

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства  
Здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Смирнова Екатерина Евгеньевна

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ У  
ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО  
ВОЗРАСТА ПРИ ИНДУЦИРОВАННОЙ И СПОНТАННОЙ  
БЕРЕМЕННОСТИ**

**3.1.4. – Акушерство и гинекология**

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Мальгина Галина Борисовна  
доктор медицинских наук, доцент

Пестряева Людмила Анатольевна  
кандидат биологических наук

Екатеринбург - 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение .....</b>	<b>5</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы: Особенности течения беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью .....</b>	<b>14</b>
1.1. Современные тенденции позднего материнства .....	14
1.2. Современные аспекты спонтанной и индуцированной беременности в позднем репродуктивном возрасте.....	17
1.3. Митохондриальная теория старения.....	20
1.4. Генетическое регулирование метаболизма ксенобиотиков в фертильности женщин старшего репродуктивного возраста.....	23
1.5. Особенности энергообмена и антиоксидантной защиты во время беременности.....	27
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования.....</b>	<b>32</b>
2.1. Дизайн исследования .....	32
2.2. Методы исследования.....	36
2.2.1. Общеклиническое и гинекологическое обследование.....	36
2.2.2. Общий анализ крови .....	37
2.2.3. Биохимическое исследование крови.....	37
2.2.4. Исследование антиоксидантов и безбелковых экстрактов плазмы крови и эритроцитов .....	37
2.2.5. Молекулярно-генетические методы исследования .....	38

2.2.6. Оценка состояния новорожденного .....	38
2.2.7. Методы статистической обработки данных.....	38
2.3. Клиническая характеристика исследуемых групп .....	40
2.4. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток исследуемых групп .....	44
<b>Глава 3. Результаты собственных исследований .....</b>	<b>54</b>
3.1. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин старшего репродуктивного возраста.....	54
3.2. Перинатальные исходы у пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью .....	64
<b>Глава 4. Результаты лабораторных методов исследования.....</b>	<b>69</b>
4.1. Полиморфизм генов антиоксидантной системы у первородящих женщин позднего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности.....	69
4.1.1. Полиморфизм гена SOD2 C47T (rs4880) .....	69
4.1.2. Полиморфизм гена GSTP1:2285C >T rs 1138272.....	72
4.1.3. Полиморфизм гена GSTP1:A313G (Ile105Val) rs1695 .....	76
4.2. Особенности метаболической адаптации у женщин старшего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности в динамике беременности .....	79
4.2.1. Динамика показателей белкового обмена у пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью	79

4.2.2. Динамика показателей антиоксидантной системы у женщин старшего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности ..	83
4.2.3. Динамика показателей липидного обмена у пациенток позднего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности	89
4.2.4. Динамика основных показателей общего анализа крови .....	91
<b>Глава 5. Обоснование алгоритма ведения пациенток позднего репродуктивного возраста.....</b>	<b>94</b>
5.1. Правило прогноза вероятности наступления самостоятельной беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста .....	94
5.2. Способ прогнозирования риска развития гестационного сахарного диабета у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста после применения вспомогательных репродуктивных технологий .....	97
5.3. Описание алгоритма ведения пациенток позднего репродуктивного возраста .....	102
<b>Заключение.....</b>	<b>106</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>120</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>122</b>
<b>Список сокращений .....</b>	<b>123</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>124</b>

## **Введение**

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

Репродуктивный или фертильный возраст женщины – это период, в течение которого она способна к вынашиванию ребенка. По данным отечественных и зарубежных авторов, в нем отдельно выделяется поздний репродуктивный возраст - после 35 лет [16,78,87].

Тенденция позднего материнства является проблемой экономически развитых стран последних десятилетий. Современная женщина стремится соответствовать требованиям общества: высшее образование, успешная карьера, финансовая независимость. Поэтому реализация репродуктивной функции отодвигается на второй план [160].

С возрастом накапливается груз соматических и гинекологических проблем, основным из которых является бесплодие. Бесплодие представляет собой глобальную проблему. Частота бесплодных браков в мире составляет около 15% [159]. По данным Wendy Kuohung, Mark D Hornstein (2020) в развитых странах женское бесплодие было зарегистрировано в 37% бесплодных пар, мужское бесплодие - в 8%, а сочетание мужского и женского бесплодия - в 35 % [184]. Частота бесплодного брака в России составляет 15—17% [17]. Особенно остро проблема бесплодия стоит у женщин позднего репродуктивного возраста.

У женщин старше 35 лет повышается риск бесплодия, невынашивания и врожденных пороков развития у плода, что связано с низким качеством яйцеклетки [134].

Отсроченное материнство стало возможным благодаря широкому применению вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

По результатам статистических данных Европейского общества репродукции человека и эмбриологии доля пациенток клиник ВРТ в возрасте 35-39 лет составляет приблизительно 36%, в возрасте 40 лет и старше- 17% [99]. По данным Dyer et al. около 20% циклов ВРТ было выполнено у женщин в возрасте

35-37 лет, 19% - женщинами в возрасте 38-40 лет, 11% в возрасте 41-42 года, 5% женщинами в возрасте 43-44 лет и 1% у женщин старше 44 лет [96].

По данным отчета Российской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ) за 2018 год общая доля пациенток позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет) составляет около 40%, с тенденцией к увеличению данной группы женщин, обращающихся в клиники ВРТ для лечения бесплодия [44].

Однако, с возрастом снижается эффективность применения ВРТ[107,131,150].

Беременность у пациенток позднего репродуктивного возраста характеризуется осложненным течением [64,145, 142, 152, 165]. Беременность в позднем репродуктивном возрасте, наступившая с применением ВРТ представляет собой еще более высокие риски осложненного течения. Индуцированная беременность чаще осложняется угрозой прерывания[93, 136], гестационным сахарным диабетом (ГСД) [2,80], плацентарной недостаточностью (ПН) [86, 97,137], преждевременными родами и, как следствие, рождением маловесных детей [51, 94,173]. В этиологии данных осложнений беременности одним из механизмов является нарушение энергетического обмена, системы антиоксидантной системы, которое связано со старением организма.

Несмотря на повышенный интерес к изучению данной проблемы среди акушеров-гинекологов, до конца не ясен ряд современных аспектов «поздней» беременности и родов, а тем более наступившей в результате ВРТ на современном этапе.

