнены в соавторстве с научными руководителями.

Обоснованность выводов и достоверность данных диссертационного исследования подтверждена достаточным объемом выборок клинических исследований, корректным анализом и интерпретацией полученных результатов, статистической обработкой данных, соблюдением принципов доказательной медицины. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии и Ученого совета ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России.

Материалы диссертационной работы доложены на научно-практической конференции с международным участием «Современные

тренды развития репродуктивной и перинатальной медицины. Дитя и Мама 2018» (Екатеринбург, 2018), VI конгрессе акушеров-гинекологов УрФО с международным участием «Инновации в перинатальной и репродуктивной медицине. Дитя и Мама 2019» (Екатеринбург, 2019), VII конгрессе акушеров-гинекологов УрФО в дистанционном режиме «Женское здоровье: от рождения до менопаузы» (Екатеринбург, 2020), научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка. Уроки пандемии COVID 19» (Иваново, 2021), V общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Уральские чтения» (Екатеринбург, 2021), VII Научно-практической конференции акушеров-гинекологов УрФО Малышевские чтения «Охрана материнства и младенчества в реалиях XXI века» (Екатеринбург, 2021).

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

1. Наличие отягощенного акушерско-гинекологического, социального и соматического анамнеза у юных первородящих являются факторами риска формирования осложнений беременности, приводящих к неблагоприятным перинатальным исходам.
2. Снижение адаптивных возможностей организма у пациенток юного возраста с осложненным течением беременности и родов обусловлено изменением активности ферментативного звена системы антиоксидантной защиты, что связано с полиморфизмом генов второй фазы детоксикации.
3. Разработанные правила прогноза позволяют выделить группу риска по формированию осложненного течения беременности и родов у юных первородящих.



### **Научная новизна**

Впервые изучены генетически детерминированные особенности ферментативной дезадаптации организма юных первородящих и их влияние на течение гестационного процесса и родового акта.

Определены наиболее прогностически значимые комбинации аллелей в генотипе, ассоциированные с нарушением активности ферментов АОС, определяющие группы повышенного риска развития осложненного течения беременности и родов у юных первородящих.

Разработаны и внедрены правила прогноза вероятности формирования осложненного течения беременности и родового акта у юных первородящих женщин.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты исследования дополняют представления о детерминантах подростковой беременности, об особенностях соматического и репродуктивного здоровья, течения беременности и родов у юных женщин.

Получены новые сведения о роли полиморфных аллелей генов второй фазы детоксикации в синтезе ферментов антиоксидантной защиты с измененной активностью у беременных юного возраста.

Разработан и внедрен в практическое здравоохранение алгоритм ведения беременности у юных пациенток на основе прогнозирования возможных осложнений беременности и родов.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Полученные результаты исследования внедрены в работу ФГБУ «НИИ ОММ» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург), перинатального центра Тюменской области. Результаты исследования используются в педагогическом процессе для аспирантов и ординаторов ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ и на кафедре акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По результатам исследования получено 2 патента на изобретение: 1. Способ прогнозирования осложнений беременности у юных первородящих, № 2741213 от 22.01.2021 г. 2. Способ прогнозирования осложнений течения родового акта у юных первородящих женщин, № 2740803 от 21.01.2021г.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 100 страницах печатного текста, иллюстрирована 20 рисунками и 26 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 151 источник, из которых 65 отечественных и 86 зарубежных.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФЕРМЕНТАХ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ИХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОЙ АКТИВНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Современный взгляд на проблемы ювенильного акушерства

Беременность в период становления репродуктивной функции увеличивает риск неблагоприятного исхода, как для матери, так и для плода, так как растущий плод и по-прежнему растущий организм матери конкурируют за питательные вещества. Вероятность осложнений у женщин подросткового возраста составляет от 30 до 88% [6, 17].

При этом необходимо отметить, что беременность у юных женщин является проблемой не только медицинской, но и психологической, социальной. Молодые матери испытывают сильное моральное давление общества, так как зачастую беременность в юном возрасте расценивается как признак асоциального поведения. К основным психосоциальным проблемам подростковой беременности относятся невозможность получения полноценного образования, бедность, ограниченные профессиональные возможности, воспитание ребенка в неполной семье [49, 90, 112].

Раннее материнство в России существует с давних времен. Его распространенность на протяжении многих столетий была связана, прежде всего, с возрастом вступления в брак. Рост подростковых беременностей наблюдается с середины XX в., но особенно этот процесс интенсифицировался в 1990-х гг. в связи с кардинальной сменой общественных норм и ценностей, изменением его отношения к женщинам и детям, обесцениванием их социальной значимости [27, 38].

Приоритет охраны здоровья детей и женщин в период беременности и родов является ведущим принципом охраны здоровья населения Российской Федерации [20]. По оценке Росстата, численность детей и подростков в

Российской Федерации на 1 января 2018 года в возрасте до 18 лет, постоянно проживающих в России, — 29 млн. 980 тыс. человек, в том числе 7 млн. 597 тыс. человек — 10–14 лет; 4 млн. 163 тыс. человек — 15–17 лет [57].

Возраст женщины оказывает существенное влияние на течение беременности, родов и состояние плода [14]. По данным Всемирной организации здравоохранения оптимальный возраст для рождения ребенка — это промежуток от 20 до 30 лет. Как ранние (до 19 лет), так и поздние (старше 35 лет) роды чаще оказывают неблагоприятное влияние на состояние здоровья женщины и ребенка [4, 33, 107, 115, 108].

Единого мнения в определении возрастных границ, соответствующих понятию «юная первородящая» на сегодняшний день, нет. Юными в России могут быть названы беременные, не достигшие половой зрелости, их паспортный возраст колеблется от 12 до 17 лет (подростки) [2]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) характеризует подростков в возрасте от 10 до 19 лет [143].

Проблема ювенильного акушерства остается крайне актуальной проблемой современной медицины и изучается во всем мире. Согласно данным ВОЗ в мире уровень рождаемости среди подростков в 2018 году составил 44 на 1000 девочек-подростков в возрасте 15-19 лет. В России коэффициент рождаемости среди подростков 24 на 1000 женщин в возрасте 15-19 лет.

Юное материнство становится обычным явлением для России. В начале 2000-х гг. годов роды у несовершеннолетних наблюдались в 1,8–4,9% от общего их количества. В наши дни, когда сексуальный дебют подростков приходится в среднем на пятнадцатилетний возраст, процент родов среди юных женщин, несомненно, выше. Ежегодно на девушек 15–18 лет приходится более 10% родов и более 20% болезней, вызванных беременностью и родами [42, 68, 128, 134].

Сохранение репродуктивного здоровья детей и подростков относится к числу приоритетных задач здравоохранения, как в России, так и за рубежом,

поскольку девочки и подростки образуют резерв воспроизводства населения любой страны мира [36]. Несовершеннолетний возраст представляет собой один из важнейших этапов становления репродуктивной и нейроэндокринной систем, что обуславливает высокую частоту развития осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Именно подростковый период — болевая точка российской репродуктологии. Чтобы беременность наступала в здоровой репродуктивной системе, начинать заботиться о её сохранности следует ещё до начала половой жизни [31].

Многочисленные исследования последних лет активно указывают на резкое снижение доли абсолютно здоровых девочек, причем данная тенденция характеризует как общую, так и гинекологическую заболеваемость. Значительная часть подростков имеют метаболические нарушения, вредные привычки и ранний сексуальный опыт. В структуре гинекологической заболеваемости девушек в пубертатном периоде лидируют различные нарушения менструальной функции (60,7%) в т.ч.: альгодисменорея (19,4%), олигоменорея (13,6%), нерегулярные менструации (10,3%), аменорея (8,7%), гиперполименорея (6,2%), ювенильные маточные кровотечения (2,5%).

Воспалительные заболевания женских половых органов встречаются у 19,4% девушек, из которых 9,1% составляют вульвовагиниты: неспецифический (4,5%) и специфический (9,1%) – хламидиозный (5%), кандидозный (3,7%), гонорейный (0,4%), а также воспалительные заболевания верхнего отдела половых органов (5,8%). Основной причиной воспалительных заболеваний являются инфекции, передаваемые половым путём, что свидетельствует не только о раннем начале половой жизни [22, 55, 82, 111, 114].

В настоящий момент, по данным литературы, существуют различные мнения по вопросу, насколько благоприятно протекает беременность и роды у несовершеннолетних в своей возрастной категории.

Обращает на себя внимание рост соматической патологии юных первородящих за последние 30 лет, что может быть связано с общим ухудшением здоровья населения за последние десятилетия.

Так, если в 90-х годах наиболее часто встречались заболевания мочевыделительной системы (около 37%), эндокринные и обменные нарушения (27-30%), болезни сердечно-сосудистой системы (25-28%), то в настоящее время преобладают заболевания желудочно-кишечного тракта и печени (25,4%), болезни кожи (9,4%), болезни органов дыхания (8,2%), органов зрения (5,6 %), костной системы (4,2%) и неврологическая патология (1,6%) [32, 40, 118, 121].

Частота осложнений беременности у юных примерно одинаковая в рассматриваемые временные промежутки ( $87\pm 2\%$ ), однако ее структура имеет различия. В настоящее время в 2 раза чаще наблюдается развитие раннего токсикоза – 34%, фетоплацентарной недостаточности с исходом в синдром задержки роста плода различной степени – 32%, железодефицитные анемии – 64%. Стабильно высокой остается частота преждевременного разрыва плодных оболочек (23-24%), аномалий родовой деятельности (15-20%) преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (1,5%).

К настоящему времени отмечается значительное снижение родового травматизма у юных первородящих - с 75% в 90 годах XX века до 22% на 2017 г., в основном за счет увеличения частоты абдоминального родоразрешения - с 5% до 20% соответственно. Основными показаниями к абдоминальному родоразрешению остаются упорная слабость родовой деятельности, неправильное членорасположение плода, острая гипоксия плода и крупные его размеры [62, 63, 97, 98, 99, 102, 135, 137].

В литературе имеются исследования касающиеся сравнения юных первородящих с пациентками оптимального репродуктивного возраста. Более раннее начало половой жизни у юных женщин, приводящее к наступлению беременности и высокий инфекционный индекс (мочеполовые

инфекции и инфекции, передающиеся половым путем) связан с отсутствием сексуального образования и знаний о способах контрацепции. Одинаково часто у данной категории пациентов встречаются: анемия, заболевания мочеполовой системы, вегето-сосудистая дистония. У женщин оптимального репродуктивного возраста преобладает соматическая патология в виде заболеваний сердечно-сосудистой системы, нарушения жирового обмена, болезней печени и желчевыводящих путей.

У юных пациенток беременность чаще осложняется ранним токсикозом, угрозой прерывания на разных сроках и преэклампсией различной степени.

При сравнении способов родоразрешения в различных возрастных категориях, у юных чаще происходят роды через естественные пути – в 73% случаев против 54% у пациенток оптимального репродуктивного возраста. Частота оперативного родоразрешения статистически значимо выше у женщин оптимального репродуктивного периода - 60%, что в 2,2 раза чаще, чем у юных – 27% [76, 109, 131, 133, 150, 140].

В литературе встречаются работы, направленные на изучение патогенеза фетоплацентарной недостаточности, социальных и психологических аспектов у юных первородящих. Однако в имеющихся публикациях отсутствует единый подход к критериям включения и не включения в исследование, оцениваемым параметрам. Кроме того, в большинстве исследований группой сравнения являются женщины старшего репродуктивного возраста, что не позволяет установить причинно-следственные связи различного течения гестационного процесса у юных женщин.

## **1.2. Роль оксидативного стресса в формировании акушерских осложнений**

Известно, что наступление и прогрессирование беременности сопровождается адаптационными перестройками и повышенной метаболической активностью организма матери, связанной с формированием и развитием аллогенного плода.

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что на патогенез практически всех заболеваний человека существенное значение имеют неспецифические биохимические процессы, протекающие в различных компартментах клетки и определяющие реактивность организма, его адаптивный потенциал при действии эндогенных и экзогенных факторов. Одним из таких регуляторных метаболических механизмов являются процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, представляющие собой единую систему и обеспечивающие окислительно-восстановительный гомеостаз на оптимальном для целостного организма уровне. Оксидативный стресс (ОС) – это нарушение физиологического равновесия между окислением и восстановлением в пользу окисления, вызываемое активными формами кислорода (АФК). Процесс избыточного ОС приводит к массивному повреждению белков, липидов и ДНК клеточных структур [16, 25, 100, 145, 144].

Активные формы кислорода являются первыми радикалами, которые появляются при свободнорадикальном окислении и представляют собой обширные группы производных этого процесса, включающие: супероксид-анион ( $O_2^-$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ), гидроксильный радикал ( $-OH$ ), гидропероксид ( $ROOH$ ) [24, 83]. Свободные радикалы играют центральную роль в механизме повреждения и гибели клеток. Эти механизмы включают перекисное окисление липидов в плазме и органеллярных мембранах, окислительное изменение белков и нарушение целостности ДНК. АФК занимают ведущее место в патогенезе радиационного поражения, деструкции тканей, вызванной развитием воспалительной реакции, постишемических, реперфузионных и гипероксических повреждений, а также целого ряда бронхо-легочных, сердечно-сосудистых и генетически обусловленных заболеваний. [34, 59, 124].

Хроническая анемия и анемия развившаяся во время беременности – это наиболее распространенные заболевания, в половине случаев связанные с дефицитом железа, которые могут неблагоприятно влиять на исход



беременности. Исследования последних лет подтверждают, что у беременных с анемией отмечается повышение концентрации ПОЛ и малонового диальдегида при снижении суммарного потенциала антиоксидантной системы. Особенности метаболизма эритроцитов увеличивают вероятность возникновения оксидативного стресса в результате спонтанного автоокисления гемоглобина с образованием супероксид-аниона ( $O_2 \cdot^-$ ), особенно в условиях гипоксии [9, 43, 67, 106, 138, 147, 149].

Пусковым механизмом дифференцировки и пролиферации клеток для имплантации зародыша и ангиогенеза плаценты является оксидативный стресс. Также на ранних сроках гестации контролируемый ОС играет важную роль в формировании плаценты и становлении ее функций. Включение материнской артериальной циркуляции и увеличение напряжения кислорода в плаценте приводят к избыточной продукции активных форм кислорода и напряжению антиоксидантной системы (АОС). При различных патологиях беременности зачастую наблюдается дисфункция АОС и смещение общего окислительно-восстановительного баланса в сторону окисления, накопление свободных радикалов и развитие неконтролируемого ОС [61, 94, 101, 104].

При физиологически протекающей беременности и контролируемым ОС эмбрион развивается в условиях низкого напряжения кислорода, которое защищает дифференцирующиеся клетки от повреждения свободными радикалами. При завершении эмбриогенеза полностью устанавливается межворсинчатая циркуляция и внутриплацентарная концентрация кислорода повышается в 3 раза. Начало циркуляции является нормальным прогрессивным феноменом «периферия-центр», но высокие уровни оксидативного стресса на периферии могут индуцировать образование участков отслойки хориона [35, 45, 47, 132].

При осложненной беременности инвазия эндометрия вневорсинчатым трофобластом значительно снижена, закупорка спиральных артерий менее полная, что предрасполагает к раннему началу циркуляции материнской крови и связанное с этим нарушение плацентации, которое приводит к

прерыванию беременности и преэклампсии. Адаптация плаценты к увеличению напряжения O<sub>2</sub> и O<sub>С</sub> в конце 1-го триместра усиливает экспрессию и активность антиоксидантных генов для защиты ткани плода от вредного воздействия эффектов АФК в критические фазы эмбриогенеза и органогенеза [23, 85].

Пусковым моментом в развитии преэклампсии является активация свободнорадикального окисления на фоне антиоксидантной недостаточности. При дисбалансе происходит выброс в кровоток матери гидроперикисей липидов, которые обладают высокой токсичностью и реактивностью. За счет них происходит повреждение эндотелия сосудов, разрушение его мембраны, что приводит к нарушению синтеза простациклинов. Дисбаланс простациклина и тромбоксана в организме беременной в сторону преобладания последнего вызывает агрегацию тромбоцитов и вазопрессорные эффекты, что в итоге приводит к проявлению симптомокомплекса преэклампсии [3, 53, 58, 95, 127, 126].

Кроме того, была доказана роль оксидативного стресса в сосудистой дисфункции плаценты и нарушении адаптации новорожденного [70]. При исследовании системы мать-плацента-плод было обнаружено, что уровень продуктов перекисного окисления липидов и малонового диальдегида значительно снижен в пупочном канатике по сравнению с материнской кровью [148]. Эти данные указывают на ключевую роль плаценты в предохранении плода от негативного воздействия окислительного стресса, возникающего в крови матери во время беременности [28].

Согласно данным литературы у женщин с угрозой преждевременных родов и внутриутробной задержкой роста плода выявлено повышение продуктов оксидативного стресса на фоне ослабления антиоксидантных систем, проявляющихся в снижении содержания и уровня активности ключевых защитных ферментов – супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы [44, 53].

Развитие оксидативного стресса наблюдается у женщин с изначально неблагоприятным преморбидным фоном, в виде сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения. В ряде исследований было установлено, что уровень малонового диальдегида в крови у беременных с нарушениями углеводного обмена был достоверно выше, чем у женщин с нормальной толерантностью к глюкозе. В случае развития беременности на фоне артериальной гипертензии отмечается более выраженная продукция супероксидного анион-радикала и нарушение процессов утилизации перекиси водорода. При этом активация антиоксидантной защиты носит приспособительно-компенсаторный характер для создания более благоприятных условий прогрессирования беременности [19, 24].

### **1.3. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов**

Токсическое действие активных форм кислорода в организме предотвращается за счет действия системы антиоксидантной защиты. В нормальных условиях у человека содержание ферментных антиоксидантов не зависит от возраста, пола, массы тела. В то же время при различных патологических состояниях концентрация и активность ферментов антиоксидантной системы может изменяться в различных направлениях [29].

Главной дышащей органеллой клетки является митохондрия, содержащая большое количество активных ферментов и коферментов в дыхательной цепи и являющаяся потенциальным источником свободных радикалов при одноэлектронном восстановлении кислорода. В связи с этим митохондрии обладают последовательной системой защиты от активных форм кислорода, включающей следующие этапы [116, 129]:

1. Поглощение кислорода активной цитохромоксидазой, обеспечивающей четырехэлектронное восстановление кислорода с образованием воды.

2. Реокисление  $O_2 \bullet$  - в кислород под действием окисленного цитохрома C, десорбированного с внутренней митохондриальной мембраны в межмембранное пространство.

3. Трансформация  $O_2 \bullet$ - под влиянием СОД митохондриального матрикса в перекись водорода с последующей утилизацией перекиси при участии глутатионпероксидазы и каталазы в матриксе митохондрий.

4. Удаление активных форм кислорода в матриксе при участии токоферола,  $CoQH_2$ , аскорбита и других антиоксидантов

В настоящее время к антиоксидантной защите относят физиологические и биохимические механизмы. Физиологический контроль заключается в регуляции поступления кислорода в клетку. Биохимическая защита реализуется посредством ферментативных и неферментативных систем. Ферментативные антиоксиданты характеризуются высокой специфичностью действия, направленного против определенных АФК; специфичностью клеточной и органной локализации, а также использованием металлов в качестве катализаторов. Наиболее важными антиоксидантными ферментами являются супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионзависимые пероксидазы, которые влияют на начальную стадию свободнорадикального процесса, регулируя содержание активных форм кислорода [56, 92, 120].

Одну из первых линий защиты клеток от агрессивного действия свободных радикалов обеспечивают ферменты – супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионзависимые пероксидазы и трансферазы, удаляющие органические перекиси. Исключительно важным моментом эффективности ферментного звена антиоксидантной системы является сбалансированность активности СОД, каталазы и пероксидазы. Подавление активности одного из ферментов антиоксидантной системы может привести к избыточному накоплению активных форм кислорода и деструкции клеток [60, 66, 73, 141].