Работ по изучению энергетического обмена, антиоксидантной системы и их влияние на течение беременности и исходы у первородящих женщин позднего репродуктивного возраста в зависимости от способа наступления беременности мало. До конца не исследованы генетические аспекты, обуславливающие состояние антиоксидантной системы и их влияние на активность ферментов данной системы, и как следствие, их влияние на течение беременности и исходы,

особенной у возрастных первородящих пациенток как со спонтанно наступившей беременностью, так и с индуцированной.

Поэтому проведено системное изучение генетических предикторов, влияющих на активность ферментов антиоксидантной системы, особенностей энергетического обмена, антиоксидантной защиты, их влияние на развитие осложнений беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью.

### **Цель исследования**

Оптимизация тактики прегравидарной подготовки и ведения спонтанной и индуцированной беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста с учетом особенностей клинико-метаболической адаптации.

### **Задачи исследования**

1. Определить особенности течения беременности и родов у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью.

2. Изучить и оценить роль полиморфизмов генов биотрансформации ксенобиотиков у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью.

3. Изучить особенности **метаболизма** и антиоксидантной системы у пациенток позднего репродуктивного возраста на этапе планирования и вынашивания беременности.

4. Разработать правила прогноза наступления спонтанной беременности и риска развития гестационного сахарного диабета у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста.

## **Методология и методы исследования**

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально логических, общенаучных и специфических методов и основах доказательной медицины. Для решения поставленных задач проведено открытое продольное когортное двухэтапное ретро и проспективное контролируемое исследование с участием 303 первородящих беременных с одноплодной беременностью. На ретроспективном этапе было изучено 213 историй беременности и родов пациенток, которые были разделены на пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью (n=78), пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью (n=30) и пациенток оптимального репродуктивного возраста с индуцированной беременностью (n=105). На проспективном этапе было проведено исследование 90 первородящих пациенток и их новорожденных, начиная с предгравидарного этапа, которые были разделены на 3 группы: пациентки позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью (n=30), пациентки позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью (n=30) и пациентки оптимального репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью (n=30). В работе были использованы клиничко-анамнестический метод, клиничко-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**

Исследование проводилось в соответствии с принципами доказательной медицины. Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и



практических рекомендаций базируется на достаточном количестве наблюдений и использовании современных методов статистической обработки материалов исследования с применением пакета прикладных статистических программ «SPSS. Statistics.v22», русифицированный вариант.

Основные материалы и положения диссертации были доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Перинатальная медицина - от истоков к современности», посвященная 140-летию ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. V Конгрессе акушеров-гинекологов УФО – стендовый доклад (Екатеринбург, 2017); научно-практической конференции акушеров-гинекологов с международным участием «Современные тренды развития репродуктивной и перинатальной медицины» Конкурс молодых ученых (Екатеринбург, 2018); на IV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Уральские чтения» (Екатеринбург, 2019); на научно-практической конференции с международным участием «Современные тренды развития репродуктивной и перинатальной медицины» Конкурс молодых ученых «Перинатальная медицина глазами молодых» (Екатеринбург, 2019); на VI Научно-практической конференции акушеров-гинекологов УФО «Малышевские чтения: Демографические вызовы современности в условиях пандемии COVID19» (Екатеринбург, 2020); на VII конгрессе акушеров-гинекологов УФО «Женское здоровье: от рождения до менопаузы» Конкурс молодых ученых «Первые шаги в науке» (Екатеринбург, 2020); на VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2021); на V Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Уральские чтения» (Екатеринбург, 2021); на Научно-практической интернет -конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка. Уроки пандемии COVID 19» (Иваново, 2021); на VII Научно-практической конференции акушеров-гинекологов УФО «Малышевские чтения: Охрана материнства и младенчества в

реалиях XXI века» (Екатеринбург, 2021). Основные положения диссертации обсуждены на заседаниях Ученого Совета ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» МЗ РФ (2017, 2018, 2019, 2020, 2021).

Автором работы лично были проанализированы и обобщены данные отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, совместно с научными руководителями определены цель, задачи, разработан дизайн исследования. Автор принимал участие в формировании клинических групп, ведении беременности и родоразрешении пациенток. Автором лично проведен анализ и интерпретация клинических, лабораторных и инструментальных данных, их систематизация и статистическая обработка, написание глав диссертации, подготовка публикаций и докладов в соавторстве и лично автором.

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

1. У первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью имеются особенности течения гестации и родов, зависящие от способа и возраста наступления беременности.

2. В основе формирования осложнений гестации у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью лежат генетические предикторы, особенности **метаболизма** и антиоксидантной системы.

3. Оптимизирован алгоритм прегравидарной подготовки и ведения беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью с учетом особенностей соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, роли полиморфизма гена детоксикации ксенобиотиков SOD2 C47T, особенностей антиоксидантной системы.

### **Научная новизна исследования**

Впервые определен спектр осложнений гестации в зависимости от способа наступления беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью.

Впервые определено распределение аллелей и генотипов по двум генам второй фазы биотрансформации ксенобиотиков у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста и их влияние на активность ферментов антиоксидантной защиты.

Впервые выявлено влияние активности ферментов антиоксидантной защиты и процессов перекисного окисления липидов на формирование осложненного течения беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Расширены представления о влиянии активности ферментов антиоксидантной системы и эффективности процессов детоксикации на формирование осложнений гестации у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью.

На основании изученных особенностей клинико-метаболической адаптации разработано правило прогноза развития гестационного сахарного диабета у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью как наиболее часто встречающегося осложнения беременности.

На основании выявленных генетических предикторов и особенностей гинекологического и соматического анамнеза разработано правило прогноза вероятности наступления спонтанной беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста.

В результате работы оптимизирован алгоритм прегравидарной подготовки и ведения беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью.

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

Результаты исследования внедрены в работу отделения вспомогательных репродуктивных технологий, клинико-диагностического отделения, отделений патологий беременности ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ (г. Екатеринбург), используются в педагогическом процессе для ординаторов и аспирантов. Выпущено учебное пособие «Особенности течения беременности и родоразрешения у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности» ISBN 978\_5\_89918\_067\_5 для обучения на циклах повышения квалификации врачей, ординаторов.

По результатам исследования получен патент на изобретение №2760824 «Способ прогнозирования риска развития гестационного сахарного диабета у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста после применения вспомогательных репродуктивных технологий» от 30.11.2021г. Оформлена заявка на патент «Способ прогноза вероятности наступления самостоятельной беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста», получена приоритетная справка № 2021128020 от 24.09.2021г.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 148 страницах печатного текста, иллюстрирована 7 рисунками и 33 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и

списка литературы, включающего 188 источников, из которых 61 отечественных и 127 зарубежных.

# **Глава 1. Обзор литературы: Особенности течения беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью**

## **1.1. Современные тенденции позднего материнства**

Тенденция позднего материнства – проблема экономически развитых стран последних десятилетий. Анализ данных более чем 100-летней истории Национального института статистики и экономических исследований Франции показал, что возраст женщины на момент первых родов имеет четкую тенденцию к увеличению в XXI веке. В 1990г. средний возраст деторождения составлял 29,5 года, и по настоящее время растет (в 2000 г. почти преодолел отметку в 30 лет) [74].

По данным Национального института статистики Испании в 1975 году средний возраст первородящей женщины составлял 25,2 года, а к 2016 году он вырос до 30,7 лет. В 2016 году 38,7% родов в Испании приходились на матерей старше 35 лет и 8,39% в возрасте старше 40 лет [115].

В США с 1970 года по 2006 г. число первых родов среди женщин в возрасте старше 35 лет увеличилось почти в 8 раз [82]. В Израиле доля первородящих в возрасте 45 лет и старше увеличилось более чем на 230% в период с 1998г. по 2008г [79]. В Японии за последние 20 лет количество родов у женщин позднего репродуктивного возраста увеличилось с 9,8% в 1996г до 28,5% в 2016г [143].

Данная тенденция получила широкое распространение и в России. По данным Росстата коэффициент рождаемости в возрастных группах 35-39 лет и 40-44 года постепенно увеличивается. Так, если в 1980г коэффициент рождаемости составил 17,4 на 1000 женщин в возрастной группе 35-39 лет и 4,9 на 1000 женщин в возрастной группе 40-44года, то в 2015г. уже 40 и 10 на 1000 женщин соответственно [33, 60].

Это связано с тем, что произошло изменение социальных и демографических тенденций, а именно: возросла социальная роль женщин, пересмотрены семейные ценности [48,147]. Стремление женщин состояться как профессионалу и желание «встать на ноги» приводит к тому, что многие откладывают беременность и рождение детей, в том числе первенца, на более поздний репродуктивный возраст [13, 39, 161].

Как известно, с возрастом происходит постепенное старение всего организма. Но, более быстро стареет именно репродуктивная система женщины. Процесс ее угасания постоянный, темпы снижения натуральной фертильности увеличиваются в середине третьего десятилетия [3, 90].

Физиологическое старение яичников происходит в результате уменьшения количества и качества ооцитов. При исследовании биоптатов яичников было выявлено, что плотность фолликулов уменьшается с возрастом и коррелирует с объемом яичников у женщин от 35 лет [172, 187]. Помимо этого у пациенток старше 35 лет увеличивается риск анеуплоидии ооцитов и, как следствие, анеуплоидии эмбрионов. Критическим считается возраст женщины 37-38 лет, когда частота элиминации фолликулов увеличивается в 2 раза и овариальный резерв резко снижается [12]. Статистический анализ рождаемости, проведенный Smith et al. показал, что 38 лет является пограничным возрастом, при достижении которого, частота живорождения снижается в два раза по сравнению с этим показателем у женщин моложе 35 лет [141]. Для женщин в возрасте 40 лет шансы наступления беременности не превышают 5%, при этом риск потери беременности на ранних сроках составляет от 34 до 52% [89]. Все это снижает шансы наступления спонтанной беременности [127], происходит формирование бесплодия.

Частота бесплодных браков в мире колеблется в пределах 15% [159]. Частота бесплодного брака в России составляет 15—17% [17]. Особенно остро проблема бесплодия стоит у женщин позднего репродуктивного возраста.

Широкое применение методик ВРТ, открыло новые возможности для сохранения и реализации репродуктивной функции. Под термином «отсроченное материнство» понимают создание банка собственных ооцитов с целью их последующего использования в программах ВРТ [20,42]. При планировании позднего материнства прослеживается увеличение обращений пациенток в клиники ВРТ. По данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии процент пациенток клиник ВРТ в возрасте 35-39 лет составляет приблизительно 36%, в возрасте 40 лет и старше - 17% [99]. В работе Dyer et al.(2016) отмечено, что около 20% циклов ВРТ выполнялись среди женщин в возрасте 35-37, 19% - среди женщин в возрасте 38-40 лет, 11% в возрасте 41-42 года, 5% среди женщин в возрасте 43-44 лет и 1% среди женщин старше 44 лет [96]. В отчет РАРЧ за 2018 год, указано, что общая доля пациенток позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет) составляет около 40%, с тенденцией к увеличению данной группы женщин, обращающихся в клиники ВРТ для лечения бесплодия [44].

Программы ВРТ являются наиболее эффективным методом преодоления бесплодия. Для женщин моложе 35 лет успех лечения бесплодия с помощью ВРТ составляет 30—40% [5]. Однако, не стоит забывать о том, что эффективность лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) снижается на 4,7% из расчета на каждый год жизни женщины после 30 лет[6]. У женщин 35 лет частота успешных попыток ЭКО составляет не более 15%, среди пациенток после 41 года – не выше 5-8% [36]. А у женщин в возрасте 43 лет и старше эффективность программ ВРТ составляет всего 3,4% [5].

Таким образом, наблюдается повсеместная тенденция откладывания реализации репродуктивной функции у женщин на более поздний возраст.



## **1.2. Современные аспекты спонтанной и индуцированной беременности в позднем репродуктивном возрасте**

Пациентки позднего репродуктивного возраста имеют ряд особенностей, усложняющих реализацию репродуктивной функции.

Данная группа женщин, как правило, имеет отягощенный гинекологический анамнез: медицинские аборты, привычное невынашивание, миому матки, хронические внутриматочные инфекции, оперативные вмешательства на органах малого таза [24, 34, 37].

В группе женщин позднего репродуктивного возраста, по данным отечественных и зарубежных авторов, преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы, преимущественно артериальная гипертензия (44-56%), ожирение (44% - 64%), болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (32-35%) по сравнению беременными оптимального репродуктивного возраста [28, 37, 46].

Группа канадских ученых подготовила в 2017г. руководство «Отложенное деторождение», в котором указывает, что именно возраст матери является наиболее важным фактором, который влияет на рождаемость, а также на акушерские и перинатальные риски. В руководстве отмечено, что женщины, которые откладывают рождения ребенка, подвергаются большему риску бесплодия, а методики ВРТ не могут гарантировать рождение живого и здорового ребенка [170].