Супероксиддисмутаза один из основных ферментов антиоксидантной системы, содержащийся во всех клетках, потребляемых кислород. СОД превращает супероксидные анион-радикалы в молекулярный кислород и перекись водорода, которая разрушается ферментами – каталазой и пероксидазой, что обрывает цепь свободнорадикального окисления. Супероксиддисмутаза является мощным ингибитором свободнорадикального окисления в организме, защищающим биополимеры (белки, нуклеиновые кислоты и др.) от окислительной деструкции. Супероксиддисмутаза – индуцируемый фермент, т.е. синтез его, увеличивается, если в клетках активируется ПОЛ [50, 91, 142].

Важнейшим восстановительным и детоксикационным потенциалом обладает система глутатиона, включающая собственно глутатион и еще три фермента (глутатионпероксидазу, глутатионтрансферазу и глутатионредуктазу), – единственная в организме, которая участвует в трех линиях защиты из четырех. Глутатион (GSH) – является важнейшим низкомолекулярным внутриклеточным тиолсодержащим трипептидом, синтез которого происходит практически во всех эукариотических клетках. Специфика строения GSH и относительно высокий уровень концентрации внутри клетки позволяют ему участвовать в работе антиоксидантной системы, в восстановлении дисульфидов, гидроперекисей, сульфеновой кислоты, детоксикации альдегидов, ксенобиотиков, в регуляции гомеостаза некоторых металлов, обеспечении необходимого уровня восстановленной аскорбиновой кислоты, а также влиять на процессы регуляции многочисленных путей внутриклеточного сигналинга, имеющих важное значение в контроле экспрессии генов, клеточного цикла, апоптоза.

Глутатион существует в организме в двух формах: окисленной (GSSG, неактивной) и восстановленной (GSH, активной). Соотношение концентраций восстановленного и окисленного глутатиона в норме составляет 10/1, а уменьшение соотношения является маркером оксидативного стресса. Глутатионредуктазу относят к ферментативному

звену эндогенной системы антиоксидантной защиты, играющую основную роль в поддержании отношения восстановленного глутатиона к окисленному [18, 48, 79, 81].

К неферментным антиоксидантам относится многочисленная группа соединений, способных предотвращать окислительное повреждение путем прямого и косвенного взаимодействия с АФК. Обладая сравнительно небольшими размерами молекул, они способны проникать через клеточные мембраны и располагаться в непосредственной близости от биологической мишени. К водорастворимым антиоксидантам относятся аскорбиновая кислота, мочевая кислота, гистидиновые дипептиды. В группу липофильных антиоксидантов входит: витамин Е, А, провитамины (каротины, каротиноиды), альфа-липоевая кислота [75, 80, 89, 110].

#### **1.4. Гены системы детоксикации**

Уровень активности внутриклеточных ферментов антиоксидантной защиты генетически детерминирован, причем избыточное накопление в клетках супероксидного анион-радикала или перекиси водорода сопровождается депрессией участков генома, ответственного за активность внутриклеточных ферментативных антиоксидантных систем [54].

Выявление молекулярно-генетических маркеров репродуктивной патологии является важной научно-практической задачей, решение которой позволит использовать их при оценке индивидуальной предрасположенности к репродуктивной патологии и своевременной профилактике, выборе тактики терапии. При наличии функционально ослабленных вариантов генов метаболизма ксенобиотиков увеличивается риск возникновения некоторых частых мультифакториальных заболеваний (эндометриоза, невынашивания беременности, преэклампсии, плацентарной недостаточности, бронхиальной астмы, язвенной болезни желудка и т.д.) [1, 8].

Ген SOD2 локализуется на хромосоме 6q25, кодирует фермент супероксиддисмутазу 2. Полиморфизм +9C>T (rs4880) (Ala16Val) влияет на

вторичную структуру сигнального пептида. Полиморфная изоформа белка характеризуется нестабильным альфа-спиральным участком сигнального домена, что влияет на транспорт фермента из цитоплазмы в матрикс митохондрий. В результате данный полиморфизм может обуславливать дефицит фермента в митохондриях [37, 72]. Полиморфизм Ala16Val гена SOD2 является часто изучаемым однонуклеотидным полиморфизмом и связан с различными патологиями, такими как астма, сахарный диабет, кардиомиопатия, онкологические заболевания [122, 136].

Бразильские ученые доказали, что носительство полиморфизма Val16Val гена SOD2 вносит вклад в гиперхолестеринемию и гипергликемию, что в свою очередь увеличивает риск нейроваскулярных событий, которые могут приводить к инсульту [84]. Полиморфизм этого гена изучался у пациенток с преэклампсией среди триады мать-отец-ребенок, и было установлено что наличие у отца гетеро- или гомозиготного генотипа увеличивает риск к предрасположенности матери по развитию преэклампсии [105].

Ген GSTP1 кодирующий активность глутатион-S-трансфераз картирован на 11 хромосоме (11q13). Глутатион-S-трансферазы представляют собой семейство ферментов, которые играют важную роль в детоксикации, катализируя конъюгацию многих гидрофобных и электрофильных соединений с восстановленным глутатионом. Особенностью GSTP1 является то, что кроме участия в клеточном метаболизме он выступает в качестве ингибитора группы протеинкиназ, участвующих в процессах клеточной пролиферации и апоптоза. Этот ген экспрессируется в органах респираторного тракта, селезенке, плаценте, мозге. Описаны 3 гаплотипных варианта гена GSTP1, связанные с полиморфизмом нуклеотидных последовательностей в 105 и 114 кодонах. Гаплотип GSTP1 А («дикий тип») имеет ATC (Ile) в кодоне 105 и GCG (Ala) в кодоне 114. Для гаплотипа В характерны кодоны GTC (val) и GCG (ala) соответственно, для гаплотипа С – GTC (val) и GTG (val). Обе

аминокислотные замены происходят в активном центре фермента, поэтому для аллелей характерна разная ферментативная активность белковых продуктов. В зарубежных исследованиях было показано, что носительство гаплотипа С является генетическим маркером, ассоциированным с повышенным риском развития первичного бесплодия, привычного невынашивания беременности и эндометриоза. У пациенток с преэклампсией выявлено носительство гаплотипов В и С, а также более низкий уровень активности глутатионзависимых ферментов в плаценте по сравнению со здоровыми женщинами, что позволяет сделать предположение об активации защитных механизмов данных ферментов при развитии преэклампсии [78, 87, 96, 123].

Отечественными исследователями установлен факт повышенной встречаемости ослабленного генотипа по генам метаболизма ксенобиотиков у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и низким качеством эмбрионов, полученных при прохождении процедуры экстракорпорального оплодотворения. Возможно, носительство функционально неполноценных аллелей по генам семейства глутатион-S-трансфераз оказывает негативное влияние на качество ооцита и, как следствие, на качество эмбриона. Вероятно, такой генотип пациенток обуславливает превышение критического уровня свободно-радикальных процессов в развивающемся фолликуле и ведет к повреждению генетического материала яйцеклетки и нарушению процессов раннего эмбрионального развития [11, 12, 13, 30, 64].

Полиморфные варианты генов АОС, обуславливая функциональную вариативность белковых продуктов, влияют на широкий спектр биохимических реакций, направленных на активацию антиоксидантной системы, детерминируя тем самым риск реализации широкого спектра патологических состояний [65].



**Материалы главы 1 опубликованы в следующих работах**

1. Гаева О.Э. Современные проблемы ювенильного акушерства / О.Э. Гаева, Н.В. Путилова, Р.Т. Шакиров, С.В. Кинжалова // Акушерство и гинекология. – 2019. №11. С. 20-25.
2. Гаева О.Э. Раннее материнство как объект пристального внимания / О.Э. Гаева, Н.В. Путилова // Материалы конгресса акушеров-гинекологов УФО с международным участием «Инновации в перинатальной и репродуктивной медицине». – 2019. – С. 12-13– Екатеринбург (тезисы).
3. Шакиров Р.Т. Влияние длительной эпидуральной анальгезии родов на уровень послеродовой тревоги и депрессии у юных первородящих женщин / Р.Т. Шакиров, С.В. Кинжалова, Р.А. Макаров, О.Э. Гаева, Н.В. Путилова // Лечение и профилактика. – 2020. №4 (9). С. 30-34.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Дизайн исследования**

В исследование были включены 110 пациенток в возрасте с 14 до 17 лет. Оценивалось течение беременности в III триместре и родового акта у юных первородящих, а также состояние их новорожденных. В ходе исследования все пациентки были разделены на 2 группы: основную и контрольную (рисунок 1).

Основная группа включала 80 пациенток с осложненным течением беременности и родов и их новорожденные. Контрольную группу составили 30 пациенток с физиологически протекающей беременностью и родами и их новорожденные.

Экзационационная выборка для проверки математической модели формирования осложненного течения беременности в модели нейронной сети включала 20 пациенток основной группы и 10 пациенток контрольной группы.

Экзационационная выборка для проверки математической модели формирования осложненного течения родового акта в модели нейронной сети включала 25 пациенток основной группы и 10 пациенток контрольной группы.

Работа проводилась на базе ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ в 2018-2021 гг.

### **Критерии включения пациенток в исследование**

Первородящие пациентки в III триместре беременности в возрасте от 14 до 17 лет, включительно, с одноплодной беременностью.

### **Критерии исключения**

- возраст старше 18 лет
- пациентки с многоплодной беременностью
- пациентки с гестационным сахарным диабетом на инсулинотерапии
- пациентки с ВИЧ, вирусными гепатитами
- декомпенсированная экстрагенитальная патология пациентки, требующая немедленного родоразрешения
- пациентки с врожденными пороками развития внутренних половых органов

**Методология исследования:** открытое продольное когортное контролируемое исследование.



Рисунок 1 - Дизайн исследования

## 2.2. Клиническая характеристика анализируемых групп больных

Средний возраст пациенток обеих групп был сравним и составил  $16,4 \pm 0,1$  лет в основной группе и  $16,2 \pm 0,2$  лет в группе контроля ( $p > 0,05$ ) (таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика исследованных групп

Данные анамнеза	Основная группа n=80	Контрольная группа n=30
Средний возраст, лет	$16,4 \pm 0,1$	$16,2 \pm 0,2$
Рост, см	$161,6 \pm 0,6$	$161,5 \pm 1,3$
Вес, кг	$68,5 \pm 1,0$	$66,2 \pm 1,9$
Вес при рождении, гр.	$3130,9 \pm 50,2^*$	$3405,3 \pm 68,0$
Срок беременности женщины при рождении, недель	$38,5 \pm 0,2^*$	$39,2 \pm 0,2$
Примечание: * различия статистически значимы, $p < 0,05$		

Средний показатель роста у беременных основной группы составил  $161,6 \pm 0,6$  см, в контрольной  $161,5 \pm 1,3$  см ( $p > 0,05$ ); вес  $68,5 \pm 1,0$  кг в основной группе и  $66,2 \pm 1,9$  кг, в контрольной группе ( $p > 0,05$ ).

Все юные женщины родились доношенными, однако гестационный возраст на момент рождения пациенток основной группы был достоверно ниже, чем в контрольной и составил  $38,5 \pm 0,2$  и  $39,2$  недель соответственно ( $p < 0,05$ ). Масса женщин на момент их рождения в основной группе также была достоверно ниже, чем в контрольной -  $3130,9 \pm 50,2$  гр. против  $3405,3 \pm 68,0$  гр. соответственно ( $p < 0,05$ ).

При сравнении социального статуса установлено, что пациентки основной группы чаще воспитывались в неполной семье (35%), в сравнении с пациентками группы контроля (16,7%), но без достоверной разницы ( $p > 0,05$ ).

Вредные привычки чаще имели пациентки основной группы - 42,5% и 20% пациенток контрольной группы ( $p>0,05$ ).

При анализе соматического анамнеза достоверная разница получена по наличию хронической анемии, встречающейся только у пациенток основной группы в 58,8% (таблица 2).

Таблица 2 – Соматический анамнез пациенток

Показатель	Основная группа n=80		Контрольная группа n=30	
	%	абс.	%	абс.
Заболевания ЛОР органов	15	12	10	3
Заболевания ЖКТ	27,5	22	13,3	4
Заболевания МВС	43,8	35	33,3	10
Заболевания ССС	6,3	5	-	-
Эндокринные заболевания	2,5	2	-	-
Анемия 1 степени	58,8*	47	-	-
Анемия 2 степени	10	8	-	-
Анемия 3 степени	1,3	1	-	-
Примечание: * различия статистически значимы, $p<0,05$				

У пациенток основной группы заболевания сердечно-сосудистой системы были выявлены в 6,3% случаев, эндокринной системы в 2,5% случаев, при полном отсутствии этой патологии у пациенток группы контроля.

По остальным параметрам пациентки обследуемых групп были сравнимы.

Так заболевания ЛОР-органов у пациенток основной и контрольной групп встречались примерно с одинаковой частотой: 15% против 10% соответственно ( $p>0,05$ ).

Заболевания желудочно-кишечного тракта были выявлены у 27,5% пациенток основной группы, в сравнении с контрольной группой, где встречаемость данной патологии составила 13,3% случаев ( $p>0,05$ ).

Хронические заболевания мочевыделительной системы несколько чаще встречались в основной группе - 43,8% против группы контроль - 33,3%, однако достоверных отличий получено не было ( $p>0,05$ ).

Анализируя акушерско-гинекологический анамнез пациенток выявлено, что возраст менархе в основной и контрольной группах статистически не различался и составил  $12,6\pm 0,1$  и  $12,7\pm 0,2$  соответственно ( $p>0,05$ ) (таблица 3).

Таблица 3 – Акушерско-гинекологический анамнез пациенток

Показатель	Основная группа n=80	Контрольная группа n=30
Возраст менархе, лет	$12,6\pm 0,1$	$12,7\pm 0,2$
Начало половой жизни, лет	$14,9\pm 0,6^*$	$15,5\pm 0,9$
Гинекологические заболевания, %	30*	6,7
Аборт в анамнезе, %	1,3	3,3
Самопроизвольный выкидыш в анамнезе, %	8,8	-
Примечание: * различия статистически значимы, $p<0,05$		

Возраст начала половой жизни у пациенток основной группы был достоверно ниже и составил  $14,9\pm 0,6$  лет по сравнению с пациентками группы контроля, в которой этот показатель составил  $15,5\pm 0,9$  лет ( $p<0,05$ ).

Гинекологические заболевания достоверно чаще наблюдались у пациенток основной группы и составили 30% против 6,7% в контрольной ( $p < 0,05$ ). Среди гинекологических заболеваний встречались: нарушения менструального цикла у пациенток основной группы в 18,8% случаев, против 6,7% в контрольной. Опухолевидные образования яичников встречались только у пациенток основной группы в 11,2% ( $p > 0,05$ ). Инфекции, передающиеся, половым путем встречались среди пациенток основной группы и составили 11,3% при полном отсутствии в группе контроля ( $p > 0,05$ ).

Самопроизвольные выкидыши в I триместре встречались только среди пациенток основной группы и составили 8,8%. Прерывание беременности по желанию несколько чаще встречались в контрольной группе и составило 3,3% против 1,3% в основной группе ( $p > 0,05$ ).

Все пациентки основной и контрольной групп были первородящими.

## **2.3. Методы исследования**

Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами объемов обследования в акушерстве, рекомендациями по лабораторной диагностике антиоксидантного статуса, молекулярно-генетическими и статистическими исследованиями.

### **2.3.1. Общий анализ крови**

Общий анализ крови выполнен на гематологическом анализаторе «Cell-Dyn – 3500R» фирмы «Abbott diagnostics» (США). Определялись следующие параметры: гемоглобин, количество эритроцитов, гематокрит, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов и содержание (в %) форменных элементов крови. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли унифицированным микрометодом Панченкова.



### **2.3.2. Биохимическое исследование крови**

Биохимическое исследование сыворотки венозной крови проводилось на биохимическом автоматическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония) с помощью унифицированных тест-систем производства Cormay (Польша), Axis (Великобритания). Биохимические методы исследования включали исследование содержания в крови матери общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, АЛТ, АСТ крови.

### **2.3.3. Исследование системы гемостаза**

Лабораторная диагностика системы гемостаза осуществлялась на коагулографе серии Helena, модель Helena AC-4 (HELENA BioSciences Europe, Великобритания) использовались реагенты и расходные материалы к коагулографу серии Helena (HELENA BioSciences Europe, Великобритания), регистрационный номер ФС№2006/2518, США.

Для оценки состояния плазменного звена гемостаза определялось активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), уровень фибриногена (ФГ), международное нормализованное отношение (МНО), растворимые комплексы фибрин-мономеров (РФМК).

### **2.3.4. Исследование показателей антиоксидантной системы**

Исследование показателей АОС сыворотки венозной крови проводилось на анализаторе с помощью унифицированных тест-систем. Определялись общий антиоксидантный статус крови (TAS), активность глутатионредуктазы (Gl.Red), супероксиддисмутазы 2 (SOD 2).

### 2.3.5. Молекулярно-генетические методы исследования

Всем женщинам проводилось молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» (ПЦР-РВ).

Для генотипирования образцы ДНК выделяли из венозной крови, взятой в пробирку с ЭДТА в качестве антикоагулянта, используя комплект реагентов для выделения ДНК «Проба РАПИД-Генетика» (ООО «НПО ДНК-Технология»). Для оценки количества выделенной ДНК использовался набор реагентов для контроля забора материала методом ПЦР (ООО «НПО ДНК-технология», Россия).

На полученных образцах в режиме «реального времени» проводили ПЦР с использованием комплектов реагентов и протокола для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития синтеза ферментов антиоксидантной защиты с измененной активностью.

Регистрация и учет результатов проводились автоматическим программным обеспечением для детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-технология», Россия, регистрационное удостоверение № ФСР 2007/01250).

В работе изучено 3 полиморфных вариантов генов метаболизма, ассоциированных с синтезом ферментов антиоксидантной системы с измененной активностью. Исследуемые локусы и полиморфизмы представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Исследуемые гены и полиморфизмы

Ген	Полиморфизм	OMIM (rs)	Белковый продукт
SOD 2	+9T/C или ala16val	4880	Супероксиддисмутаза 2 или марганцевая супероксиддисмутаза
GSTP1	A313G или ile105val	1695	Глутатионзависимые ферменты
GSTP1	2285C>T или ala114val	1138272	Глутатионзависимые ферменты

### **2.3.6. Методы оценки состояния фетоплацентарного комплекса**

Биофизический профиль внутриутробного плода и состояние кровообращения в системе мать-плацента-плод оценивались при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) с доплерометрией на аппарате ультразвуковом медицинском диагностическом «ACUSON Antares premium edition» с принадлежностями (SIEMENS Medical Solutions USA, Inc., США, ФС № 2005/1704).

Оценка состояния сердечной деятельности плода (кардиотокография) проводилась на аппарате Sonicaid Team Care/Trend. Оценивались: частота базального ритма, наличие акцелераций или эпизода LTV (вариабельность более 10 перцентилия нормативных значений для данного срока беременности), отсутствие децелераций более 20 уд/мин, stv более 5 м/сек, количество шевелений плода более 20 в час, что соответствовало критериям Доуза-Редмана.

### **2.3.7. Оценка состояния новорожденного**

Характеристика состояния новорожденного включала оценку по шкале Апгар (1 - 5 мин) на момент рождения, определение весо-ростовых параметров.

### **2.3.8. Методы статистической обработки данных**

Первичный анализ с расчетом средних значений, стандартных отклонений, стандартных ошибок для количественных переменных и частотного распределения для бинарных данных был выполнен с использованием «Microsoft Office, Excel 2016» (рисунок 2).

Сравнение непрерывных количественных данных проведено с использованием t-критерий Стьюдента. Для сравнения бинарных данных

применялся либо точный критерий Фишера (F-критерий), либо критерий Пирсона ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса (если абсолютные частоты были меньше 10).

Критерий Фишера и Пирсона рассчитывался с использованием прикладных программ «STATISTICA 13» и «MedCalc 19.0.7».

Нулевая гипотеза отклонялась при  $p < 0,05$ .

Корреляционный анализ проведен с использованием непараметрического метода по Спирмену в рамках программы «STATISTICA 13».

Отбор переменных для вторичного анализа данных выполнен с использованием результатов сравнения групп по вышеперечисленным критериям, а также процесса аналитического исследования имеющегося массива информации с целью выявления определенных закономерностей и систематических взаимосвязей между переменными в рамках раздела добычи данных (Data mining) в «STATISTICA 13».

Определение значимых различий комбинаций генов в изучаемых группах выполнено с использованием прикладной программы «Multifactor Dimensionality Reduction» (mdr 3.0.2). В процессе моделирования были использованы высоко консервативные настройки поиска конфигурации модели, которые позволили однозначно дифференцировать наличие/отсутствие статистически значимых эффектов: количество атрибутов (attribute count range) – от 1 до n (где n – количество переменных в модели); воспроизводимость модели (cross-validation count) – 10; анализ топ-моделей (track top models) – 1000; поиск конфигурации модели (search method configuration) – exhaustive; метод сравнения (ambiguous cell analysis) – fisher's exact test; классификация ячеек (ambiguous cell assignment) – unclassified.

Тест на соответствие распределения генотипов закону Харди-Вайнберга в обеих выборках проводили с помощью критерия  $\chi^2$  с использованием программы Hardy-Weinberge equilibrium. Относительный риск оценивали по показателю соотношения шансов (odds ratio, OR) с 95%-ным доверительным интервалом (95%CI). Нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ .

Расчет решающего правила прогноза производился методом логистической регрессии в «STATISTICA 13».

Определение чувствительности (Se) и специфичности (Sp) всех переменных входящих в математическую модель, результирующего значения математической модели и выбор порога отсечения вычислены в ROC анализе программы MedCalc.

Проверка математической модели проведена на экзаменационной выборке в модели нейронной сети программы «STATISTICA 13».

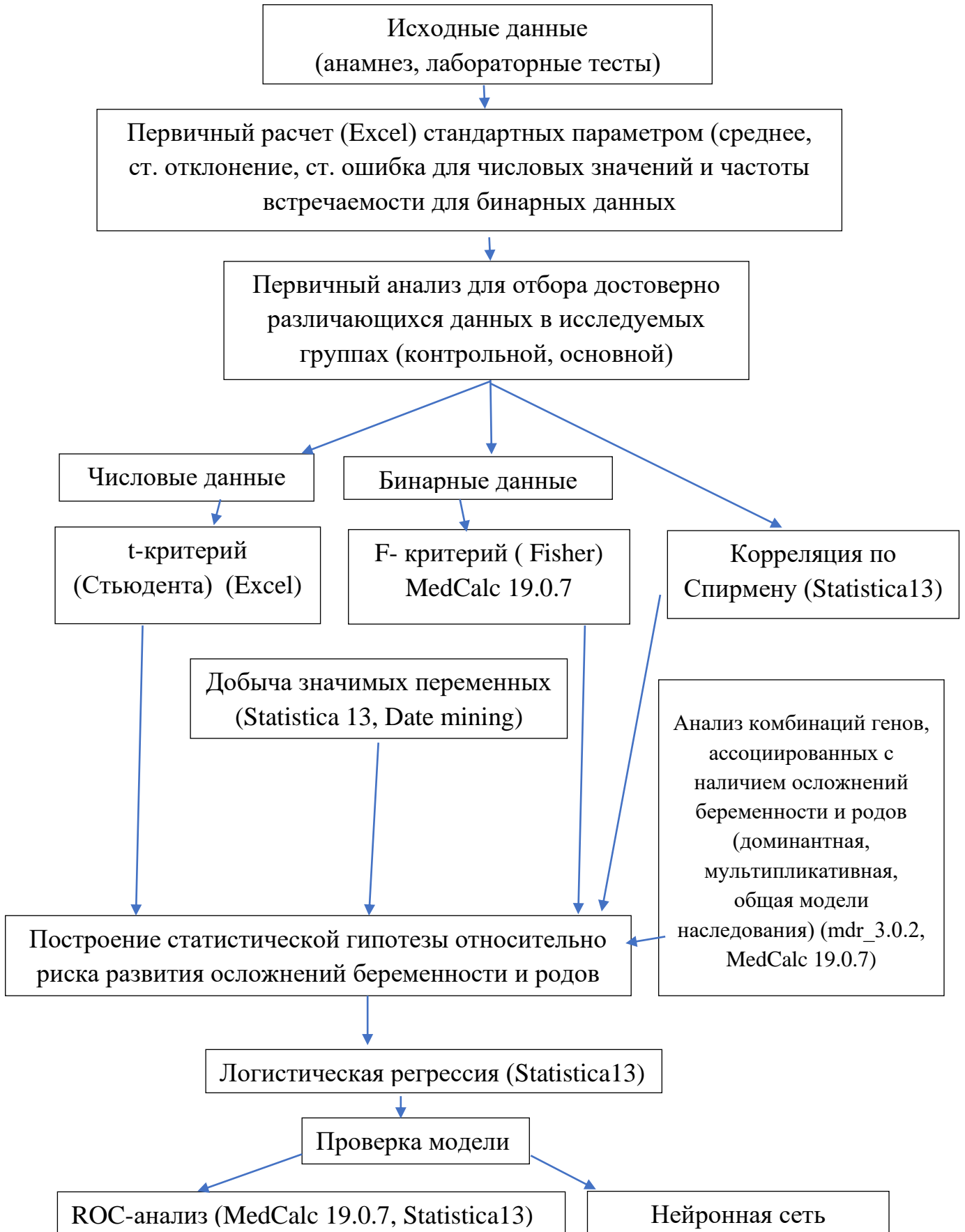


Рисунок 2 - Схема статистической обработки данных

Данные об общем количестве выполненных исследований приведены в таблице (Таблица 5).

Таблица 5 - Общее количество выполненных исследований

Вид исследования	Количество исследований
Общеклинические анализы (ОАК, биохимический анализ крови, коагулограмма)	110
Антиоксидантный статус:	
-активность глутатионредуктазы	330
- активность супероксиддисмутазы 2	110
-TAS	330
Генетические полиморфизмы генов второй фазы детоксикации (GSTP1: ala114val; GSTP1: ile105val; SOD 2 ala16val)	110
УЗИ плода с доплерометрией	110
Кардиотокография	110
Всего исследований	1210

### **ГЛАВА 3. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВОГО АКТА У ЮНЫХ ПЕРВОРОДЯЩИХ**

Настоящая глава посвящена изучению особенностей течения гестационного процесса и родового акта у юных первородящих женщин и поиску этиопатогенетических аспектов формирования патологии перинатального периода у данного контингента пациенток.

#### **3.1. Анализ течения беременности и родов у пациенток исследуемых групп**

Оценивая, течение гестационного процесса выявлено, что у пациенток основной группы встречались следующие осложнения беременности: угроза преждевременных родов - 45%, плацентарная недостаточность 58,8%, гестационный сахарный диабет 26,3% (рисунок 3). Также среди осложнений беременности у пациенток основной группы встречались истмико-цервикальная недостаточность – 7,5%, гестационная артериальная гипертензия – 8,8%, умеренная преэклампсия – 2,5%.



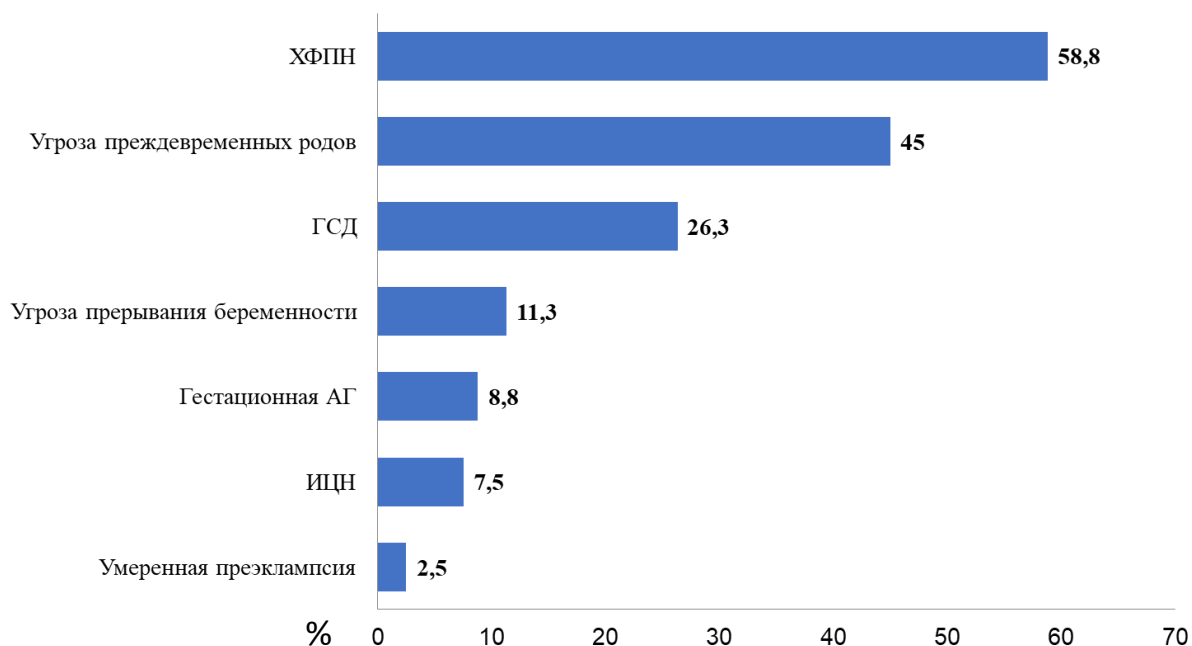


Рисунок 3 - Спектр осложнений гестации у пациенток основной группы

Плацентарная недостаточность с исходом в синдром задержки роста плода 1 и 2 степени встречалась в 35%, с нарушением маточно-плацентарного кровотока в 36,3%. В контрольной группе осложненного течения беременности не зафиксировано.

Срочными родами завершилась беременность у 97,5% пациенток основной группы и 100% пациенток контрольной группы. Родоразрешение в сроке преждевременных родов произошло в 2,5% случаев у пациенток основной группы.

Преждевременное излитие околоплодных вод произошло в 46,3% случаев среди пациенток основной группы, а в группе контроля в 6,7% ( $p < 0,05$ ). Длительный безводный промежуток сформировался у 23,8% пациенток основной группы против 3,3% пациенток группы контроля ( $p < 0,05$ ) (таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика начала родовой деятельности среди исследуемых групп

Показатель	Основная группа n=80		Контрольная группа n=30	
	%	абс.	%	абс.
ПРПП	46,3*	37	6,7	2
Длительный безводный промежуток	23,8*	19	3,3	1
Примечание: * различия статистически значимы, $p < 0,05$				

Подготовка родовых путей проводилась антигестагенами в 37,5 % (n=30) случаев в основной группе и в 43,3% (n=13) в группе контроля ( $p > 0,05$ ).

Программированные роды проводились только среди пациенток основной группы в 8,8% (n=7), способом амниотомии ( $p > 0,05$ ).

У пациенток основной группы в 56,3% случаев продолжительность родов была физиологической, в 13,8% роды были быстрыми, в 5% стремительными, в 1,3% затяжными. У пациенток контрольной группы в 100% случаев продолжительность родов была физиологической ( $p > 0,05$ ) (рисунок 4).

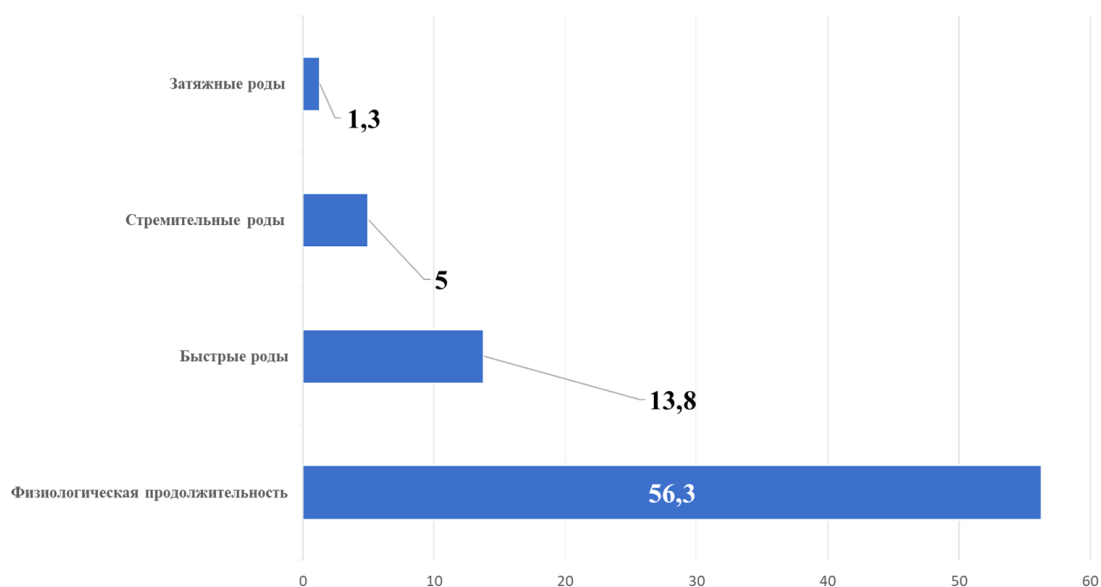


Рисунок 4 – Продолжительность родов у пациенток основной группы

Анализ способов родоразрешения показал, что через естественные родовые пути в основной группе были родоразрешены 76,3% пациенток, против 100% пациенток контрольной группы. Родоразрешение способом операции кесарева сечения встречалось только у пациенток основной группы и составило 23,7% ( $p < 0,05$ ), из них 8,7% в плановом порядке, 15% в экстренном (рисунок 5).



Рисунок 5 – Характеристика способов родоразрешения

Показаниями для планового абдоминального родоразрешения послужили неправильное членорасположение плода – 2,5%, синдром задержки роста плода 2 степени – 3,8%, умеренная преэклампсия – 1,3%, хроническая гипоксия плода – 1,3%, миопия высокой степени – 1,3%. Показаниями для экстренного родоразрешения послужили острая гипоксия плода – 10%, слабость родовой деятельности – 8,8%, клинически узкий таз – 1,3%, хориоамнионит – 2,5%. Анализ течения родовой деятельности показал, что основными осложнениями родовой деятельности, приводящими к оперативному родоразрешению, у пациенток основной группы являются: первичная слабость родовой деятельности – 21,3%, острая гипоксия плода – 23,8% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 6).



Рисунок 6 – Спектр осложнений родового акта у пациенток основной группы исследования, приводящих к оперативному родоразрешению

В 10% случаев острая гипоксия плода была зафиксирована в первом периоде родов и послужила показанием для абдоминально родоразрешения в неотложном порядке, а в 13,8% случаев во втором периоде родов и для

улучшения перинатального исхода проводилось оперативное родоразрешение способом вакуум-экстракции плода.

Обезболивание родов проводилось пациенткам обеих групп исследования. Метод длительной эпидуральной анестезии применялся в 26,3% случаев среди пациенток основной группы, против 6,7% группы контроля. Инъекционный метод (атаралгезия) использовался у 13,8% пациенток основной группы и у 26,7% пациенток контрольной группы ( $p>0,05$ ).

С целью улучшения перинатальных исходов и профилактики травматизма пациенткам исследуемых групп была проведена эпизиотомия 25% основной группы и 23,3% группы контроля (таблица 7).

Таблица 7 – Родовой травматизм среди пациенток исследуемых групп

Показатель	Основная группа n=80		Контрольная группа n=30	
	%	абс.	%	абс.
Эпизиотомия	25	20	23,3	7
Разрыв шейки матки 1 ст.	8,8	7	6,7	2
Разрыв шейка матки 2 ст.	3,8	3	3,3	1
Разрыв промежности 1 ст.	2,5	2	3,3	1
Разрывы влагалища	26,3	21	43,3	13
Примечание: Достоверных различий не выявлено, $p>0,05$				

Среди родового травматизма чаще встречались разрывы влагалища (26,3% в основной группе, против 43,3% в группе контроля).

Осложнения послеродового периода встречались только среди пациенток основной группы. Ранее гипотоническое кровотечение произошло у 8,8% пациенток, послеродовый эндометрит развился у 6,3% пациенток.

### 3.2. Сравнительная характеристика показателей красной крови, основного обмена и гемостаза у беременных основной и контрольной групп исследования

При анализе показателей красной крови выявлено, достоверно значимое, снижение уровня гемоглобина в III триместре беременности у пациенток основной группы ( $108,2 \pm 1,2$  г/л), по сравнению с пациентками контрольной группы ( $115,1 \pm 0,9$  г/л) (таблица 8) ( $p < 0,05$ ).

Таблица 8 - Анализ показателей общего анализа крови у беременных основной и контрольной групп исследования

Параметр общего анализа крови, единицы измерения	Основная группа (n=80)	Контрольная группа (n = 30)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$3,9 \pm 0,0$	$4,0 \pm 0,1$
Гемоглобин, г/л	$108,2 \pm 1,2^*$	$115,1 \pm 0,9$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$10,3 \pm 0,3$	$10,2 \pm 0,5$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$253,6 \pm 6,4$	$251,3 \pm 13,0$
СОЭ мм/час	$31,1 \pm 1,5$	$32,7 \pm 1,7$
Примечание: * различия статистически значимы, $p < 0,05$		

С целью изучения белкового, углеводного и липидного обмена у пациенток основной и контрольной групп проводилась оценка основных биохимических показателей (таблица 9).

Таблица 9 - Сравнительная характеристика биохимических показателей у беременных основной и контрольной групп исследования

Параметр, единицы измерения	Основная группа (n=80)	Контрольная группа (n = 30)
Общий белок, г/л	$66,1 \pm 0,4$	$67,2 \pm 0,8$
Альбумин, г/л	$38,1 \pm 0,2$	$38,7 \pm 0,4$
Креатинин, мкмоль/л	$62,4 \pm 0,6$	$63,6 \pm 1,3$
Мочевина, мкмоль/л	$2,7 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,2$
Глюкоза, ммоль/л	$4,8 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,2$
АЛТ, Ед/л	$15, \pm 0,9$	$14,2 \pm 0,9$
АСТ, Ед/л	$19,9 \pm 0,8$	$19,9 \pm 1,0$
Примечание: Достоверных различий не выявлено, $p > 0,05$		

При анализе результатов биохимического исследования крови уровни общего белка, альбумина, креатинина и мочевины были одинаковыми в группах исследования. Были выявлены более высокие показатели уровня глюкозы ( $4,8 \pm 0,4$  ммоль/л) в основной группе, по сравнению с группой контроля ( $4,2 \pm 0,2$  ммоль/л), однако разница была недостоверной ( $p > 0,05$ ).

При изучении системы гемостаза, каких-либо значимых различий между группами обнаружено не было. Признаков гипо – и гиперкоагуляции в основной и контрольной группе не выявлено (таблица 10).

Таблица 10 - Сравнительная характеристика показателей гемостаза у беременных по группам исследования

Параметр системы гемостаза, единицы измерения	Основная группа (n=80)	Контрольная группа (n = 30)
Тромбоциты	$253,6 \pm 6,4$	$251,3 \pm 13,0$
Фибриноген, г/л	$4,6 \pm 0,0$	$4,7 \pm 0,1$
РФМК, мг/%	$15,1 \pm 0,5$	$14,2 \pm 0,8$
ТВ, сек	$15,8 \pm 0,2$	$15,2 \pm 0,4$
АЧТВ, сек	$30,8 \pm 0,3$	$30,8 \pm 0,6$
МНО, %	$1,0 \pm 0,01$	$1,0 \pm 0,01$
Примечание: Достоверных различий не выявлено, $p > 0,05$		

### 3.3. Характеристика метаболического ответа организма юных первородящих на течение гестационного процесса

У всех пациенток метаболический статус изучался в III триместре беременности, в первом периоде родов и в первые сутки послеродового периода. Проводилась оценка уровня ферментов антиоксидантной системы: супероксиддисмутазы 2, глутатионредуктазы и общего антиоксидантного статуса (таблица 11).