В зарубежной литературе встречаются обзоры, в которых рекомендовано пациенткам позднего репродуктивного возраста (35 лет и старше) начинать обследование по поводу бесплодия после шести месяцев неудачных попыток зачатия, а женщинам в возрасте 40 лет и более - немедленное обследование. У пациенток оценивается овариальный резерв, гинекологический анамнез, исключается мужской фактор и, в зависимости от результатов обследования, женщинам рекомендуют использование донорской яйцеклетки, программ

ЭКО+ИКС, либо стимуляцию овуляции гонадотропинами. Чаще всего у пациенток старше 35 лет применяют ВРТ [118,133,186].

В исследовании Sanchez Ortiz S. с соавторами (2021) отмечено, что поздний репродуктивный возраст повышает риск развития выкидыша [162]. По данным Correa-de-Araujo R. и Yoon S. (2020) частота выкидышей увеличивается в зависимости от возраста матери и составляет 25% в возрасте от 35-39 лет, 50% в возрасте 40-46 лет и почти 90% в возрасте старше 47 лет [87].

В рекомендациях Johnson J.A. (2017) дополнительно рекомендуется женщинам  $\geq 35$  лет предлагать скрининг на анеуплоидию плода, и пройти подробное ультразвуковое исследование во втором триместре для выявления значимых врожденных дефектов плода (особенно пороков сердца) [118].

По мнению M. Voigt и соавт. (2010), существует зависимость частоты преждевременных родов от возраста матери. Самый низкий риск развития преждевременных родов описан у женщин в возрасте 25—29 лет (4,7%). Для женщин возрастной группы 30—34 лет риск составил 6%, в возрасте 35—39 лет — 7,8% и максимальный риск (12,7%) наблюдается у женщин старше 40 лет [180].

В исследовании Lean S.C. с соавторами (2017) сообщается, что поздний возраст матери связан с различными перинатальными исходами, такими как задержка роста плода, преждевременные роды и как следствие рождение детей с низкой массой тела, преждевременную отслойку плаценты [129].

В исследованиях как отечественных, так и зарубежных авторов, было установлено, что факторами риска развития ГСД являются поздний репродуктивный возраст, избыточная масса тела [2, 53, 73, 91, 167].

Не стоит забывать о том, что поздний возраст является фактором развития артериальной гипертензии. В системном обзоре 2016 года было продемонстрировано увеличение риска развития преэклампсии в 1,2 раза у

пациенток в возрасте от 35-39 лет (95% ДИ 1,2–2,0) и в 1,5 раза у пациенток старше 40 лет (95% ДИ 1,1–1,3) [76].

Представленные выше особенности еще раз подтверждают высокий риск осложненного течения беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью. Беременность, наступившая в результате применения ВРТ в позднем репродуктивном возрасте, имеет еще большие риски развития осложненного течения, что непосредственно влияет и на перинатальные исходы.

Имеются эпидемиологические исследования, которые показали, что риск прерывания беременности коррелирует с возрастом в раннем сроке после ЭКО и переноса эмбриона (ПЭ). Среди женщин в возрасте 20-24 года риск прерывания беременности составляет около 9%, у женщин до 45 лет – 45%, а среди женщин старше 45 лет – до 75% [18, 114]. Есть ряд зарубежных и отечественных исследований, указывающих на повышенный риск самопроизвольного прерывания беременности у женщин позднего репродуктивного возраста как спонтанно наступившей беременности, так и при применении ВРТ [**Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден., 123, 185**]. В частности, в исследовании, проведенном в Китае, было показано, что риск невынашивания беременности существенно увеличивался с возрастом: в 1,6% в группе женщин 36-40 лет, а в группе после 40 лет – в 4,1раза по сравнению с женщинами до 35 лет [111].

Течение беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста после применения ВРТ по данным разных авторов достоверно чаще осложняется угрозой прерывания беременности [7].

В исследовании Яворской С.Д. и Николаевой М.Г. (2016) было отмечено, что частота преждевременных родов у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью составила 12,4% [61].

В работе Чижовой М.А. (2012) предложен алгоритм ведения пациенток позднего репродуктивного возраста, с акцентом на предимпланционное обследование, профилактику преждевременных родов [57].

Достоверно чаще у данной когорты пациенток течение беременности осложнялось формированием ПН [148, 168].

Было проведено когортное исследование в 2019 году, целью которого было выявить патологию прикрепления плаценты у пациенток позднего репродуктивного возраста после ВРТ. Риск предлежания плаценты, отслойки плаценты и патологического прикрепления плаценты был выше при ВРТ, чем при спонтанно наступившей беременности [179].

Американская ассоциация исследования диабета сообщила, что применение ВРТ выступает независимым фактором риска развития ГСД [69].

Частота развития преэклампсии повышается у женщин с индуцированной беременностью [68]. Часть исследователей связывает это с возрастом [50,68].

Данные осложнения непосредственно связаны с высоким риском неонатальной заболеваемости и смертности [21, 156, 158, 176], а так же более длительным пребыванием детей в палатах интенсивной терапии [109].

Учитывая осложненное течение беременности у пациенток позднего возраста с индуцированной беременностью, выбором способа родоразрешения у данной когорты является кесарево сечение [25, 84].

Вышеизложенное еще раз доказывает, что пациентки позднего репродуктивного возраста, а в особенности после применения ВРТ, относятся к группе колоссального риска и требуют тщательного наблюдения за течением беременности и своевременного выявления и лечения осложнений.

### **1.3. Митохондриальная теория старения**

Одним из звеньев патогенеза представленных осложнений беременности является нарушение энергетического обмена и снижение эффективности работы антиоксидантной системы. Беременность сама по себе является состоянием напряжения работы каждой системы организма, на которую накладываются возрастные изменения.

В настоящее время рассматриваются различные теории патогенеза старения, в том числе митохондриальная, согласно которой в основе старения лежит прогрессивная потеря функциональной активности митохондрий в различных тканях организма и как следствие – развивающийся на этом фоне оксидативный стресс [25, 26, 29, 30, 52].

Митохондрии - это внутриклеточные органеллы, которые необходимы для аэробного метаболизма и выработки энергии посредством окислительного фосфорилирования, которое осуществляется дыхательной цепью. Однако, митохондрии - это не только «электростанции» клетки, производящие аденозинтрифосфат (АТФ). Митохондрии участвуют в нескольких других метаболических путях, включая бета-окисление, цикл Кребса. Кроме того, митохондрии поддерживают, реплицируются и транскрибируют свою собственную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), а также транслируют информационную рибонуклеиновую кислоту (мРНК) в белок. Импорт и сборка белков также являются важными функциями митохондрий, поскольку большинство белков, которые требуются митохондриям, кодируются ядерной ДНК и транслируются в цитозоле [98].