Таблица 11 – Характеристика антиоксидантного статуса у беременных в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n = 80)	Контрольная группа (n = 30)
Супероксиддисмутаза (SOD2), Ед/грНб	684,1±17,2	706,2±26,5
Общий антиоксидантный статус (TAS), ммоль/л	1,8±0,0*	2,0±0,0
Глутатионредуктаза, ед/л	49,3±1,0*	54,5±1,6
Примечание: * различия статистически значимы, $p < 0,05$		

Показатели антиоксидантной защиты организма пациенток обеих групп находились в пределах референсных значений, однако между группами были найдены достоверные отличия. У пациенток с осложненным течением беременности достоверно ниже содержание общих антиоксидантов сыворотки крови по сравнению с пациентками с физиологически протекающей беременностью: TAS в основной -  $1,8 \pm 0,0$  ммоль/л, в контрольной группе -  $2,0 \pm 0,0$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Активность глутатионредуктазы (ГР) также была достоверно ниже в основной группе исследования против группы контроля ( $49,3 \pm 1,0$  ед/л и  $54,5 \pm 1,6$  ед/л соответственно) ( $p < 0,05$ ).

Существенной разницы активности супероксиддисмутазы (SOD) в обеих группах исследования обнаружено не было. Активность SOD пациенток основной и контрольной групп составила  $684,1 \pm 17,2$  Ед/грНб, против  $706,2 \pm 26,5$  Ед/грНб соответственно ( $p > 0,05$ ).

Оценка активности глутатионредуктазы в процессе родовой деятельности показала достоверное снижение активности этого фермента в основной группе исследования и составила  $56,3 \pm 1,3$  ед/л, против  $61,6 \pm 2,2$  ед/л в контрольной группы ( $p < 0,05$ ), что может быть связано с более высокой



чувствительностью к оксидативному стрессу на фоне сниженной адаптивной способности организма (таблица 12).

Таблица 12 - Характеристика антиоксидантного статуса у рожениц и родильниц в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n = 80)	Контрольная группа (n = 30)
В процессе родовой деятельности		
Общий антиоксидантный статус (TAS), ммоль/л	2,0±0,0	2,1±0,1
Глутатионредуктаза, ед/л	56,3±1,3*	61,6±2,2
В послеродовом периоде		
Общий антиоксидантный статус (TAS), ммоль/л	4,1±2,3	1,9±0,0
Глутатионредуктаза, ед/л	55,5±1,0	59,0±1,6
Примечание: * различия статистически значимы, p<0,05		

Активность изучаемых антиоксидантов крови в послеродовом периоде у пациенток обеих групп статистически не различалась, однако уровень общего антиоксидантного статуса у пациенток основной группы увеличился в 2 раза по сравнению с его уровнем во время беременности (4,1±2,3 ммоль/л и 1,8±0,0 ммоль/л) соответственно, чего не происходило в группе контроля. Можно предположить, что повышение активности компонентов общего антиоксидантного статуса в послеродовом периоде связано с активацией компенсаторных механизмов после перенесенного оксидативного стресса.

### **3.4. Генетические аспекты синтеза ферментов антиоксидантной защиты с измененной активностью**

Для оценки вклада генетической предрасположенности в формирование осложнений беременности и родов у юных первородящих, всем пациенткам основной и контрольной групп было проведено молекулярно-генетическое типирование однонуклеотидных замен в генах метаболизма (SOD 2 +9T/C или ala16val; GSTP1 105 A313G или ile105val; GSTP 1 114 2285C>T или ala114val).

Распределение частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов генов в основной и контрольной группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Вклад полиморфизма изучаемых генов в риск формирования патологии оценивался по общей, мультипликативной и доминантной моделям.

Нами была проанализирована частота распределения аллелей и генотипов по полиморфным вариантам исследуемых генов в группе юных первородящих с осложненным течением беременности в сравнении с юными первородящими с физиологически протекающей беременностью.

При проведении первичного анализа полученные результаты не выявили отличий в распределении полиморфизма гена метаболизма SOD 2 +9T/C среди всех обследованных групп женщин.

Анализ распределения генотипов по полиморфным локусам генов метаболизма второй фазы детоксикации показал, что у женщин основной группы достоверно чаще встречались гомозиготные (GSTP1 105 GG) и гетерозиготные генотипы (GSTP1 105 GA) по полиморфному маркеру GSTP1 105 A>G. А у контрольной группы, наоборот, чаще регистрировались генотипы GSTP1 105 AA. По полиморфному маркеру GSTP1 114 C>T у пациенток основной группы чаще встречались гетерозиготные генотипы (GSTP1 114 CT) и гомозиготные (GSTP1 114 TT) по сравнению с пациентками группы контроля, где в основном регистрировались генотипы (GSTP1 114 CC) (таблица 13).

Таблица 13 - Распределение частот генотипов полиморфных вариантов генов метаболизма в основной и контрольной группах (общая модель)

Генотипы	Частоты		$\chi^2$	p	OR	
	Основная n =80, %	Контроль n =30, %			знач.	95% CI
GSTP1 105 AA	0,24	0,50	7,5	0,02*	0,31	0,13 - 0,75
GSTP1 105 AG	0,33	0,27			0,02	0,005 - 0,06
GSTP1 105 GG	0,44	0,23			2,56	0,98 - 6,63
GSTP1 114 CC	0,45	0,83	14,3	0,01*	0,16	0,06 - 0,47
GSTP1 114 CT	0,40	0,07			9,3	2,08 - 41,9
GSTP1 114 TT	0,16	0,10			1,74	0,46 - 6,61

Примечание: \*различия достоверны, p<0,05

Изучение частоты распределения аллелей показало, что частота встречаемости вариантного аллеля G полиморфного ДНК-локуса GSTP1 105 A>G была достоверно выше у пациенток основной группы исследования. У пациенток группы контроля напротив чаще регистрировалась встречаемость аллеля А ДНК-локуса GSTP1 105 A>G ( $\chi^2=10,20$ ; OR=2,51; 95% CI=1,33 - 4,74; p <0,05) (таблица 14).

Таблица 14 - Распределение частот аллелей полиморфных вариантов генов метаболизма в основной и контрольной группах (мультипликативная модель)

Генотипы	Частоты		$\chi^2$	p	OR	
	Основная n =80, %	Контроль n =30, %			знач.	95% CI
GSTP1 105 A	0,32	0,57	10,20	0,01*	0,36	0,19 - 0,66
GSTP1 105 G	0,52	0,30			2,51	1,33 - 4,74
GSTP1 114 C	0,55	0,85	7,50	0,01*	0,21	0,1 - 0,47
GSTP1 114 T	0,26	0,12			2,60	1,1 - 6,16

Примечание: \*различия достоверны, p<0,05

Также выявлена достоверно высокая частота вариантного аллеля Т гена GSTP1 114 C>T в основной группе исследования по сравнению с контрольной группой, где чаще регистрировалась аллель С ( $\chi^2=7,50$ ; OR=2,60; 95% CI=1,1 – 6,16; p <0,05).

Для выявления возможной ассоциации генотипов, содержащих варианты аллели по полиморфным локусам исследуемых генов, с патологией была использована доминантная модель анализа (таблица 15).

Таблица 15 - Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов метаболизма в группах исследования (доминантная модель)

Генотипы	Частоты		$\chi^2$	p	OR	
	Основная n =80,%	Контроль n =30,%			знач.	95% CI
GSTP1 105 AA	0,24	0,50	5,86	0,02*	0,31	0,13 - 0,75
GSTP1 105 AG+GG	0,76	0,50			6,78	2,5 - 18,4
GSTP1 114 CC	0,45	0,83	11,86	0,01*	0,16	0,06 - 0,47
GSTP1 114 CT+TT	0,56	0,17			6,42	2,23 - 18,5

Примечание: \*различия достоверны, p<0,05

Результаты проведенного молекулярно-генетического тестирования показали, что генотипы, содержащие полиморфные аллели GSTP1 105G и GSTP1 114T в гомо и гетерозиготном состоянии достоверно чаще встречались среди пациенток основной группы исследования по сравнению с пациентками группы контроля ( $\chi^2=5,86$ ; OR=6,78; 95% CI=2,5 - 18,4; p <0,05 и  $\chi^2=11,86$ ; OR=6,42; 95% CI=2,23 - 18,5; p <0,05 соответственно). Это позволяет установить ассоциацию вариантных аллелей и генотипов GSTP1 105\_G и GSTP1 114\_T с осложненным течением беременности у юных первородящих.

### 3.5. Роль межгенных взаимодействий в формировании наследственной предрасположенности к осложненному течению беременности и родов у юных первородящих

Анализ межгенных взаимодействий проводили с помощью программы MDRv. 3/0/2. В проведенном исследовании были проанализированы все возможные комбинации полиморфных вариантов ключевых генов метаболизма (SOD 2 +9T/C или ala16val; GSTP1 105 A313G или ile105val;

GSTP 1 114 C>T или alal114val) у юных первородящих с развитием осложнений во время гестационного процесса и родов и в группе сравнения (контрольная группа). В процессе моделирования использовались высоко консервативные настройки поиска конфигурации модели, позволяющие однозначно дифференцировать наличие или отсутствие статистических эффектов.

С помощью программы MDR нами построены оптимальные модели межгенных взаимодействий генов метаболизма. Было установлено, что для развития осложнений во время беременности и родов наибольшей точностью предсказания обладает трехлокусная модель (таблица 14).

Таблица 14 – Модель межгенных взаимодействий при осложненном течении беременности и родов у юных первородящих

Модель	Точность предсказания, %	Воспроизводимость тестируемой модели, %
<i>SOD 2 (rs4880), GSTP1 105 (rs1695), GSTP1 114 (rs1138272)</i>	84	100

Данная модель характеризовалась 100%-ной воспроизводимостью (Cross Validation consistency) и 84%-ной точностью предсказания (Testing balanced accuracy). На основе полученной модели выявлены 3 генотипов повышенного риска развития осложнений (темно-серые ячейки) и 1 генотип пониженного риска (светло-серые ячейки), белые квадраты означают отсутствие взаимодействия (рисунок 7)

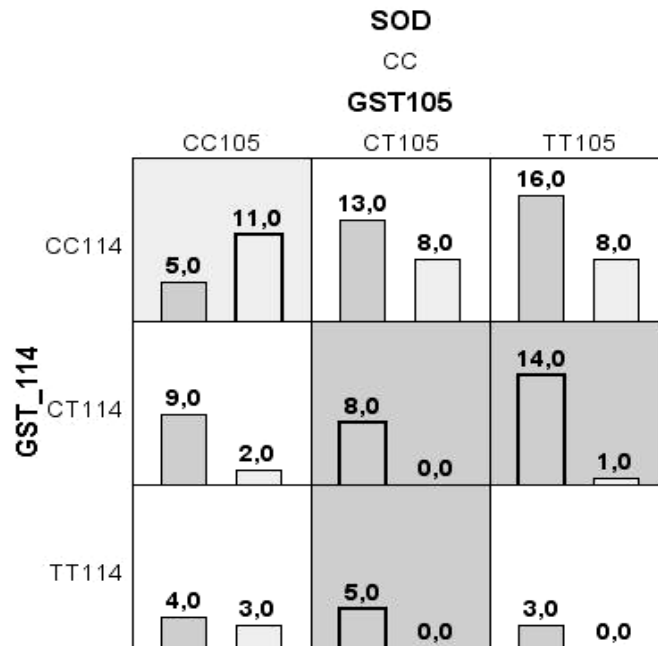


Рисунок 7 - Комбинации риска развития осложнений

Вклад каждого полиморфизма при риске развития осложнений во время гестации и родов на примере трехлокусной модели представлен в виде дендрограммы (рисунок 8).



Рисунок 8 – График энтропии, отражающий межгенные взаимодействия в полученной трехлокусной модели  
(оранжевые и красные линии – аддитивное действие)

Длинные линии в дендрограмме описывают слабую взаимосвязь между генами. Чем короче линии, соединяющие два предиктора, тем сильнее взаимодействие.

На следующем этапе оценили информационную ценность отдельного маркера, взаимодействие пары генов оценили с помощью схемы Фрютхтерман-Рейнгольда (рисунок 9).

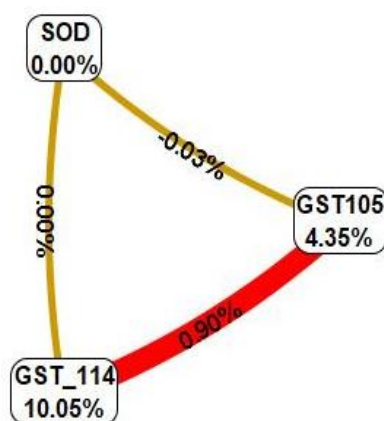


Рисунок 9 – Схема Фрюктерман-Рейнгольда для межгенных взаимодействий (красные линии означают выраженный аддитивный эффект, оранжевые – умеренный)

Согласно схеме Фрюктерман-Рейнгольда из всех полиморфизмов наибольшим предсказательным потенциалом (долей энтропии) обладает полиморфизм *GSTP1 114* (*rs1138272*) – 10,05%. В то же время, ярко выраженное взаимодействие отмечается между локусами *A105G* (*rs1695*), и *C114 T* (*rs1138272*) гена *GSTP1* на долю комбинации которых приходится 14,4% фенотипической энтропии, что демонстрирует выраженный аддитивный эффект полиморфизмов при формировании предрасположенности к развитию осложнений во время беременности и родов.

Проведенные исследования межгенных взаимодействий методом многофакторной размерности показали значимость полиморфизмов (*rs1695*) и (*rs1138272*) гена *GSTP1* в риске формирования осложненного течения беременности и родов у юных первородящих.

### 3.6. Анализ перинатальных исходов у юных первородящих

При оценке перинатальных исходов выявлено, что масса новорожденных в основной группе была достоверно меньше и составила  $3150,8 \pm 51,4$  гр. против  $3358,2 \pm 56,6$  гр. в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) (таблица 17).

Таблица 17 - Перинатальные исходы у пациенток исследуемых групп

Показатель	Основная группа n=80	Контрольная группа n=30
Вес новорожденного, гр.	3150,8±51,4*	3358,2±56,6
Длина новорожденного, см	50,5±0,3 *	51,5±0,3
Примечание: * различия статистически значимы, p<0,05		

Длина новорожденных в основной группе была также достоверно ниже по сравнению с контрольной группой и составила 50,5±0,3 см и 51,5±0,3 см соответственно (p<0,05).

Меньший средний показатель массы и длины новорожденных, связан с тем, что у 35% новорожденных пациенток основной группы был установлен диагноз внутриутробной задержки роста плода.

При исследовании новорожденных на момент рождения по шкале Апгар были получены следующие результаты (таблица 18).

Таблица 18 - Оценка состояния новорожденных при рождении на 1 и 5 минуте шкалы Апгар в исследуемых группах

Исследуемый параметр	Основная группа (n=80)		Контрольная группа (n=30)	
	%	абс.	%	абс.
Удовлетворительное состояние (7/8 баллов по Апгар)	62,5	50	86,6	26
Умеренная гипоксия (6/7 баллов по Апгар)	25	20	6,7	2
Гипоксия средней степени тяжести (5/6 баллов по Апгар)	10	8	6,7	2
Тяжелая асфиксия (3/4 баллов по Апгар)	2,5	2	-	-
Примечание: Достоверных различий не выявлено, p>0,05				

Удовлетворительное состояние новорожденных встречалось в 62,5% случаев в основной группе, против 86,6% в контрольной, умеренная гипоксия в 25% случаев в основной группе, против 6,7% в контрольной, гипоксия средней тяжести в 10% случаев в основной группе, против 6,7% в



контрольной. Тяжелая асфиксия у новорожденных встречалась только в основной группе и составила 2,5%.

Технология СРАР чаще использовалась у детей основной группы 28,8% против 6,7% в группе контроля, но без достоверной разницы ( $p>0,05$ ). Применение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) потребовалось в 8,8% случаев основной группы и не использовалась в контрольной группе ( $p>0,05$ ) (таблица 19).

Таблица 19 - Структура оказания медицинской помощи новорожденным исследуемых групп, (%)

Изучаемый параметр	Основная группа n=80	Контрольная группа n=30
Система мать и дитя	67,5 %	93,3 %
ПИН	22,5 %	6,7 %
ОРИТН	10 %	-
СРАР	28,8 %	6,7 %
ИВЛ	8,8 %	-
ОННД	18,8 %	-
Примечание: Достоверных различий не выявлено, $p>0,05$		

В систему мать и дитя после рождения были переведены 67,5 % детей основной группы, 93,3 % детей контрольной группы.

В 22,5 % новорожденные основной группы получали лечение в условиях палаты интенсивной терапии, в контрольной группе 6,7 % также находились в условиях ПИН. В 10 % случаев новорожденные основной группы получали лечение в условиях отделения реанимации, из детей контрольной группы никто в ОРИТН не находился. В основной группе 18,8 % детей проходили курс реабилитационной терапии в условиях отделения новорожденных и недоношенных детей, в контрольной группе все дети были выписаны домой.

При обследовании новорожденных исследуемых групп частота гипоксически-ишемического поражения ЦНС у детей основной группы составила 15 %, у детей в контрольной группе поражений ЦНС выявлено не было ( $p>0,05$ ) (таблица 20).

Таблица 20 - Структура заболеваемости детей в раннем  
неонатальном периоде, (%)

Исследуемый параметр	Основная группа n=80	Контрольная группа n=30
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	15 %	-
Малый размер плода для гестационного возраста	33,8% *	-
Бронхолегочная дисплазия	2,5 %	-
Транзиторная гипогликемия	15 %	-
Примечание: * различия статистически значимы, $p < 0,05$		

Малый размер для гестационного возраста имели только дети основной группы исследования в 33,8% случаев. Течение неонатального периода осложнилось формированием бронхолегочной дисплазии у 2,5 % детей основной группы, в контрольной группе случаев бронхолегочной дисплазии зафиксировано не было. Эпизоды транзиторной гипогликемии были зафиксированы только среди новорожденных основной группы и составили 15%.

### **Материалы главы 3 опубликованы в следующих работах**

1. Гаева О.Э. Влияние носительства полиморфизмов генов второй фазы детоксикации на систему антиоксидантной защиты у юных первородящих / О.Э. Гаева, Н.В. Путилова, Т.Б. Третьякова, Л.А. Пестряева // Лечение и профилактика. – 2020. – №3(10). – С. 43-47

2. Гаева О.Э. Беременность в юном возрасте: факторы риска и особенности течения / О.Э. Гаева, Н.В. Путилова // Материалы VI научно-практической конференции акушеров-гинекологов УФО в дистанционном режиме «Малышевские чтения. Демографические вызовы современности в условиях пандемии COVID19» образовательный семинар «Репродуктивное здоровье в условиях новой коронавирусной инфекции». – 2020. – С. 14-16– Екатеринбург (тезисы).

3. Жолондзиовская О.Э. Беременность и роды у юных женщин: факторы риска и особенности течения / О.Э. Жолондзиовская, Н.В. Путилова, Р.Т. Шакиров, С.В. Кинжалова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. Т 21. №5. С.84-90.

4. Шакиров Р.Т. Перинатальные исходы новорожденных, родившихся от юных матерей в условиях эпидуральной анальгезии / Р.Т. Шакиров, С.В. Кинжалова, Р.А. Макаров, С.В. Бычкова, Н.В. Путилова, О.Э. Гаева, Н.В. Мамович // Вестник перинатологии и педиатрии. – 2021.Т 66. №3. С 118-124.

## ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЮНЫХ ПЕРВОРОДЯЩИХ

Целью настоящей главы явилось выведение математических моделей прогнозирования осложненного течения беременности и родового акта у юных первородящих женщин.

### 4.1. Правило прогноза формирования осложненного течения гестации у юных первородящих

На основе статистического анализа результатов лабораторных и молекулярно-генетических исследований с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 13, MedCalc 19.0.7, Multifactor Dimensionality Reduction (mdr\_3.0.2), Microsoft Excel были отобраны данные из основной и контрольной групп с учетом корреляционных связей по Спирмену. В качестве критериев достоверности различий данных (при уровне значимости  $p \leq 0,05$ ) применялись t-тест (критерий Стьюдента), точный критерий Фишера (F-критерий), критерий  $\chi^2$  Пирсона (рисунок 10).



Рисунок 10 – Схема корреляционных связей

Проведенный логистический регрессионный анализ позволил построить статистическую модель для прогнозирования осложнений гестации (STATISTICA 13) у юных первородящих (таблица 21).

Таблица 21 – Статистическая модель прогноза

n=110	Model: Logistic regression (logit) N of 0's: 79 1's: 56 Dep. var: ОСЛОЖНЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ				
	Const.B0	Hb	GSTP1 (AA или ile105ile)	GSTP1 (CC или ala114ala)	GSTP1 (CT или ala114val)
Estimate	7,4979	-0,04715589	-1,662594	-1,562757	0,7572814

На основании статистической модели выведено решающее правило прогноза, включающее наиболее информативные параметры общеклинических тестов и молекулярно-генетического исследования:

$$P = \mathit{const} + \mathit{Hb} * k1 + \mathit{GSTP1}(\mathit{ile105ile}) * k2 + \mathit{GSTP1}(\mathit{ala114ala}) * k3 + \mathit{GSTP1}(\mathit{ala114val}) * k4$$

где:

**P** – прогностический индекс вероятности осложненного течения беременности у юных первородящих,

**Hb** – уровень гемоглобина, г/л,

**GSTP1(ile105ile)** – гомозиготный генотип гена глутатион-S-трансферазы в 105 кодоне: если есть -1, если нет – 0,

**GSTP1(ala114ala)** – гомозиготный генотип гена глутатион-S-трансферазы в 114 кодоне: если есть -1, если нет – 0,

**GSTP1 (ala114val)** – гетерозиготный генотип гена глутатион-S-трансферазы в 114 кодоне: если есть -1, если нет – 0,

*K1, K2, K3, K4* – коэффициенты,

при  $K1 = -0,05$ ,  $K2 = -1,66$ ,  $K3 = -1,56$ ,  $K4 = 0,76$

$\mathit{const} = 7,5$

При расчете прогностического индекса в случае наличия осложненного течения беременности среднее значение  $P$  составило 1,41; минимальное значение 0,75 и максимальное значение 2,83. При отсутствии осложнений беременности значения  $P$  соответственно были: -0,29; -1,62; 0,70 (рисунок 11).

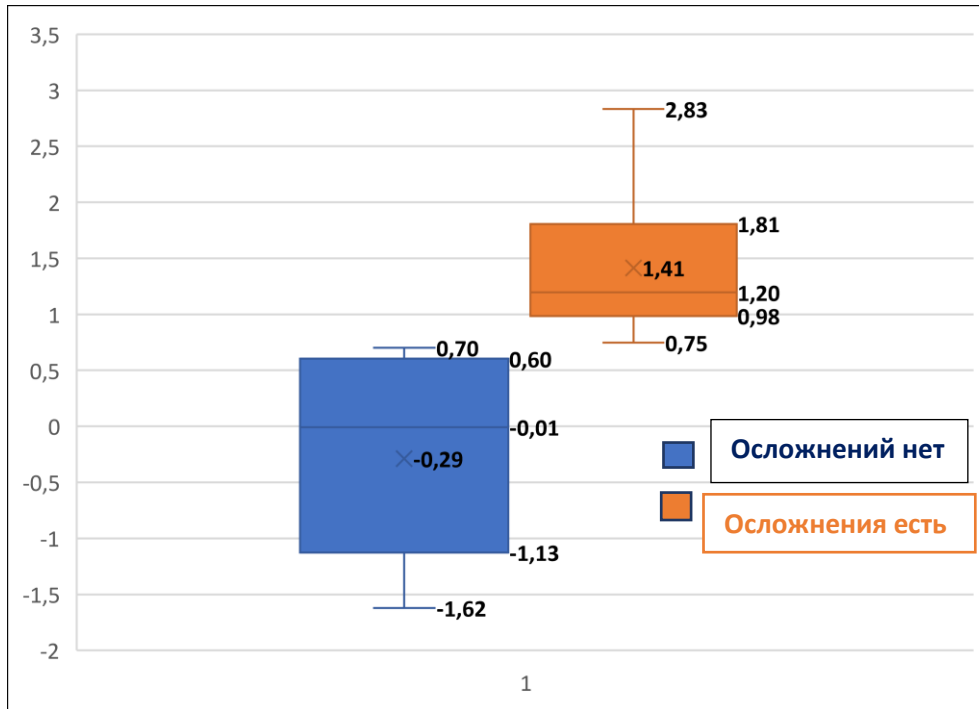


Рисунок 11 - Значение расчетного показателя  $P$  в зависимости от наличия осложнений гестации

Для определения чувствительности и специфичности всех переменных, входящих в правило, был проведен ROC-анализ в рамках программы MedCalc 19.0.7 и STATISTICA 13 (рисунок 12).

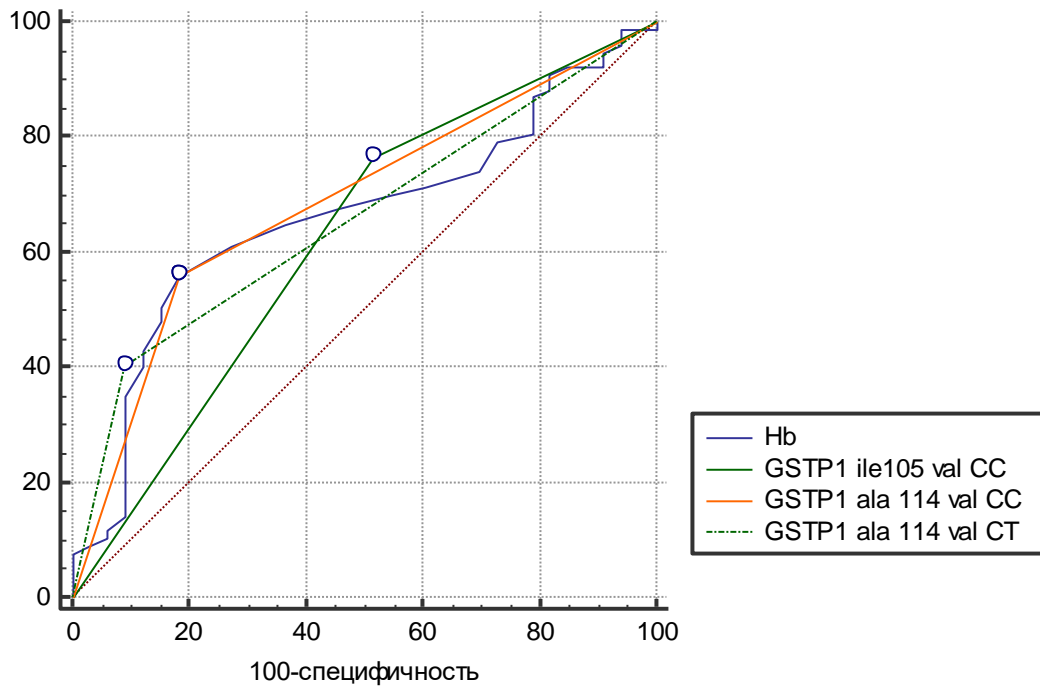


Рисунок 12 - ROC-кривые, полученные при анализе переменных, входящих в правило на чувствительность и специфичность

Выбор порога отсечения и определение чувствительности ( $Se$ ) и специфичности ( $Sp$ ) результирующего значения  $P$  вычислены в ROC анализе программы MedCalc. Порог отсечения отбирался исходя из оптимального соотношения  $Se$  и  $Sp$  (рисунок 13, таблица 22).

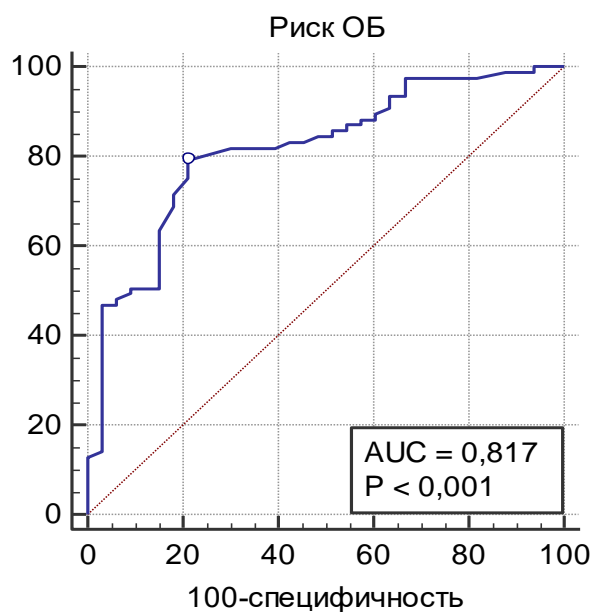


Рисунок 13 - ROC-кривая интегрального показателя Р

Таблица 22 - Результат теста на точку отсечения

Критерий	Чувствительность	95% CI	Специфичность	95% CI	95% CI	95% CI
>-1,62	100,00	95,3 - 100,0	3,03	0,08 - 15,8	1,0 - 1,1	
>-1,53	100,00	95,3 - 100,0	6,06	0,7 - 20,2	1,0 - 1,2	
>-1,48	98,70	93,0 - 100,0	6,06	0,7 - 20,2	1,0 - 1,2	0,02 - 2,3
>-1,15	97,40	90,9 - 99,7	18,18	7,0 - 35,5	1,0 - 1,4	0,03 - 0,7
>-1,1	97,40	90,9 - 99,7	21,21	9,0 - 38,9	1,0 - 1,5	0,03 - 0,6
>-1,06	97,40	90,9 - 99,7	30,30	15,6 - 48,7	1,1 - 1,8	0,02 - 0,4
>-0,91	97,40	90,9 - 99,7	33,33	18,0 - 51,8	1,1 - 1,9	0,02 - 0,3
>-0,05	90,91	82,2 - 96,3	36,36	20,4 - 54,9	1,1 - 1,9	0,1 - 0,6
>-0,01	89,61	80,6 - 95,4	39,39	22,9 - 57,9	1,1 - 2,0	0,1 - 0,6
>0,04	88,31	79,0 - 94,5	39,39	22,9 - 57,9	1,1 - 1,9	0,1 - 0,6
>0,08	88,31	79,0 - 94,5	42,42	25,5 - 60,8	1,1 - 2,1	0,1 - 0,6
>0,42	84,42	74,4 - 91,7	51,52	33,5 - 69,2	1,2 - 2,5	0,2 - 0,6
>0,51	83,12	72,9 - 90,7	54,55	36,4 - 71,9	1,2 - 2,7	0,2 - 0,6
>0,55	83,12	72,9 - 90,7	57,58	39,2 - 74,5	1,3 - 3,0	0,2 - 0,5
>0,56	81,82	71,4 - 89,7	60,61	42,1 - 77,1	1,3 - 3,2	0,2 - 0,5
>0,65	81,82	71,4 - 89,7	69,70	51,3 - 84,4	1,6 - 4,6	0,2 - 0,4
<b>&gt;0,7</b>	<b>79,22</b>	<b>68,5 - 87,6</b>	<b>78,79</b>	<b>61,1 - 91,0</b>	<b>1,9 - 7,3</b>	<b>0,2 - 0,4</b>
>0,75	75,32	64,2 - 84,4	78,79	61,1 - 91,0	1,8 - 6,9	0,2 - 0,5
>0,8	71,43	60,0 - 81,2	81,82	64,5 - 93,0	1,9 - 8,2	0,2 - 0,5
>1,13	57,14	45,4 - 68,4	84,85	68,1 - 94,9	1,6 - 8,7	0,4 - 0,7
>1,17	54,55	42,8 - 65,9	84,85	68,1 - 94,9	1,6 - 8,3	0,4 - 0,7
>1,22	51,95	40,3 - 63,5	84,85	68,1 - 94,9	1,5 - 7,9	0,4 - 0,7
>1,6	46,75	35,3 - 58,5	96,97	84,2 - 99,9	2,2 - 107,9	0,4 - 0,7
>2,03	38,96	28,0 - 50,8	96,97	84,2 - 99,9	1,8 - 90,4	0,5 - 0,8
>2,08	37,66	26,9 - 49,4	96,97	84,2 - 99,9	1,8 - 87,5	0,5 - 0,8
>2,17	36,36	25,7 - 48,1	96,97	84,2 - 99,9	1,7 - 84,6	0,5 - 0,8



По результатам теста, точка отсечения равна 0,7. Чувствительность правила при значении  $P > 0,7$  составила 79,2%, специфичность – 78,8% (рисунок 14).

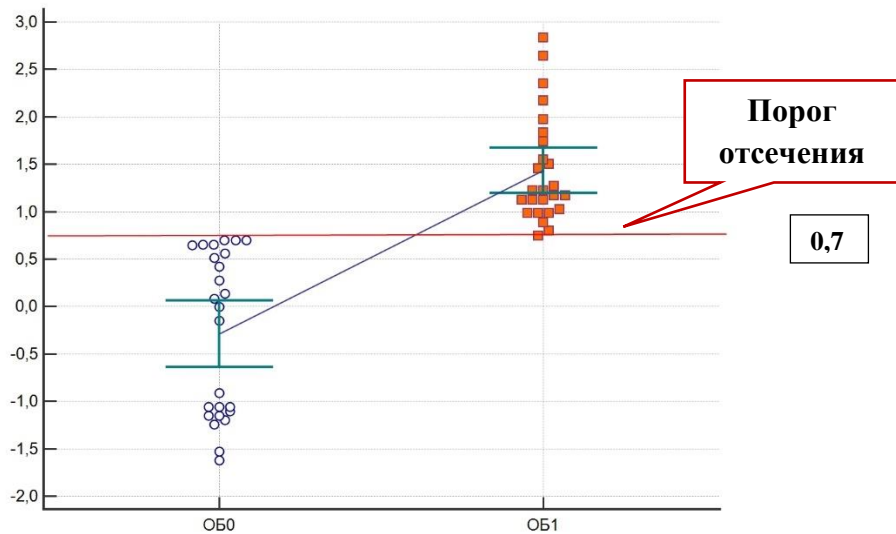


Рисунок 14 – Порог отсечения по интегральному показателю P  
(где ОБ0-нет осложнений, ОБ1 – есть осложнения)

При значении  $P > 0,7$  прогнозируют высокий риск вероятности осложнений беременности у юных первородящих.

Если значение  $P < 0,7$  прогнозируют низкий риск вероятности осложнений беременности у юных первородящих.

Проверка правила проведена на экзаменационной выборке в модели нейронной сети (STATISTICA 13) (таблица 23).

Таблица 23 – Проверка правила на экзаменационной выборке в модели нейронной сети

1	2	3	4	5	Hb	k1	GSTPI (ile105ile)	k2	GSTPI (ala114ala)	k3	GSTPI (ala114val)	k4	Const.B0	Результат (формула)	Нейр.сеть	Правило
0	0	0	0	0	117	-0,05	0	-1,66	1	-1,56	0	0,76	7,5	0,42	0	0
0	0	0	0	0	112	-0,05	1	-1,66	0	-1,56	0	0,76	7,5	0,55	0	0
1	1	1	1	1	97	-0,05	0	-1,66	1	-1,56	0	0,76	7,5	1,36	1	1
1	1	1	1	1	94	-0,05	0	-1,66	1	-1,56	0	0,76	7,5	1,5	1	1
0	0	0	0	0	123	-0,05	0	-1,66	1	-1,56	0	0,76	7,5	0,14	0	0
0	0	0	1	0	115	-0,05	1	-1,66	1	-1,56	0	0,76	7,5	-1,15	0	0
1	1	0	1	1	109	-0,05	0	-1,66	1	-1,56	0	0,76	7,5	0,80	1	1
1	1	0	1	1	110	-0,05	1	-1,66	0	-1,56	1	0,76	7,5	1,41	1	1
1	1	1	1	1	92	-0,05	0	-1,66	0	-1,56	1	0,76	7,5	3,92	1	1
0	1	1	1	1	94	-0,05	1	-1,66	0	-1,56	1	0,76	7,5	0,89	1	1
1	1	0	1	1	101	-0,05	1	-1,66	0	-1,56	0	0,76	7,5	1,03	1	1
0	0	0	0	0	114	-0,05	0	-1,66	1	-1,56	0	0,76	7,5	0,56	0	0
1	1	0	1	1	105	-0,05	0	-1,66	1	-1,56	0	0,76	7,5	1,50	1	1
0	1	1	1	1	98	-0,05	1	-1,66	0	-1,56	1	0,76	7,5	1,83	1	1
1	1	1	1	1	89	-0,05	0	-1,66	0	-1,56	1	0,76	7,5	2,55	1	1
1	1	1	1	1	99	-0,05	0	-1,66	1	-1,56	0	0,76	7,5	0,80	1	1
1	1	1	1	1	107	-0,05	0	-1,66	1	-1,56	0	0,76	7,5	0,98	1	1
1	1	1	1	1	100	-0,05	1	-1,66	0	-1,56	1	0,76	7,5	1,64	1	1
1	1	1	1	1	95	-0,05	0	-1,66	0	-1,56	0	0,76	7,5	2,17	1	1
1	1	1	1	1	106	-0,05	0	-1,66	1	-1,56	0	0,76	7,5	1,46	1	1
1	1	0	1	1	103	-0,05	0	-1,66	0	-1,56	1	0,76	7,5	2,93	1	1
1	0	1	1	1	93	-0,05	0	-1,66	0	-1,56	0	0,76	7,5	1,60	1	0
1	1	0	1	1	110	-0,05	0	-1,66	0	-1,56	1	0,76	7,5	3,21	1	0
0	0	0	1	0	119	-0,05	0	-1,66	1	-1,56	0	0,76	7,5	0,04	0	0
1	1	1	1	1	95	-0,05	0	-1,66	0	-1,56	1	0,76	7,5	2,17	1	1
1	1	1	1	1	108	-0,05	0	-1,66	0	-1,56	0	0,76	7,5	3,26	1	1
0	1	1	1	1	100	-0,05	0	-1,66	0	-1,56	0	0,76	7,5	4,25	1	1
1	1	1	1	1	85	-0,05	1	-1,66	0	-1,56	1	0,76	7,5	1,64	1	1
1	1	1	1	1	99	-0,05	0	-1,66	0	-1,56	0	0,76	7,5	2,69	1	1
1	1	1	1	1	101	-0,05	0	-1,66	0	-1,56	1	0,76	7,5	2,27	1	1

Несовпадение результатов оценки риска осложненного течения беременности в нейронной сети и расчета по формуле составило 3,3% с ошибкой чувствительности.

Таким образом предложенная модель позволяет с чувствительностью 79,2% и специфичностью 78,8% прогнозировать вероятность осложненного

течения беременности у юных первородящих и соответственно выделять группу высокого риска, а также планировать и контролировать лечебные мероприятия, направленные на предупреждение формирования различных осложнений беременности у данной категории пациенток.

#### 4.2. Правило прогноза формирования осложненного течения родового акта у юных первородящих

На основе статистического анализа результатов лабораторных и молекулярно-генетических исследований с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 13, MedCalc 19.0.7, Multifactor Dimensionality Reduction (mdr\_3.0.2), Microsoft Excel были отобраны данные из основной и контрольной групп с учетом корреляционных связей по Спирмену. В качестве критериев достоверности различий данных (при уровне значимости  $p \leq 0,05$ ) применялись t-тест (критерий Стьюдента), точный критерий Фишера (F-критерий), критерий  $\chi^2$  Пирсона (рисунок 15).



Рисунок 15 - Схема корреляционных связей

Проведенный логистический регрессионный анализ позволил построить статистическую модель для прогнозирования осложнений гестации (STATISTICA 13) у юных первородящих (таблица 24).