Митохондриальная теория основывается на том, что митохондрии – это единственные органеллы, имеющие собственный геном [105].

Последние научные данные говорят о том, что рецепторы ко многим гормонам (глюкокортикоидам, эстрогенам, андрогенам, гормонам щитовидной железы, гормону D) обнаружены в митохондриях различных типов клеток, поэтому гормоны оказывают свое влияние на клетки не только посредством геномных механизмов активации тех или иных генов ДНК ядра, но и негеномным

влиянием, прежде всего на митохондриях клеток, которые являются главными производителями клеточной энергии и мощнейшими внутриклеточными антиоксидантами [77,126].

С возрастом на фоне прогрессирующего гормонального дефицита и дисбаланса митохондрии стареют и теряют свои функции. Эта ситуация усугубляется тем, что митохондриальная ДНК (мДНК) крайне подвержена мутациям, а это приводит к частым нарушениям функции митохондрий, прежде всего энергосинтетической и антиоксидативной, и таким образом, к сокращению продолжительности жизни клетки и всего организма [177].

С возрастом количество мутаций возрастает, функции по сохранению энергетического баланса в клетке резко ослабевают. Таким образом, в возрастном дефиците и дисбалансе половых гормонов процесс самовосстановления митохондрий резко замедляется или вовсе прекращается [128].

Количество митохондрий в клетках различных тканей находится в прямой зависимости от энергетических затрат тканей: чем больше потребность клеток ткани в кислороде (чем активнее метаболизм), тем большее количество и размеры имеют митохондрии. Поэтому в процессе биологического старения первыми поражаются митохондрии наиболее энергопотребных тканей, в том числе и кардиомиоциты [52].

Митохондриальная дисфункция приводит к недостаточности энергообеспечения клеток, нарушению многих других важных обменных процессов, дальнейшему развитию клеточного повреждения, вплоть до гибели клетки. При торможении митохондриальных функций в условиях интоксикации, при гипоксических состояниях различной этиологии образование свободнорадикальных молекул происходит особенно интенсивно. Повышение числа этих молекул не успевает обрабатываться антиоксидантными системами и повреждающее действует на окружающие структуры. А так как последние представлены, прежде всего, самими митохондриями, возникает порочный круг, приводящий к еще большей биоэнергетической и функциональной

недостаточности, деструкции клеточных структур, некрозу одних клеток и апоптозу других. Именно «разбалансировка» жизнедеятельности организма, как интегрированной системы, вызывает изменения метаболизма, которые приводят к развитию эндогенной интоксикации. Процесс приобретает сложный, универсальный типовой характер, развиваясь аутокаталитически и утрачивая связь с начальным пусковым механизмом [182].

#### **1.4. Генетическое регулирование метаболизма ксенобиотиков в фертильности женщин старшего репродуктивного возраста**

Одной из главных составляющих здоровья женщины является эффективная работа ферментов антиоксидантной системы, которая обеспечивает устойчивость организма к вредным воздействиям внешней среды и инактивацию активных форм кислорода, образующихся в процессе жизнедеятельности самого организма[23, 63].

Биотрансформация – это процесс, в котором задействованы многие ферменты детоксикации и состоит из трех фаз: активации (I фаза), собственно детоксикации (II фаза) и выведения (III фаза). К ферментам первой фазы биотрансформации ксенобиотиков относятся монооксигеназы семейства цитохромов P450 (CYP1-CYP3), алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы, пероксидазы, эпоксидгидролазы, эстеразы, амидазы, флавинсодержащие монооксигеназы. К ферментам второй фазы детоксикации относятся: ариламин ацетилтрансферазы, метилтрансферазы, сульфотрансферазы, УДФ-глюкуронозилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы и многие другие. На третьей фазе биотрансформации системы активного транспорта конъюгированных дериватов обеспечивают выведение из организма продуктов детоксикации через легкие, почки и желудочно-кишечный тракт [58].

Генетические различия в экспрессии и активности ферментов биотрансформации ксенобиотиков связаны с наличием полиморфных аллелей, кодирующих эти ферменты. Доказано, что репродуктивная система женщины является наиболее чувствительной к техногенному загрязнению окружающей среды. 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, бесплодию, онкологическим заболеваниям и т.д.) [1, 132, 139, 140].

Гены детоксикации ксенобиотиков или гены «внешней среды». Данные гены контролируют синтез ферментов, отвечающих за детоксикацию ксенобиотиков, к которым относятся любые чужеродные вещества, включая фармпрепараты, поступающие в организм [27].

Глутатион-опосредованная детоксикация играет ключевую роль в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислению липидов, свободным радикалам, алкилированию белков и предотвращению поломок ДНК. Помимо этого, глутатионтрансферазам (GST) принадлежит важная роль внутриклеточных переносчиков различных форм билирубина, гормонов, а также в биосинтезе некоторых физиологически активных веществ – простагландинов. GST присутствуют в самых разных тканях, обнаруживая выраженные межтканевые различия в отношении их различных классов. Особенно высока их концентрация в печени, плаценте, легких, мозге, кишечнике, почках [3].

Во второй фазе детоксикации важное биологическое значение имеют генные семейства глутатион-S-трансфераз T1, M1, P. GSTM1 и GSTT1 – генные семейства глутатион-трансфераз mu-класса (GSTM) и theta-класса (GST T1), GST P1 1 (GSTP1) особенностью которых является наличие «нулевых» генотипов – генотипов с двумя аллелями, имеющими протяженные делеции, при которых не



образуются полноценные ферменты. Синтез глутатион-S-трансфераз контролируется генами, расположенными на различных хромосомах, для каждого из них описан ряд полиморфных вариантов, которые влияют на функциональную активность ферментов. [119, 146].

Полиморфизм генов GST повышает индивидуальную восприимчивость к факторам окружающей среды. GST определяет индивидуальную чувствительность организма к воздействию факторов внешней среды. Установлено, что функционально неполноценные аллели генов, которые кодируют ферменты второй фазы детоксикации, могут способствовать развитию окислительному стрессу [139]. Это происходит потому что, индивидуумы, имеющие функционально неполноценные аллели генов биотрансформации ксенобиотиков, могут оказаться более чувствительными к воздействиям повреждающих факторов [66].