Таблица 24 – Статистическая модель прогноза

n=110	Model: Logistic regression (logit) N of 0's: 79 1's: 56 Dep. var: ОСЛОЖНЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ РОДОВОГО АКТА				
	Const.B0	ОБ	GSTP1 (AA или ile105ile)	GSTP1 (AG или ile105val)	GSTP1 (CC или ala114ala)
Estimate	-2,281	2,12995	-0,82968	0,716407	-0,47588

На основании статистической модели выведено правило прогноза, включающее наиболее информативные параметры общеклинических тестов и молекулярно-генетического исследования:

$$D = const + GSTP1(ile105ile)*k1 + GSTP1(ile105val)*k2 + GSTP1(ala114ala)*k3 + ОБ*k4$$

где:

**D** – прогностический индекс осложненного течения родового акта,

**GSTP1 (ile105ile)** – гомозиготный генотип гена глутатион-S-трансферазы в 105 кодоне: если есть -1, если нет – 0,

**GSTP1 (ile105val)** – гетерозиготный генотип гена глутатион-S-трансферазы в 105 кодоне: если есть -1, если нет – 0,

**GSTP1 (ala114ala)** – гомозиготный генотип гена глутатион-S-трансферазы в 114 кодоне: если есть -1, если нет – 0,

**ОБ** – наличие осложнений беременности, если есть -1, если нет – 0,

**K1, K2, K3, K4** – коэффициенты,

При  $K1 = -0,83$ ,  $K2 = 0,72$ ,  $K3 = -0,48$ ,  $K4 = 2,13$

$const = -2,28$

При расчете прогностического индекса в случае наличия осложненного течения родового акта среднее значение **D** составило 0,05; минимальное

значение  $-0,63$  и максимальное значение  $0,57$ . При отсутствии осложнений родового акта значения D соответственно были:  $-1,95$ ;  $-3,59$ ;  $-0,63$  (рисунок 16).

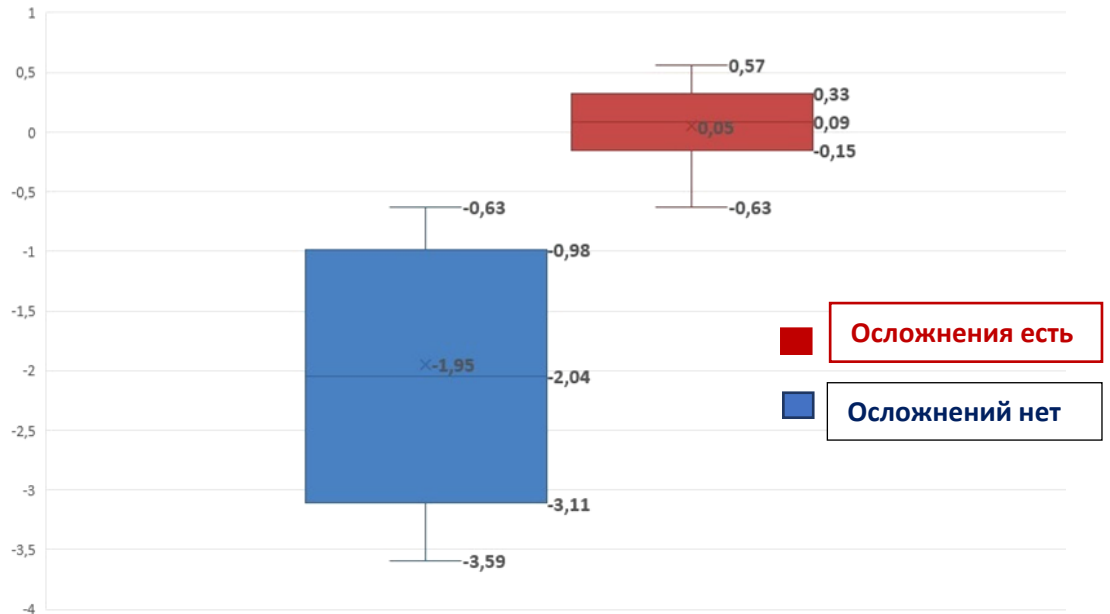


Рисунок 16 – Значение расчетного показателя D в зависимости от осложненного течения родового акта

Для определения чувствительности и специфичности всех переменных, входящих в правило, был проведен ROC-анализ в рамках программы MedCalc 19.0.7 и STATISTICA 13 (рисунок 17).

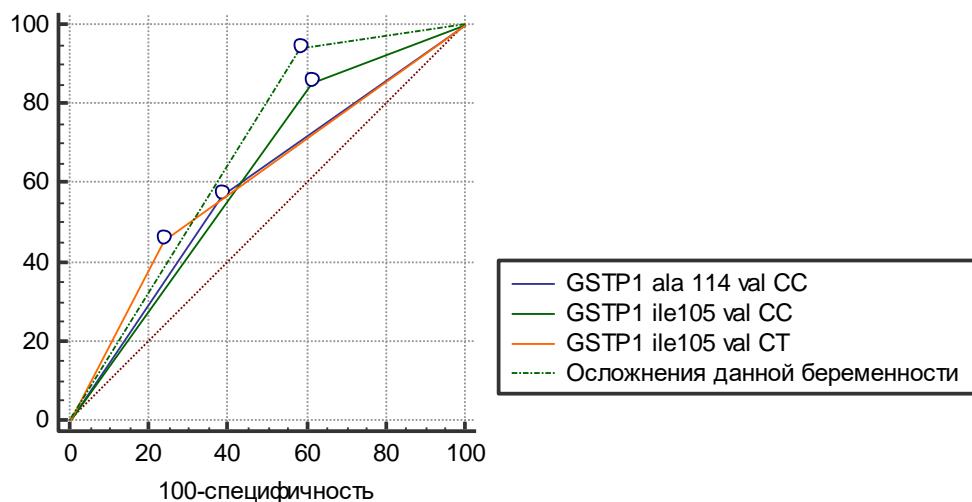


Рисунок 17 - ROC-кривые, полученные при анализе переменных, входящих в правило на чувствительность и специфичность

Выбор порога отсечения и определение чувствительности (Se) и специфичности (Sp) результирующего значения D вычислены в ROC анализе программы MedCalc. Порог отсечения отбирался исходя из оптимального соотношения Se и Sp (рисунок 18, таблица 25).

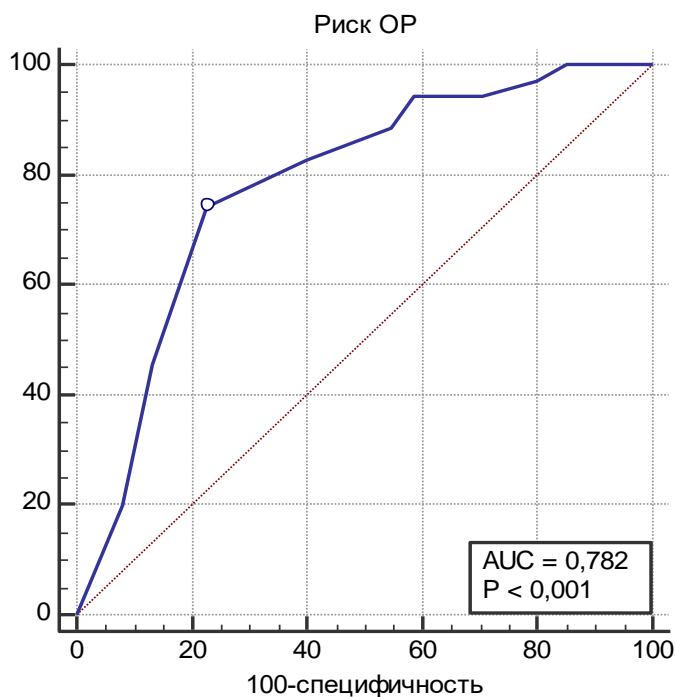


Рисунок 18- ROC-кривая интегрального показателя D

Таблица 25 - Результат теста на точку отсечения

Критерий	Чувствительность	95% CI	Специфичность	95% CI	95% CI	95% CI
$\geq -3,59$	100,00	90,0 - 100,0	0,00	0,0 - 4,8	1,0 - 1,0	
$> -3,59$	100,00	90,0 - 100,0	14,67	7,6 - 24,7	1,1 - 1,3	
$> -3,11$	97,14	85,1 - 99,9	20,00	11,6 - 30,8	1,1 - 1,4	0,02 - 1,0
$> -2,76$	94,29	80,8 - 99,3	29,33	19,4 - 41,0	1,1 - 1,6	0,05 - 0,8
$> -2,04$	94,29	80,8 - 99,3	41,33	30,1 - 53,3	1,3 - 2,0	0,04 - 0,5
$> -1,46$	88,57	73,3 - 96,8	45,33	33,8 - 57,3	1,3 - 2,1	0,10 - 0,7
$> -0,98$	82,86	66,4 - 93,4	60,00	48,0 - 71,1	1,5 - 2,8	0,1 - 0,6
<b><math>&gt; -0,63</math></b>	<b>74,29</b>	<b>56,7 - 87,5</b>	<b>77,33</b>	<b>66,2 - 86,2</b>	<b>2,1 - 5,2</b>	<b>0,2 - 0,6</b>
$> -0,15$	45,71	28,8 - 63,4	86,67	76,8 - 93,4	1,7 - 6,8	0,5 - 0,9
$> 0,09$	20,00	8,4 - 36,9	92,00	83,4 - 97,0	0,9 - 6,9	0,7 - 1,0
$> 0,57$	0,00	0,0 - 10,0	100,00	95,2 - 100,0		1,0 - 1,0

По результатам теста, точка отсечения равна – 0,63 (рисунок 19). Чувствительность правила при значении  $D > -0,63$  составила 74,3%, а специфичность – 77,3%.

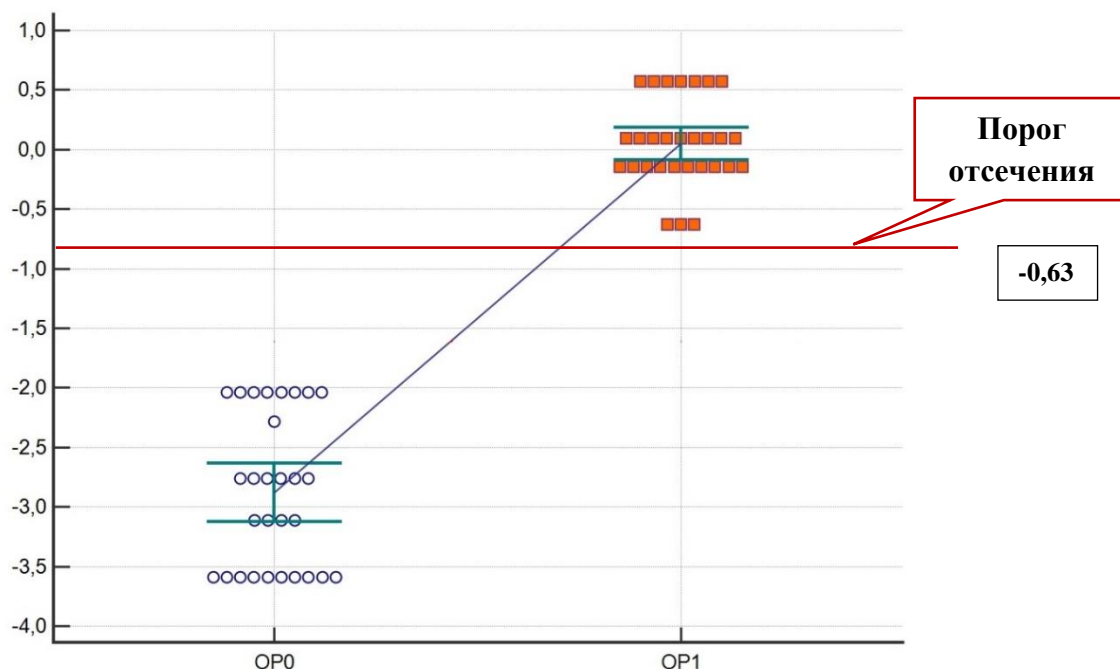


Рисунок 19 – Порог отсечения по интегральному показателю D  
(где OP0-нет осложнений, OP1 – есть осложнения)

При значении  $D > -0,63$  - прогнозируют высокий риск вероятности осложненного течения родового акта у юных первородящих.

Если значение  $D < -0,63$  - прогнозируют низкий риск вероятности осложненного течения родового акта у юных первородящих.

Проверка правила проведена на экзаменационной выборке в модели нейронной сети (STATISTICA 13) (таблица 26).

Таблица 26 – Проверка правила на экзаменационной выборке в модели нейронной сети

1	2	3	4	5	OP	k1	GSTPI (ile105ile)	k2	GSTPI (ile105val)	k3	GSTPI (ala114ala)	k4	Const.B0	Результат (формула)	Нейр.сеть	Правило
0	0	0	0	0	0	-0,83	0	0,72	0	-0,48	1	2,13	-2,28	-2,76	0	0
0	0	0	0	0	0	-0,83	1	0,72	0	-0,48	0	2,13	-2,28	-3,11	0	0
1	1	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	0	-0,48	0	2,13	-2,28	-0,15	1	1
1	1	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	0	2,13	-2,28	0,57	1	1
0	0	0	0	0	0	-0,83	1	0,72	0	-0,48	1	2,13	-2,28	-3,59	0	0
0	0	0	1	0	0	-0,83	0	0,72	1	-0,48	1	2,13	-2,28	-2,04	0	0
1	1	0	1	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	1	2,13	-2,28	0,09	1	1
1	1	0	1	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	1	2,13	-2,28	0,09	1	1
1	1	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	0	-0,48	1	2,13	-2,28	-0,64	1	1
0	1	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	0	2,13	-2,28	0,57	1	1
1	1	0	1	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	0	2,13	-2,28	0,57	1	1
0	0	0	0	0	0	-0,83	0	0,72	0	-0,48	1	2,13	-2,28	-2,76	0	0
1	1	0	1	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	0	2,13	-2,28	0,57	1	1
0	1	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	0	-0,48	0	2,13	-2,28	-0,15	1	1
1	1	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	1	2,13	-2,28	0,09	1	1
1	1	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	0	2,13	-2,28	0,57	1	1
1	1	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	0	-0,48	0	2,13	-2,28	-0,15	1	1
1	1	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	1	2,13	-2,28	0,09	1	1
1	1	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	0	2,13	-2,28	0,57	1	1
1	1	0	1	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	1	2,13	-2,28	0,09	1	1
1	1	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	0	-0,48	0	2,13	-2,28	-0,15	1	1
1	1	0	1	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	1	2,13	-2,28	0,09	1	0
0	0	0	1	0	0	-0,83	1	0,72	0	-0,48	0	2,13	-2,28	-3,11	0	0
1	1	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	0	-0,48	1	2,13	-2,28	-0,64	1	0
1	1	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	0	2,13	-2,28	0,57	1	1
0	1	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	1	2,13	-2,28	0,09	1	1
1	1	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	0	2,13	-2,28	0,57	1	1
1	1	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	0	-0,48	0	2,13	-2,28	-0,15	1	1
1	1	1	0	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	0	2,13	-2,28	0,57	1	1
0	0	0	0	1	0	-0,83	1	0,72	0	-0,48	1	2,13	-2,28	-3,59	0	0
1	0	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	1	2,13	-2,28	0,09	1	1
0	1	1	0	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	1	2,13	-2,28	0,09	1	1
1	1	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	0	-0,48	0	2,13	-2,28	-0,15	1	1
1	1	1	1	1	1	-0,83	0	0,72	1	-0,48	0	2,13	-2,28	0,57	1	1



Несовпадение результатов оценки риска осложненного течения родового акта в нейронной сети и расчета по формуле составило 5,7 % с ошибкой чувствительности.

Способ позволяет прогнозировать вероятность осложненного течения родов у юных первородящих и выделять группу высокого риска, а также планировать и контролировать лечебные мероприятия, направленные на предупреждение формирования различных осложнений родового акта у данной категории пациенток и улучшение перинатальных исходов.

Таким образом, полученные правила прогнозирования осложненного течения беременности и родового акта у юных первородящих, позволят оптимизировать тактику ведения данной категории пациенток и улучшить перинатальные исходы.

#### **Материалы главы 4 опубликованы в следующих работах**

- 1. Патент на изобретение РФ № 2741213. Способ прогнозирования осложнений беременности у юных первородящих / Гаева О.Э., Путилова Н.В., Путилов С.В., Третьякова Т.Б.; Заявитель и патентообладатель ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. - № 2741213; заявл. 07.09.2020г.; опубл. 22.01.2021, Бюл. № 3.**
- 2. Патент на изобретение РФ № 2740803. Способ прогнозирования осложнений течения родового акта у юных первородящих женщин / Гаева О.Э., Путилова Н.В., Путилов С.В., Третьякова Т.Б.; Заявитель и патентообладатель ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. - № 2740803; заявл. 07.09.2020г.; опубл. 21.01.2021, Бюл. № 3.**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременность в раннем возрасте, несомненно, является объектом повышенного внимания среди акушеров-гинекологов всего мира. Многочисленные исследования подтверждают, что наступление и развитие беременности происходит на фоне оксидативного стресса и активации адаптационных механизмов системы антиоксидантной защиты для поддержания окислительного гомеостаза [16, 21, 35, 47, 146].

Наступление беременности в момент становления репродуктивной функции матери может привести к слабому антиоксидантному ответу и неконтролируемой продукции активных форм кислорода, что может послужить пусковым механизмом повреждающего действия на организм беременной и плода. В связи с этим изучение феномена оксидативного стресса и разработка новых методов прогноза развития осложнений гестации и родов у беременных юного возраста представляет собой наиболее перспективное направление современного акушерства.

Неблагоприятные социально-экономические условия, отсутствие полового воспитания, как правило, приводят к росту числа беременности среди подростков и как следствие увеличение числа неблагоприятных исходов и ухудшению репродуктивного здоровья [49, 51, 71, 112]. Наше исследование подтверждает эти данные: пациентки с осложненным течением беременности раньше начинали вести половую жизнь, имели в анамнезе самопроизвольное прерывание беременности, инфекции, передающиеся половым путем и гинекологические заболевания.

Согласно данным литературы, беременности, наступившие в подростковом возрасте, относят к группе высокого риска по формированию осложненного течения гестации, родов и неблагоприятных перинатальных исходов [11, 17, 63, 86, 97, 102]. По результатам нашего исследования ведущими осложнениями беременности в юном возрасте являются:

фетоплацентарная недостаточность, встречающаяся у 58,8% пациенток, угрозы прерывания беременности в 45% и нарушения углеводного обмена в 26,3%. При изучении особенностей родоразрешения было выявлено, что пациентки с осложненным течением беременности в 37,5% случаев были родоразрешены оперативным путем: 23,7% - кесарево сечение и 13,8% - вакуум-экстракция плода. Показаниями к оперативному родоразрешению послужили слабость родовой деятельности и острая гипоксия плода.

В исследовании проведенном T. Yuan, D. Alkazemi et al. было показано, что в условиях гипоксии, связанной с анемией, происходит автоокисление гемоглобина с образованием супероксид-аниона и приводит к дисбалансу между свободнорадикальным окислением и антиоксидантной защитой в пользу первого. Ряд авторов сообщает об ослаблении работы антиоксидантной системы, проявляющейся в снижении активности ключевых защитных ферментов у женщин оптимального репродуктивного возраста с угрозой преждевременных родов и внутриутробной задержкой роста плода [28, 58]. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования. Пациентки, у которых сформировались осложнения гестации вступали в беременность на фоне анемии и у них отмечалось снижение активности фермента глутатионредуктазы и общего антиоксидантного статуса крови.

За последние десятилетия изучению полиморфных генотипов генов «предрасположенности» уделяется большее внимание, так как они могут приводить к патологическим изменениям в организме за счет синтеза белковых продуктов с измененными параметрами функциональной активности. Исследование полиморфизмов гена GSTP1 в 105 и 114 локусе показало повышенный риск развития преэклампсии и прерывания беременности у женщин репродуктивного возраста с носительством гетеро- и гомозиготных генотипов, а также более низкий уровень активности глутатионзависимых ферментов [13, 30, 87, 96, 105]. Результаты нашего исследования показали, что носительство генотипов, содержащих

полиморфные аллели GSTP1 105G и GSTP1 114T в гомо и гетерозиготном состоянии у юных первородящих в основном связаны с риском формирования плацентарной недостаточности, задержкой внутриутробного роста плода, угрозой прерывания беременности и гестационным сахарным диабетом. Также у этих пациенток выявлено достоверное снижение активности глутатионредуктазы и TAs. Проведенный в нашем исследовании анализ генетической предрасположенности в риске формирования осложненного течения беременности и родов у юных первородящих. показали значимость полиморфизмов 105 A>G или ile105val и 114 C>T или ala114val гена GSTP1, что отражено в трехлокусной модели, характеризующейся 100%-ой воспроизводимостью и 84%-ой точностью предсказания.

Проведенное исследование и полученные результаты позволили разработать алгоритм ведения беременности юных пациенток на основе прогнозирования осложненного течения гестации и родов путем проведения молекулярно-генетического исследования второй фазы детоксикации, определения активности ферментов антиоксидантной защиты и кислородотранспортной функции крови (рисунок 20).

## ЮНЫЕ ПЕРВОБЕРЕМЕННЫЕ



Рисунок 20 – Алгоритм ведения беременности и родов у юных первородящих на основе прогнозирования формирования осложнений

Согласно предложенному алгоритму при значении  $P > 0,7$  и  $D > -0,63$  прогнозируют высокий риск вероятности осложнений беременности и течения родового акта у юных первородящих, что требует своевременной коррекции анемии и динамического наблюдения за состоянием фетоплацентарного комплекса и плода, а также своевременного родоразрешения в случае наступления декомпенсации.

Если значение  $P < 0,7$  и  $D < -0,63$ , прогнозируют низкий риск вероятности развития осложненного течения беременности и родов у юных первородящих, требуется обычное динамическое наблюдение за течением беременности и родов, предусмотренное приказом Министерства здравоохранения РФ №1130н и клиническими рекомендациями «Нормальные роды».

Разработанный, на основе проведенного исследования, алгоритм обследования и ведения беременности у юных пациенток является инновационным методом, позволяющим путем выявления патологических полиморфизмов генов второй фазы детоксикации в сопряжении с наличием анемии и нарушением синтеза антиоксидантных ферментов у матери спрогнозировать развитие осложнений гестации и родов, приводящие к высокому удельному весу оперативного родоразрешения у данной категории пациенток.

Учитывая, тот факт, что гены метаболизма чувствительны как к эндогенным, так и экзогенным повреждающим факторам, перспективами дальнейшей разработки темы является изучение эффективности антиоксидантных препаратов, применяемых во время беременности с целью улучшения работы системы антиоксидантной защиты.

Изучение эффективности этих препаратов позволить не только лечить, но и предупреждать развитие осложнений беременности.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми детерминантами осложненного течения беременности в юном возрасте являются отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез. Основными осложнениями гестации являются угроза прерывания, нарушения углеводного обмена, патология фетоплацентарного комплекса и, следствием чего является высокий удельный вес оперативного родоразрешения, обусловленный слабостью родовой деятельности и острой гипоксией плода, что реализуется в рождение детей с низкой массой тела и формирование гипоксически-ишемических повреждений центральной нервной системы новорожденных.

2. У юных первородящих с осложненным течением беременности и родов снижена активность глутатионредуктазы и общего антиоксидантного статуса, что свидетельствует о более высокой чувствительности к оксидативному стрессу и относительной недостаточности системы антиоксидантной защиты. В послеродовом периоде у этой категории пациенток происходит активация неферментативного звена антиоксидантной системы как компенсаторная реакция на перенесенный оксидативный стресс.

3. Предикторами оксидативного стресса является носительство в генотипе «низкофункциональных» аллелей 105val и 114val гена GSTP1, обуславливающих синтез ферментов антиоксидантной защиты с измененной активностью, ассоциировано с риском формирования осложненного течения беременности у юных первородящих.

4. На основании изучения генетически детерминированной метаболической стрессоустойчивости разработаны два правила прогноза осложнений гестации и родов у юных первородящих, имеющие высокую степень информативности. На основании прогностических правил разработан алгоритм ведения беременности у данной категории пациенток, направленный на улучшение перинатальных исходов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Беременным юного возраста необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов второй фазы детоксикации, определение активности глутатионредуктазы и общего антиоксидантного статуса.

2. После молекулярно-генетического типирования женщин и определения уровня гемоглобина, активности глутатионредуктазы и общего антиоксидантного статуса необходимо определить степень риска формирования осложненного течения беременности и родов с использованием решающих правил прогноза и прогностических индексов «P» и «D».

3. Всем беременным, высокого риска формирования осложнений гестации ( $P > 0,7$ ) и родов ( $D > -0,63$ ), необходимо проводить коррекцию анемии и активное динамическое наблюдение за состоянием женщины и внутриутробного плода для своевременного проведения корригирующей терапии возникших осложнений и персонифицированного подхода к сроку и способу родоразрешения.

4. При значении  $P < 0,7$  и  $D < -0,63$ , прогнозируют низкий риск вероятности развития осложненного течения беременности и родов у юных первородящих, что требует рутинного наблюдения за течением беременности и родов, предусмотренного приказом Министерства здравоохранения РФ №1130н и клиническими рекомендациями «Оказание медицинской помощи при одноплодных родах в затылочном предлежании и в послеродовом периоде».



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

GSH – глутатион

GSTP1 – ген глутатион-S-трансфераза P1

SOD 2 – ген/фермент супероксиддисмутаза 2

TAS - общий антиоксидантный статус крови

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АОЗ – антиоксидантная защита

АОС – антиоксидантная система

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АФК – активные формы кислорода

ГР/ Gl.Red – глутатионредуктаза

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ОС – оксидативный стресс

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СОД – супероксиддисмутаза

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ажибеков, С.А. Влияние генов энергетического обмена на метаболизм липидов при беременности, осложненной формированием синдрома задержки роста плода / С.А. Ажибеков, Н.В. Путилова, Т.Б. Третьякова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. - №6. – С. 9-13.
2. Айламазян, Э.К. Акушерство: национальное руководство / Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 312с.
3. Ахматьянов, Р.Р. Дисбаланс систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у беременных с преэклампсией / Р.Р. Ахматьянов, С.А. Леваков, Н.А. Габитова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. - №2. – С. 43-48.
4. Баринов, С.В. Беременность и исходы родов среди подростков / С.В. Баринов, И.В. Шамина, Ю.И. Тирская // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – Т.1, №2. – С. 18-24.
5. Баринов, С.В. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин подросткового возраста Омского региона / С.В. Баринов, А.В. Писклаков, И.В. Шамина и др. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. – Т.14, №4. - С. 23-31.
6. Баринов, С.В. Течение беременности и исходы родов в возрастном аспекте / С.В. Баринов, И.В. Шамина, Ю.И. Тирская и др // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – Т.1, №2. – С. 18-24

7. Безрукова, О.С. Общая антиоксидантная активность, уровень фермента первой линии антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 плазмы крови у беременных в различные сроки беременности / О.С. Безрукова, И.И. Павлюченко, Е.А. Коков и др. // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2019. Т.9, №3. – С. 6-12.
8. Бочкова, Н.П. Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. Наследственные болезни: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 936 с.
9. Вазенмиллер, Д. В. Анемия при беременности: распространенность, диагностика, способы коррекции / Д. В. Вазенмиллер, Д. Е. Омертаева, Л. Б. Айтишева и др. // Медицина и экология. – 2018. – №2. – С. 8-22.
10. Васильева, Л. Н. / Характеристика беременности и ее исходов у юных первородящих / Л.Н. Васильева, Н.В. Кузьмич, Д.В. Колыско // Молодой ученый. – 2017. – Т. 178, №44. – С. 45-48.
11. Викторова, Т.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов глутатион-зависимых ферментов с репродуктивной патологией у женщин / Викторова Т.В. Исхакова Г.М. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19739>
12. Викторова, Т.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов глутатион-зависимых ферментов с репродуктивной патологией у женщин / Т.В. Викторова, Г.М. Исхакова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №3. – С. 175.
13. Гордеева, Л.А. Генетические особенности метаболизма ксенобиотиков и предрасположенность к патологии беременности. Часть II / Л.А. Гордеева, Е.Н. Воронина, А.Н. Глушков // Медицина в Кузбассе. – 2016. – Т. 5, №3. – С. 3-11.
14. Груздева, Е.С. Состояние здоровья новорожденных детей, родившихся от юных и матерей старшего возраста / Е.С. Груздева, Н.В. Борисов, С.Т. Тевосян и др. // Молодежь, наука, медицина. Материалы 65-й

- Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. – 2019. – С. 278-281
15. Долгушина В. Ф. Анемии у беременных и родильниц: учебное пособие / В.Ф. Долгушина, Б. И. Медведев, С. Л. Сашенков [и др.]. – Челябинск : ООО ПИРС, 2013. – 32 с.
  16. Ефименко, О.А. Оксидативный стресс и репродуктивное здоровье / О.А. Ефименко, А.М. Юзько, Н.В. Яроцкая // Репродуктивная эндокринология. – 2018. – Т. 41, №3. – С. 66 – 72.
  17. Ефимова, А.С. Репродуктивное здоровье подростков: педагогические и медицинские аспекты / А.С. Ефимова, Л. П. Колбасина // Проблемы современного педагогического образования. – 2016. – Т.52,№1. – С. 30-37
  18. Жаркинбекова, Н. А. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в крови при эпилепсии / Н. А. Жаркинбекова, Н. Ж. Орманов // Нейрохимия. – 2019. – Т.36, №4. – С. 339–345
  19. Жук, Т.В. Ожирение, репродукция и оксидативный стресс / Т.В. Жук, С.Д. Яворская, В.В. Востриков // Ожирение и метаболизм. - 2017. – Т.14, №4. – С. 16-22.
  20. Ипполитова, М.Ф. Медико-социальная помощь несовершеннолетним при беременности, родах и в послеродовом периоде / М.Ф. Ипполитова, Е.С. Михайлин, Л.А. Иванова // Педиатр. – 2018. – Т.9, №5. – С. 75-93
  21. Ишутина, Н.А. Роль продуктов перекисного окисления липидов в развитии железодефицитной анемии при цитомегаловирусной инфекции у беременных первого триместра / Н.А. Ишутина, И.А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. №76. – С. 68-73.
  22. Казакова, А.В. Роль гигиенических навыков в формировании микробиоценоза влагалища у девочек с учетом стадии полового

- развития / А.В. Казакова, Е.В. Уварова, Н.В. Спиридонова и др. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. - №1. – С. 79–95.
23. Кан, Н.Е. Особенности антиоксидантной защиты беременных в системе «мать-плацента-плод» при внутриутробной инфекции / Н.Е. Кан, Е.А. Сироткина, В.Л. Тютюнник и др. // Акушерство и гинекология 2016 №1 с40-46.
24. Капустин, Р.В. Оксидативный стресс у беременных с сахарным диабетом / Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова, А.В. Тиселько // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, №6. – С. 461-471.
25. Клинышкова, Т.В. Состояние свободнорадикального окисления у беременных при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Т.В. Клинышкова, М.С. Буян, И.Б. Самосудова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т.15, №5. – С. 4-9.
26. Колесникова, Л.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патолофизиолога / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, С.И. Колесников. // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т.16, №4. – С. 16-29.
27. Костина, М. П. Раннее материнство как социальный феномен / М. П. Костина, Т. А. Кудрявцева, Е. А. Паршева. // Молодой ученый. — 2017. — Т. 141, № 7. - С. 527-529.
28. Красный, А. М. Окислительный стресс при преэклампсии и при нормальной беременности / А. М. Красный, Н.Е. Кан, В. Л. Тютюнник и др. // Акушерство и гинекология. – 2016. – №5. – С. 90-94.
29. Круглякова, М.В. Оценка показателей антиоксидантной и глутатионовых систем в крови здоровых людей / М.В. Круглякова, О.В. Смирнова, Н. М. Титова // Siberian journal of life sciences and agriculture. – 2019. – Т.11, №5. – С. 64-68.
30. Курашова, Н.А. Ассоциация полиморфных маркеров гена GSTP1 с бесплодием у мужчин / Н.А. Курашова, Е.В. Беляева, О.А. Ершова и др. // Урология. – 2019. - №2. – С. 50-54.

31. Ларичева, Е.Г. Оценка результативности инновационного проекта «Школа репродуктивного здоровья» для юношей / Е.Г. Ларичева, В.В. Мещеряков // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – Т.65, №2. – С. 6
32. Лещенко, Я.А. Самооценка состояния здоровья и психоэмоционального статуса молодых семей и населения подростково-юношеского возраста / Лещенко Я.А., Боева А.В. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020. – Т.28, №6. – С. 1291-1297
33. Лорей, А.А. Особенности течения беременности и родов у юных женщин / А.А. Лорей, И.М. Мирон, И.Н. Девятова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – Т.24, №4. – С. 88-95
34. Макишева, Р.Т. Повреждение клеток при сахарном диабете вызвано избыточным действием инсулина / Р.Т. Макишева // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. – 2016. - №1. – С. 72-81.
35. Мартусевич, А.К. Окислительный стресс и его роль в формировании дизадаптации и патологии / Мартусевич А .К., Карузин К. А. // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2015. – Т.2, №2. – С. 5-18.
36. Матейкович, Е.А. Репродуктивное здоровье детей и подростков г. Тюмени / Е.А. Матейкович // Международный научно-исследовательский журнал. – 2018. – Т.67, №1. – С. 58-60.
37. Машкина, Е. В. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов антиоксидантов с репродуктивными потерями / Е. В. Машкина, К. А. Коваленко, А. В. Миктадова и др. // Генетика. – 2020. – Т. 56, №3. – С. 338–346.
38. Медведев, Б. И. Экстрагенитальные заболевания и социальный статус женщин при самопроизвольном аборте / Б. И. Медведев, Е. Е.

- Воропаева, Э. А. Казачкова // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 4-2. – С. 97-102.
39. Михайлин, Е.С. Особенности течения беременности и родов у подростков в зависимости от возраста / Е.С. Михайлин, Л.А. Иванова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2015. – Т.15, №2. – С. 68-74.
40. Михайлин, Е.С. Структура соматической патологии у беременных девушек-подростков, решивших сохранить ребенка / Е.С. Михайлин // *Успехи современного естествознания*. – 2015. - №4. – С. 46-50.
41. Можейко, Л.Ф. Медицинские и социальные аспекты беременности и родов у юных первородящих женщин / Л.Ф. Можейко, У.Ф. Рунец // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 155-160.
42. Намазова-Баранова, Л.С. Проблемы здоровья подростков в Российской Федерации / Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов, Е.В. Антонова, и др. // *Альманах Института коррекционной педагогики*. – 2017. - №31. – С. 1-15.
43. Насыбуллина, Э.И. Действие метаболитов оксида азота и карбонильных соединений на гемоглобин: дисс... канд.мед.наук. – Москва, 2017. – 151с.
44. Омертаева, Д.Е. Перекисное окисление липидов у женщин с гестозом / Д.Е. Омертаева, Д.В. Вазенмиллер, Л.Б. Айтишева // *Вестник АГИУВ*. – 2017. - №3. – С. 23-31.
45. Пахомова, Ж.Е. Оценка дисфункции эндотелия фетоплацентарного комплекса при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты / Ж.Е. Пахомова, М.С. Комилова // *Вестник современной клинической медицины*. – 2016. – Т.9, №1. – С. 51-57.
46. Пестряева, Л.А. Антиоксидантный статус крови у женщин старшего репродуктивного возраста при индуцированной беременности/ Л.А.

- Пестряева, Г.Б. Мальгина, Е.Е. Смирнова и др. // Проблемы репродукции. – 2020. – Т.26, №1. – С. 13-17.
47. Петриченко, Н.В. Динамика микроэлементов и активности ферментов-антиоксидантов эритроцитов при физиологической беременности / Петриченко Н. В., Баркова Э. Н. // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. - №2. – С. 78-80.
48. Прохорова Т.А., Активность тромбоцитарных ферментов глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы у мужчин и женщин в разных возрастных группах / Т.А. Прохорова, Е.Б. Терешкина, О.К. Савушкина и др // Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – Т. 102, №12. – С. 137-141
49. Ростовская, Т.К. Феномен юного материнства: проблемы, тенденции / Т.К. Ростовская, Я.В. Шимановская // Экономическая социология и демография. Локус: люди, общество, культуры, смыслы. – 2017. – №1. – С. 119-125.
50. Саед, М. Антиоксидантные ферменты и хроническая обструктивная болезнь лёгких / М. Саед, Е. А. Запруднова, Т. А. Трифонова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. – 2019. - №12. - С. 20-23
51. Сибирская, Е.В. Анализ гинекологической заболеваемости девочек и девушек в Москве / Е.В. Сибирская, Л.В. Адамян, И.Е. Колтунов и др. // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, №6. -С. 60–65.
52. Скрипниченко, Ю.П. Прогнозирование осложнений беременности на основе молекулярных маркеров функционального состояния тканевых про- и антиоксидантных систем в организме матери: дисс... кан. мед. наук. – Москва, 2017. – 193с.
53. Скрипченко, Ю.П. Особенности течения окислительно-восстановительных реакций в крови у женщин с физиологически протекающей и осложненной беременностью / Ю.П. Скрипченко, С.В.



- Пятаева, М.А. Володина и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – №8. – С. 60-66.
54. Третьякова, Т.Б. Полиморфизм генов SOD2, GSTP1 и активность антиоксидантной защиты у беременных женщин старшего репродуктивного возраста / Т.Б. Третьякова, Г.Б. Мальгина, Е.Е. Смирнова и др. // *Лечение и профилактика*. – 2021. – Т.11, №1. – С. 32-37.
55. Уварова, Е.В. Актуальность использования микродозированных комбинированных оральных контрацептивов в режиме 24+4 у юных женщин / Е.В. Уварова // *Акушерство и гинекология*. – 2015. - №4. – С. 80-84.
56. Фархутдинова, Л.М. Окислительный стресс. История вопроса / Л.М. Фархутдинова // *Вестник академии наук РБ*. – 2015. – Т.20, №1. - С. 42-49.
57. Федеральная служба государственной статистики [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc\\_1140095700094](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1140095700094) (дата обращения 25.05.2019).
58. Ховхаева, П.А. Апоптоз в плаценте при преэклампсии / П.А. Ховхаева, А.М. Красный, Н.В. Тютюнник и др. // *Медицинский совет*. – 2016. - №2. – С. 102-103.
59. Ходос, М.Я. Окислительный стресс и его роль в патогенезе / М.Я. Ходос, Я.Е. Казаков, М.Б. Видревич, и др. // *Вестник уральской медицинской академической науки*. – 2017. – Т.14, №4. – С. 381–398.
60. Цветикова, Л. Н. Метаболические факторы формирования патологических состояний, связанных с изменением оксидативного статуса / Л. Н. Цветикова, Д. Ю. Бугримов, Н. В. Лобеева // *Журнал анатомии и гистопатологии*. – 2015. – Т. 4, № 2. – С. 14-22
61. Цвиркун, Д.В. Методы исследования окислительного стресса и митохондриальной дисфункции при акушерско-гинекологической

- патологии / Д.В. Цвиркун, М.В. Марей, П.А. Вишнякова и др. // Гинекология и акушерство. – 2017. – Т.3, №2. – С.12-18.
62. Шевлюкова, Т.П. Особенности течения гестационного периода и родов в подростковом возрасте / Т.П. Шевлюкова, Н.Б. Чабанова, Г.Д. Галиева и др // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2017. – Т.26, №6. – С. 110-113
63. Шевлюкова, Т.П. Течение периода гестации, родов и перинатальные исходы у несовершеннолетних матерей. Материалы XIV международной научно-практической конференции. Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований / Т.П. Шевлюкова, Н.Б. Чабанова, Д.Н. Росин и др. // North Charleston, USA. – 2017. - С. 24-28.
64. Шлепотина, Н.М Генетические полиморфизмы: их влияние на развитие женского бесплодия и ранние антенатальные потери / Н.М. Шлепотина // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2017. – Т.18, №3. – С. 196-202.
65. Эрдман, В. В. Исследование ассоциаций полиморфных маркеров генов SOD1, SOD2 и SOD3 с долголетием / В. В. Эрдман, Т. Р. Насибуллин, И. А. Туктарова и др. // Генетика. – 2020. – Т.56, №12. – С. 1435–1443.
66. Alkadi, H. A Review on Free Radicals and Antioxidants Infect / H. Alkadi // Disord Drug Targets. – 2020. – Vol.20, №1. – P.16-26.
67. Alkazemi, D. Alterations in glutathione redox homeostasis among adolescents with obesity and anemia / D. Alkazemi, A. Rahman, B. Habra // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – P. 3034.
68. Amongin, D. Later life outcomes of women by adolescent birth history: analysis of the 2016 Uganda Demographic and Health Survey / D. Amongin, A Kågesten, Ö. Tunçalp // BMJ Open. – 2021. – Vol.11, №2:e041545.