Важная роль в эмбриональном развитии принадлежит ферменту второй фазы детоксикации плацентарной глутатион-S-трансферазе – продукту гена GSTP1. Полиморфизм гена GSTP1 связан с заменой нуклеотида аденина (A) на гуанин (G), что приводит к замене аминокислоты в пептидной цепи молекулы фермента, вызывая снижение его активности и, следовательно, увеличение накопления в организме токсичных веществ. Ферменты GSTP1 являются мажорными ферментами GST плаценты. В гене GSTP1 наиболее изучены две функциональные однонуклеотидные замены (SNP): с 313A>G в 5 экзоне гена, приводящая к замене аминокислот Ile→Val в 105 кодоне (rs1695) и с 341C>T, связанная с заменой аминокислот Ala→Val в 114 кодоне (rs1138272). Предполагается, что замена в Ala→Val в 114 кодоне усиливает эффект замены аминокислот Ile→Val в 105 кодоне [14].

В исследовании О.Н. Беспаловой с соавторами (2006) было установлено, что курение в сочетании с функционально ослабленным генотипом гена GSTP1 в

плаценте, может являться фактором риска возникновения синдрома задержки роста плода [8].

Будюхина О.А. с соавторами (2010) выявили, что носительство функционально ослабленных аллелей гена GSTP1 было связано с рождением новорожденных с асфиксией или гипотрофией III степени. Курение в сочетании с ослабленным генотипом GSTP1 в плаценте, может быть фактором риска развития гипотрофии [9].

В исследовании Казаковой О.А. и Долгих О.В. (2021) показано, что полиморфизм гена GSTP1 rs1695 Ile105Val выступает в качестве генетического предиктора, а его доминантные аллели в присутствии повышенного содержания фенола, формируют вероятность развития самопроизвольного выкидыша [19].

Наличие функционально ослабленного генотипа GSTP1, приводит к нарушению детоксикации плаценты, что может, является фактором риска повторной потери беременности на ранних сроках [10, 171].

Еще одним немаловажным ферментом антиоксидантной системы II фазы биотрансформации ксенобиотиков, является супероксиддисмутаза-2 или марганцевая супероксиддисмутаза (SOD2).

Ген SOD2 расположен на хромосоме 6q25. Любое изменение в последовательностях этого гена изменяет структуру белка, что и в итоге влияет на роль этого фермента в организме. Установлено несколько полиморфных вариантов гена SOD2, находящихся как в кодирующей, так и в некодирующей частях гена. Особое внимание исследователей уделяется полиморфному варианту +9T/C, локализованному во втором экзоне гена SOD2. Данный полиморфный вариант приводит к замене Т на С (перестановка GTT/GCT), в результате которой происходит замена валина на аланин в аминокислотной последовательности (полиморфизм белка Val16Ala, rs4880), что приводит к изменению вторичной структуры фермента и, как следствие, его активности и функций [38, 40].

Считается, что у носителей аллеля 47С гена SOD2 трансформация супероксиддимутазы в митохондриальном матриксе происходит медленнее и супероксид накапливается в матриксе, что приводит к большей выраженности окислительных повреждений мДНК. Мутантный белок имеет сниженную на 30-40% активность, увеличивая подверженность клетки оксидативному стрессу [175].

Влияние полиморфизма гена SOD2 в патологии беременности изучено не достаточно. Недавно изучено влияние полиморфизма SOD2 в развитии высокого риска неразвивающейся беременности в I триместре при носительстве варианта СС [32, 54]. Встречаются единичные работы по связи полиморфизма гена SOD2 с развитием гестационного сахарного диабета [110].

Поэтому, изучение влияния полиморфизма генов, кодирующих ферменты II фазы биотрансформации ксенобиотиков, у пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью является актуальным направлением.

### **1.5. Особенности энергообмена и антиоксидантной защиты во время беременности**

В последнее время большое внимание уделяется вопросам влияния окружающей среды, образа жизни на окислительный баланс организма и его воздействия на аномалии, связанные с течением и исходами беременности. Термин окислительный стресс относится к нарушению баланса между производством активных форм кислорода (АФК) и способностью антиоксидантной системы инактивировать их. Это может быть результатом увеличения выработки АФК и / или ослабления антиоксидантной защиты [153,169].

АФК являются продуктами неполного восстановления молекул кислорода организмом. Они окисляют жиры, белки и ДНК, приводя к повреждению тканей. Продукты окисления повреждают клеточные мембраны и активируют процессы апоптоза. К АФК относятся супероксид-анион-радикал, гидроксильный радикал, гидропероксидный радикал, пероксидный радикал, алкоксирадикал и другие: пероксид водорода, хлорноватистую кислоту [75,116].

Для инактивации АФК в организме действует система антиоксидантов. По механизму действия антиоксиданты можно разделить на ферментативные: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, церулоплазмин, гемовые белки, тиоредоксин и параоксоназа и неферментативные: глутатион, витамин Е, витамин С, альбумин, билирубин, мочева кислота, креатинин, цистеин, каротиноиды, флавоноиды, кофермент Q (восстановленный), белки, связывающие ионы металлов (ферритин, металлотионеины), и белки плазмы крови (трансферрин, церулоплазмин, альбумин) [88, 163].

В основе окислительного стресса лежит повышение концентрации продуктов перекисного окисления липидов и снижения активности антиоксидантов.

Беременность - это период, когда окислительный дисбаланс в организме негативно сказывается на его развитии и вызывает различные виды осложнений в зависимости от стадии его развития.

Во время беременности в организме матери происходят многочисленные анатомические, физиологические и метаболические изменения, которые поддерживают выработку АФК, особенно во второй половине беременности. Это происходит главным образом из-за увеличения основного метаболизма и «потребления» кислорода, а также использования жирных кислот в качестве основного источника энергии для большинства ретроплацентарных тканей матери. Последний триместр беременности - особенный период повышения

инсулинорезистентности, катаболизма жиров и образования свободных жирных кислот. Эти процессы приводят к увеличению производства перекиси водорода [92].

Плацента, заполненная митохондриями, является основным источником АФК. Образовавшийся в большом количестве супероксид-анион-радикал является источником образования других активных форм кислорода. Их продукция увеличивается с развитием беременности, что в основном связано с увеличением массы плаценты. Оксид азота также синтезируется макрофагами в основном в плаценте. При правильной имплантации трофобласта происходит нормальное развитие эмбриона и функционирование плаценты. Из-за снижения работы иммунной системы в нормально функционирующем организме беременной снижается выработка АФК.

Окислительный стресс оказывает неблагоприятное воздействие на беременность, развитие плода. В малых сроках это приводит к неправильной имплантации эмбрионов, выкидышам, неразвивающимся беременностям [70, 117, 174].

При аномальной имплантации плаценты, характеризующейся нарушением трофобластической инвазией спиральных артерий, усиливается продукция АФК, что приводит к развитию оксидативного стресса, гипоксии и снижению плацентарной перфузии [108, 155]. Основной причиной аномальной плацентации и эндотелиальной дисфункции при преэклампсии является снижение биодоступности оксида азота, ключевого вазодилататора и регулятора артериального давления в плаценте. В эндотелии и плаценте оксид азота биосинтезируется эндотелиальной синтазой оксида азота и придает эндотелию его вазорелаксирующие и антиагрегантные свойства. Считается, что окислительный стресс играет ключевую роль в снижении биодоступности оксида азота в патофизиологии преэклампсии через несколько механизмов, включая ингибирование эндотелиальной синтазы оксида азота и последующий дефект

биосинтеза оксида азота, или через образование пероксинитрита, через реакцию оксида азота с супероксидом анион-радикала [81, 112, 151].

В исследовании Arman D. с соавторами (2019) при исследовании детей рожденных от женщин с преэклампсией, было установлено, что, не смотря на более высокое содержание общей антиоксидантной способности и общего антиоксидантного статуса, наблюдалось увеличение индекса окислительного стресса, чем у детей, рожденных от матерей без повышения артериального давления [71].

Еще одним осложнением беременности, связанным с влиянием окислительного стресса, является ГСД. В исследованиях отмечено, что механизмы повреждения, вызванного диабетом, во время беременности связаны с гипергликемией матери и плода, усиленным окислительным стрессом [71, 149, 164].

При исследовании пуповинной крови новорожденных, рожденных от матерей с ГСД, в исследовании Durga K.D. с соавторами (2018) было отмечено, что у детей был повышен окислительный стресс и повреждение ДНК, по сравнению с новорожденными от матерей без диабета [95].

При выраженном дисбалансе прооксидантной и антиоксидантной систем развиваются серьезные осложнения беременности с не всегда положительными исходами. У пациенток позднего репродуктивного возраста происходит активизация митохондриальной дисфункции, а как следствие этого во время беременности процессы дизадаптации будут развиваться раньше, вероятность осложненного течения беременности увеличивается.

### **Резюме**

Исходя из вышеизложенного, считаем, что беременные позднего репродуктивного возраста, как со спонтанной, так и с индуцированной

беременностью угрожаемы на такие осложнения беременности как преждевременные роды, ГСД, ПН. Однако необходимо уточнить спектр осложнений в зависимости от способа наступления беременности. Представляет интерес изучение нарушения баланса прооксидантной и антиоксидантной систем, и его влияние на развитие осложнений беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста. Изучены некоторые генетические предикторы развития представленных осложнений беременности, но недостаточно.

Работ по изучению особенной метаболизма и антиоксидантной системы, генетических предпосылок у пациенток позднего репродуктивного возраста недостаточно. Поэтому, вопрос о поиске предикторов формирования осложнений беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности заслуживает внимания.

Материалы главы 1 опубликованы в статье:

1. Мальгина Г.Б. Особенности метаболизма и клеточного энергообмена у беременных старшего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности / Г.Б. Мальгина, Е.Е. Смирнова, Л.А. Пестряева, И.В. Данькова, Т.Б. Третьякова // Лечение и профилактика. - 2018. - №2. - С. - 38-42.

## **Глава 2. Материалы и методы исследования**

### **2.1. Дизайн исследования**

В соответствии с поставленными задачами проведен анализ результатов клинического и лабораторного обследования 303 первородящих женщин с одноплодной беременностью, наблюдавшихся в консультативно-диагностическом отделении и родоразрешившихся в ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ с 2016 по 2019г. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ. В соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра, у всех беременных было получено информированное согласие на участие в исследовании и использование биологического материала в научных целях.

Общеклинические исследования проводились в клинической лаборатории ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ (зав. отделением к.б.н. Пестряева Л.А.). Генетические исследования проводились в лаборатории генетики ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ (зав. отделением к.м.н., доцент Третьякова Т.Б.).

Исследование проводилось в 2 этапа. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

На первом ретроспективном этапе исследования нами было проанализировано 213 случаев родов, родоразрешенных пациенток в ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ. Пациентки были разделены на 3 группы. В первую группу – 1А, было отобрано 78 первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста (35 лет и старше), беременность которых наступила в результате применения ВРТ. Во вторую группу- 1Б, нами были включены 30 первородящих женщин



позднего репродуктивного возраста (35 лет и старше) со спонтанно наступившей беременностью. В третью группу – 1В, вошли 105 первородящих пациенток оптимального репродуктивного возраста (от 22 до 34 лет), беременность у которых наступила в результате применения ВРТ. Способ набора материала - «случай-контроль». Первый этап исследования был направлен на выявление спектра осложнений и изучения исходов беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью. Для уточнения влияния способа наступления беременности и возраста на развитие осложнений беременности, была набрана группа первородящих пациенток оптимального репродуктивного возраста с индуцированной беременностью.

На проспективном этапе нами были включены в исследование 90 первородящих женщин с одноплодной беременностью и их новорожденные. 60 пациенток позднего репродуктивного возраста были исследованы на предгравидарном этапе, после наступления беременности были разделены на 2 группы. В первую (2А) группу были отобраны 30 первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста (35 лет и старше) с индуцированной беременностью. Во вторую группу (2Б) - 30 первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью. Третья группа (2В) была создана как «эталонная» и включила в себя 30 первородящих пациенток оптимального репродуктивного возраста (20 -29 лет), которые были включены в исследование в первом триместре беременности. Способ набора материала открытое продольное проспективное когортное контролируемое исследование.

**Первородящие женщины с одноплодной  
беременностью N=303**

Основная группа

Группа сравнения

Контрольная группа

**I этап – Ретроспективный этап (N=213)**

1А-первородящие позднего  
репродуктивного возраста  
после ВРТ

N=78

1Б – первородящие позднего  
репродуктивного возраста со  
спонтанной беременностью

N=30

1В – первородящие  
оптимального  
репродуктивного возраста  
после ВРТ

N=105

**II этап – Проспективный этап (N=90)**

2А – первородящие  
позднего репродуктивного  
возраста после ВРТ

N=30

2Б – первородящие  
позднего репродуктивного  
возраста со спонтанной  
беременностью

N=30

2В – первородящие  
оптимального  
репродуктивного  
возраста

N=30

## Рисунок 1 – Дизайн исследования

В таблицах 1 и 2 представлены критерии включения и исключения на обоих этапах исследования.