69. Aouache, R. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases / R. Aouache, L. Biquard, D. Vaiman et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19. – P. 1496.
70. Avila, J.G. Impact of oxidative stress during pregnancy on fetal epigenetic patterns and early origin on vascular diseases / J.G. Avila, I. Echeverri, C.A. de Plata et al. // *Nutr. Rev.* – 2015. – Vol.73, №1. – P. 12-21.
71. Ayele, B.G. Determinants of teenage pregnancy in Degua Tembien district, Tigray, Northern Ethiopia: A community-based case-control study / B.G. Ayele, T.G. Gebregzabher, T.T. Hailu et al. // *PLOS One*. – 2018. – Vol. 13. – P. 1-15.
72. Ayuso, P. Variability of the Genes Involved in the Cellular Redox Status and Their Implication in Drug Hypersensitivity Reactions / P. Ayuso, E. García-Martín, J. A. G. Agúndez // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol.10, №2: 294.
73. Baek, J. Oxidative stress and antioxidant strategies in dermatology / J. Baek, M.G. Lee // *Redox Rep.* – 2016. – Vol.21, №4. – P. 164-169.
74. Bjørklund, G. Toxic metal(loid)-based pollutants and their possible role in autism spectrum disorder / G. Bjørklund, A.V. Skalny, Md. M. Rahman et al. // *Environmental Research*. – 2018. – Vol.166. – P. 234-250.
75. Carazo, A. Vitamin A Update: Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity / A. Carazo, K. Macáková, K. Matoušová et al. // *Nutrients*. – 2021. – Vol.13, №5. – P. 1703.
76. ÇetİN, B. A. A comparison of obstetric outcomes in adolescent pregnancies and adult pregnancies / B. A. ÇetİN, B. A. Mathyk, G. Turan et al. / *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol.33, №24. – P. 4037-4042.
77. Chandrasekaran, A. Redox control of senescence and age-related disease / A. Chandrasekaran, P. S. Idelchik, J. A. Melendez // *Redox Biol.* – 2017. – Vol. 11. – P. 91-102.

78. Chen, A. Haplotype Analysis of Candidate Genes Involved in Inflammation and Oxidative Stress and the Susceptibility to Preeclampsia / A. Chen, H. Zhao, J. Wang et al. // *J Immunol Res.* – 2020. – Vol.26: 4683798.
79. Couto, N. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network / N. Couto, J. Wood, J. Barber // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2016. – P. 1-48.
80. Coyoy-Salgado, A. The Importance of Natural Antioxidants in the Treatment of Spinal Cord Injury in Animal Models: An Overview / A. Coyoy-Salgado, J. J. Segura-Uribe, C. Guerra-Araiza et al. // *Oxid Med Cell Longev.* – 2019. – Vol.12:3642491.
81. Dalmizrak, O. The Relevance of Glutathione Reductase Inhibition by Fluoxetine to Human Health and Disease: Insights Derived from a Combined Kinetic and Docking Study / O. Dalmizrak, E. Teralı // *The Protein Journal.* – 2019. – Vol. 38. – P. 515-524.
82. Dongarwar, D. Influence of Sexual and Reproductive Health Literacy on Single and Recurrent Adolescent Pregnancy in Latin America / D. Dongarwar, H.M. Salihu // *J Pediatr Adolesc Gynecol.* – 2019. – Vol.32, №5. – P. 506-513.
83. Duhig, K. / Oxidative stress in pregnancy and reproduction / K. Duhig, L.C Chappell, A.H. Shennan // *Obstet Med.* – 2016. Vol. 9, №3. – P. 113–116.
84. Flores, A. E. ALA16VAL-MnSOD gene polymorphism and stroke: Association with dyslipidemia and glucose levels / A. E. Flores, E. T. Pascotini, A. Kegler et al. // *Gene.* – 2017. – Vol.5. – P. 57-62.
85. Frankel, R.A. Serum antioxidant vitamin concentrations and oxidative stress markers associated with symptoms and severity of premenstrual syndrome: a prospective cohort study / R.A. Frankel, K.A. Michels, K. Kim et al. // *BMC Womens Health.* – 2021. – Vol.21, №1. – P. 49.
86. Ganchimeg, T. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multicountry study / T. Ganchimeg, E. Ota, N. Morisaki // *BJOG.* 2014, 121: 40–48.

87. Gao, H. Effects of GSTP1 and GPX1 Polymorphisms on the Risk of Preeclampsia in Chinese Han Women / H. Gao, C. Liu, P. Lin et al. // *Cell Physiol Biochem.* – 2016. – Vol.39, №5. – P. 2025–2032.
88. Ghaebi, M. Immune regulatory network in successful pregnancy and reproductive failures / M. Ghaebi, M. Nouri, A. Ghasemzadeh et al. // *Biomed Pharmacother.* – 2017. Vol. 88. – P. 61-73.
89. Ghaedi, E. Retinol and  $\alpha$ -Tocopherol Levels in the Serum and Subcutaneous Adipose Tissue of Newly Diagnosed Basal Cell Carcinoma Patients / E. Ghaedi, F. Rahrovan, M. H. Javanbakht et al. // *Iran J Public Health.* – 2019. – Vol.48, №10. – P. 1838-1846.
90. Goossens, G. Teenage pregnancy: a psychopathological risk for mothers and babies? / G. Goossens, C. Kadji, V. Delvenne // *Psychiatr Danub.* – 2015. – Vol.27, №1. – P. 499-503.
91. Griess, B. Extracellular superoxide dismutase and its role in cancer Free Radic / B. Griess, E. Tom, F. Domann et al. // *Biol Med.* – 2017. – Vol.112. – P. 464-479.
92. He, L. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species / L. He, T. He, S. Farrar et al. / *Cell Physiol Biochem.* – 2017. – Vol.44, №2. – P. 532-553.
93. Hu, X.Q. Hypoxia and Mitochondrial Dysfunction in Pregnancy Complications / X.Q. Hu, L. Zhang // *Antioxidants.* – 2021. – Vol. 10. – P. 405.
94. Jauniaux, E.I. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy / E.I. Jauniaux, G.J. Burton // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* – 2016. – Vol. 45, №8. – P. 775-785.
95. Kasture, V.V. Maternal one carbon metabolism through increased oxidative stress and disturbed angiogenesis can influence placental apoptosis in preeclampsia / V.V. Kasture, D.P. Sundrani, S.R. Joshi // *Life Sci.* – 2018. – Vol.206. – P. 61-69.

96. Ke, Y. The association between GSTP1 polymorphism and pre-eclampsia risk: a system review and meta-analysis/ Y. Ke, J. Xu, B. Peng // Arch Gynecol Obstet. – 2020. – Vol. 301. – P. 11-18.
97. Kim, Yoo-Na. Maternal age and risk of early neonatal mortality: a national cohort study / Yoo-Na Kim, Dong-Woo Choi, Dong Seop Kim et al. // Sci Rep. – 2021. – Vol.11, №1. – P. 814.
98. Kirbas, A. Pregnancy in Adolescence: Is It an Obstetrical Risk? / A. Kirbas, H.C. Gulerman, K. / J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2016. – Vol.29, №4. – P. 367-71.
99. Knoop, B. J. Trauma in pregnancy, obstetrical outcome in a tertiary centre in the Netherlands / B. J. Knoop, I.A. Zonnenberg, V. M. Otten et al. // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2018. – Vol.31, №3. – P. 339-346.
100. Kolesnikova, L.I. Changes in the lipid peroxidation-antioxidant protection system in women with ovarian hyperandrogenism at different periods of reproductive age / L.I. Kolesnikova, O.V. Krusko, L.V. Belenkaya // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2021. – Vol.130, №3. – P. 308-311.
101. Kolkova, Z. Association of Circulating miRNA Expression with Preeclampsia, Its Onset, and Severity / Z. Kolkova, V. Holubekova, M. Grendar et al. // Diagnostics (Basel). – 2021. – Vol.11, №3: 476.
102. Loredó-Abdalá, A. Adolescent pregnancy: its causes and repercussions in the dyad / A. Loredó-Abdalá, E. Vargas-Campuzano, A. Casas-Muñoz et al. // Rev Med Inst Mex Seguro Soc. – 2017. – Vol.55, №2. – P. 223-229.
103. Lu, J. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction / J. Lu, Z. Wang, J. Cao et al. // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2018. – Vol. 16, N 80. – P. 1-18.
104. Lu, J. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction / J. Lu, Z. Wang, J. Cao, et al. // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2018. – Vol.16: 80.

105. Luo, Zhong-Cheng. Association of pre-eclampsia with SOD2 Ala16Val polymorphism among mother-father-infant triads / Zhong-Cheng Luo, P. Julien, Shu-Qin Wei et al. // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2018. – Vol.142, №2. – P. 221-227.
106. Manfio, V. M. Redox imbalance is related to HIV and pregnancy / V. M. Manfio, K. I. Tasca, J. L. Garcia et al. // *PLoS One.* – 2021. – Vol.16, №5: e0251619.
107. Mann, L. Teenage pregnancy / L. Mann, D. Bateson, K.I. Black // *Aust J Gen Pract.* – 2020. – Vol.49, №6. – P. 310-316.
108. Marino, J.L. Teenage mothers / J.L. Marino, L.N. Lewis, D. Bateson et al. // *Aust Fam Physician.* – 2016. – Vol.45, №10. – P. 712-717.
109. Marvin-Dowle, K. Impact of adolescent age on maternal and neonatal outcomes in the Born in Bradford cohort / K. Marvin-Dowle, K. Kilner, V. Jane Burley et al. *BMJ Open.* – 2018. – Vol.8, №3: e016258.
110. Maurya, V. K. Fate of  $\beta$ -Carotene within Loaded Delivery Systems in Food: State of Knowledge / V. K. Maurya, A. Shakya, M. Aggarwal et al. // *Antioxidants (Basel).* – 2021. – Vol.10, №3. – P. 426.
111. McFadden, V. Addressing Reproductive Health in Hospitalized Adolescents-A Missed Opportunity / V. McFadden, A. Schmitz, K. Porada et al. // *J Adolesc Health.* – 2019. – Vol.64, №6. – P. 721-724.
112. McPea, K. E. Important determinants of newborn health: postpartum depression, teen parenting, and breast-feeding / K. E. McPea, D. Sandrock, N. D. Spector et al. // *Curr Opin Pediatr.* – 2015. – Vol.27, №1. – P. 138-144.
113. Mehta, S.K. Members of Antioxidant Machinery and Their Functions / S.K. Mehta, S.J.T Gowder // *Basic Principles and Clinical Significance of Oxidative Stress.* – 2015. – P. 59-85.
114. Obach, A. Sexual and reproductive health of adolescents in Chile: the role of sexual education / A. Obach, M. Sadler, N. Jofré // *Rev Salud Publica (Bogota).* – 2017. Vol.19, №6. – P. 848-854.

115. Ochen, A. M. Predictors of teenage pregnancy among girls aged 13-19 years in Uganda: a community based case-control study / A. M. Ochen, P.C. Chi, S. Lawoko // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2019. – Vol.19, №1. – P.211
116. Oyewole, A.O. Mitochondria-targeted antioxidants / A.O. Oyewole, M.A. Birch-Machin // *FASEB J*. – 2015. – Vol.29, №12. – P. 4766-4771.
117. Panfoli, I. Oxidative stress as a primary risk factor for brain damage in preterm newborns / I. Panfoli, G. Candiano, M. Malova, et al. // *Frontiers in Pediatrics*. – 2018. – Vol. 6 – P. 1-4.
118. Patton, G.C. Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing / G.C. Patton, S.M. Sawyer, J. S. Santelli et al. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387(10036): 2423–2478.
119. Phuthong, S. Genetic Polymorphism of the Glutathione S-transferase Pi 1 (GSTP1) and Susceptibility to Cervical Cancer in Human Papilloma Virus Infected Northeastern Thai Women / S. Phuthong, W. Settheetham-Ishida, S. Natphopsuk et al. // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 381-385.
120. Pisoschi, A. M. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review / A. M. Pisoschi, A. Pop // *Eur J Med Chem*. – 2015. – Vol.97. – P. 55-74.
121. Potrebny, T. Health complaints among adolescents in Norway: A twenty-year perspective on trends / T. Potrebny, N. Wiium, A. Haugstvedt et al. // *PLoS One*. – 2019. – Vol.14, №1:e0210509
122. Pourvali, K. / Role of Superoxide Dismutase 2 Gene Ala16Val Polymorphism and Total Antioxidant Capacity in Diabetes and its Complications / K. Pourvali, M. Abbas, A. Mottaghi // *Avicenna J Med Biotechnol*. – 2016. – Vol.8, №2. – P. 48-56.
123. Qiu, Y.H. Effect of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 Ile105Val polymorphisms on susceptibility to gestational diabetes mellitus / Y.H. Qiu, Y.L. Xu, W.H. Zhang // *Genetics and Molecular Research*. – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. gmr.15027711.



124. Radi, R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine / R. Radi // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2018. – Vol.115, №23. – P. 5839–5848.
125. Renner RM, de Guzman A, Brahmi D. Abortion care for adolescent and young women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014; 126 (1): 1-7. 10.
126. Sahay A.S. Regional changes of placental vascularization in preeclampsia: a review / A.S. Sahay, D. P. Sundrani, S.R. Joshi // *IUBMB Life.* – 2015. – Vol.67, №8. – P. 619-25.
127. Schoots, M. H. Oxidative stress in placental pathology / M. H. Schoots, S. J. Gordijn, S. A. Scherjon et al. // *Placenta.* – 2018. – Vol.69. – P. 153-161.
128. Silva, J.L.P.E. Pregnancy in Adolescence - A Challenge Beyond Public Health Policies / J.L.P.E. Silva, F. G. Surita // *Rev Bras Ginecol Obstet.* – 2017. – Vol.39, №2. – P. 41-43.
129. Snezhkina, A.V. ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells / A.V. Snezhkina, A.V. Kudryavtseva , O.L. Kardymon et al. // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2019. – ID 6175804.
130. Song, C. The Variations of Metabolic Detoxification Enzymes Lead to Recurrent Miscarriage and Their Diagnosis Strategy / C. Song, W. Shang // *Environment and Female Reproductive Health. Advances in Experimental Medicine and Biology.* – 2021. – Vol. 1300. – P. 259-280.
131. Steenkamp, M. Perinatal outcomes among young Indigenous Australian mothers: A cross-sectional study and comparison with adult Indigenous mothers / M. Steenkamp, J. Boyle, S. Kildea et al. // *Birth.* – 2017. – Vol.44, №3. – P. 262-271.
132. Sultana, Z. Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes / Z. Sultana, K. Maiti, J. Aitken et al. // *Am J Reprod Immunol.* – 2017. – Vol.77: e12653
133. Suzuki, S. Clinical significance of pregnancy in adolescence in Japan / S. Suzuki // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol.32, №11:1864-1868.

134. Tamirat, K. S. Determinants of adverse birth outcome in Sub-Saharan Africa: analysis of recent demographic and health surveys / K. S. Tamirat, M. M. Sisay, G. A. Tesema // BMC Public Health. – 2021. – Vol.21, №1. – P. 1092
135. Tamirat, K. S. Determinants of adverse birth outcome in Sub-Saharan Africa: analysis of recent demographic and health surveys / K. S. Tamirat, M. M. Sisay, G. A. Tesema et al. // BMC Public Health. – 2021. – Vol.21, №1. – P. 1092.
136. Taş, A. Role of SOD2 Ala16Val polymorphism in primary brain tumors / A. Taş, Y.Sılı, H. Pinarbaşı / Biomed Rep. – 2019. – Vol.10, №3. - P. 189-194.
137. Thirukumar, M. Adolescent Pregnancy and Outcomes: A Hospital-Based Comparative Study at a Tertiary Care Unit in Eastern Province, Sri Lanka / M. Thirukumar, V.Thadchanamoorthy, K. Dayasiri // Cureus. – 2020. – Vol.12, №12. – P:e12081.
138. Tiwari, A.K.M. Study on Impact of Iron and Folic Acid on the Plasma Trace Minerals in Pregnant Anemic Women / A.K.M. Tiwari, A.A. Mahdi, S. Mishra // Indian J Clin Biochem. – 2018. – Vol. 33, №1. – P. 31-37.
139. Vishnyakova, P.A. Alterations in antioxidant system, mitochondrial biogenesis and autophagy in preeclamptic myometrium / P.A. Vishnyakova, M.A. Volodina, N.V. Tarasova et al. // BBA – Clinical. – 2017. – Vol.8. – P. 35-42.

140. Walker, A. R. The impact of extremes of maternal age on maternal and neonatal pregnancy outcomes in women with pregestational diabetes mellitus / A. R. Walker, B.T. Waites, A. B. Caughey // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol.33, №3. – P. 437-441.
141. Wang, S. The Role of Antioxidant Enzymes in the Ovaries / S. Wang, G. He, M. Chen et al. // *Oxid Med Cell Longev.* – 2017. – Vol.4371714.
142. Wojsiat, J. The role of oxidative stress in female infertility and in vitro fertilization / J. Wojsiat, J. Korczyński, M. Borowiecka et al. // *Postepy Hig Med Dosw.* – 2017. – Vol.71. – P. 359-366.
143. World Health Organization. Department of Child and Adolescent Health and Development. Adolescent pregnancy – Unmet needs and undone deeds. A review of the literature and programmes. – 2019.
144. Wu, F. Oxidative stress: placenta function and dysfunction / F. Wu, F.J. Tian, Y. Lin, W. M. Xu // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 76, №4. – P. 258-71.
145. You, L. Hypoxia, oxidative stress, and immune evasion: a trinity of the trichothecenes T-2 toxin and deoxynivalenol (DON) / L. You, Y. Zhao, K. Kuca et al. // *Arch Toxicol.* – 2021. – Vol.95. – P. 1899–1915.
146. Yuan, T. Arachidonic acid causes hidden blood loss-like red blood cell damage through oxidative stress reactions / T. Yuan, Y. Cong, J. Meng et al. // *Surg. Res.* – 2017. Vol. 211. – P. 14–20.
147. Yuan, T. Arachidonic acid causes hidden blood loss-like red blood cell damage through oxidative stress reactions / T. Yuan, Y. Cong, J. Meng et al. // *Surg. Res.* – 2017. – Vol. 211. – P. 14-20.
148. Yüksel, S. Malondialdehyde and nitric oxide levels and catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase levels in maternal blood during different trimesters of pregnancy and in the cord blood of newborns / S. Yüksel, A.A. Yiğit // *Turk. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol.45, №2. – P. 454-459
149. Zeeba, Zaka-Ur-Rab Effect of Oral Iron on Markers of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Children with Iron Deficiency Anaemia / Zaka-Ur-

- Rab Zeeba, A. Mohammad, M. A. Syed // J Clin Diagn Res. – 2016. – Vol.10, №10. – P. 13-19.
150. Zhang, T. The adverse maternal and perinatal outcomes of adolescent pregnancy: a cross sectional study in Hebei, China / T. Zhang, H.Wang, X. Wang et al. // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – Vol.20, №1. – P. 339.
151. Zuo, T. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers / T. Zuo, M. Zhu, W. Xu // Oxid. Med. Cell Longev. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1–14.