Таблица 1- Критерии включения и исключения пациенток исследование ретроспективный этап

Группы	Критерии включения пациенток в исследование	Критерии исключения пациенток в исследование
Основная группа - 1А	<ul style="list-style-type: none"> <li>-возраст беременной <math>\geq 35</math> лет</li> <li>- предстоят первые роды</li> <li>-беременность наступила в результате ВРТ</li> <li>-одноплодная беременность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- тяжелая соматическая патология</li> <li>- многоплодие</li> <li>- мужской фактор бесплодия</li> <li>- донорская яйцеклетка</li> </ul>
Группа сравнения – 1Б	<ul style="list-style-type: none"> <li>- возраст беременной <math>\geq 35</math> лет</li> <li>- предстоят первые роды</li> <li>- спонтанная беременность</li> <li>-одноплодная беременность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- беременность, наступившая в результате ВРТ</li> <li>- тяжелая соматическая патология</li> <li>- многоплодие</li> </ul>
Контрольная группа – 1В	<ul style="list-style-type: none"> <li>- возраст беременной от 20 до 29 лет</li> <li>- предстоят первые роды</li> <li>-беременность наступила в результате ВРТ</li> <li>-одноплодная беременность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- тяжелая соматическая патология</li> <li>- многоплодие</li> <li>- мужской фактор бесплодия</li> <li>- донорская яйцеклетка</li> </ul>

Таблица 2 - Критерии включения и исключения пациенток исследование проспективный этап

Группы	Критерии включения пациенток в исследование	Критерии исключения пациенток в исследование
Основная группа – 2А	<ul style="list-style-type: none"> <li>-возраст беременной <math>\geq 35</math> лет</li> <li>- предстоят первые роды</li> <li>-беременность наступила в результате ВРТ</li> <li>-одноплодная беременность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- тяжелая соматическая патология</li> <li>- многоплодие</li> <li>- мужской фактор бесплодия</li> <li>- донорская яйцеклетка</li> </ul>
Группа сравнения – 2Б	<ul style="list-style-type: none"> <li>- возраст беременной <math>\geq 35</math> лет</li> <li>- предстоят первые роды</li> <li>- спонтанная беременность</li> <li>-одноплодная беременность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- беременность, наступившая в результате ВРТ</li> <li>- тяжелая соматическая патология</li> </ul>
Контрольная группа – 2В	<ul style="list-style-type: none"> <li>- возраст беременной от 20 до 29 лет</li> <li>- предстоят первые роды</li> <li>- спонтанная беременность</li> <li>- одноплодная беременность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- многоплодие</li> </ul>

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1. Общеклиническое и гинекологическое обследование

В работе был проведен детальный анализ данных обменно-уведомительных карт беременных, данных системы «Мониторинг», историй родов.

При клиническом обследовании женщин всех групп были использованы общепринятые методы: был проведен сбор соматического, акушерско-гинекологического анамнеза, течение настоящей беременности.

При сборе анамнеза обращали внимание на следующие особенности: индекс массы тела, наличие хронических соматических заболеваний. Акушерско-гинекологический анамнез включал в себя исходы предыдущих беременностей, генез бесплодия, метод и число попыток ВРТ, характер гинекологической патологии в анамнезе.

### **2.2.2. Общий анализ крови**

Общий анализ крови выполнен на гематологическом анализаторе «Mindray BC- 5300» (Китай). Определялись следующие параметры: гемоглобин, количество эритроцитов, гематокрит, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов и содержание (в %) форменных элементов крови.

### **2.2.3. Биохимическое исследование крови**

Биохимическое исследование сыворотки венозной крови выполнено на автоматическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония). Биохимические методы исследования включали определение глюкозы, общего белка, альбумина, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), показателей липидного спектра: холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, билирубин с фракциями, мочевины, креатинин.

#### **2.2.4. Исследование антиоксидантов и безбелковых экстрактов плазмы крови и эритроцитов**

Определение антиоксидантов в сыворотке венозной крови выполнено на автоматическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония) с использованием реагентов «Randox» (Великобритания). Определение антиоксидантов включали определение общего антиоксидантного статуса (ОАС), церулоплазмينا (ЦП), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатеонредуктазы (ГЛР).

Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ) в сыворотке и на эритроцитах исследовали методом М.Я. Малаховой [31] на спектрофотометре «Spekol 1300» (Германия).

#### **2.2.5. Молекулярно-генетические методы исследования**

Для анализа полиморфизма GSTP1 rs1695, rs 1138272 и SOD2 rs4880 у всех обследуемых проводили забор венозной крови в пробирки с EDTA в качестве антикоагулянта. Геномную ДНК выделяли набором реагентов для выделения нуклеиновых кислот из крови (ДНК-Кровь-М) (ООО» ТестГен», Россия). На полученных образцах проводили полимеразную цепную реакцию в режиме «реального времени» с использованием комплектов реагентов и протокола для определения генетических полиморфизмов GSTP1 ile105val, GSTP1 ala114val и SOD2 val16ala (ООО» ТестГен», Россия). Регистрация и учет результатов проводился автоматическим программным обеспечением для детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-технология», Россия).

#### **2.2.6. Оценка состояния новорожденного**

Характеристика состояния новорожденного включала оценку по шкале Апгар на момент рождения, определение весоростовых параметров.

### 2.2.7. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ данных проводился по общепринятым методам вариационной статистики на персональном компьютере при помощи пакета программ прикладной статистики «MicrosoftExcel» (2010), IBM SPSS Statistics 22.0.

При описании количественных признаков использовали среднюю арифметическую величину ( $M$ ), стандартную ошибку среднего ( $m$ ), при описании качественных признаков вычислялись относительные доли и стандартная ошибка доли. Для сравнения независимых групп по количественному признаку использовался критерий Стьюдента ( $t$ ) [43].

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез осуществляли с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Критический уровень значимости различий ( $p$ ), при котором нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась и принималась альтернативная, устанавливали равным 0,025 (критерий Краскела-Уоллиса) и  $p < 0,05$  (критерий Вилкоксона).

Для процедуры множественной проверки статистических гипотез использовалась поправка Бонферрони.

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

При помощи общего дискриминантного анализа, который дает возможность по имеющейся (обучающей) выборке объектов, характеризующихся совокупностью показателей с наибольшим относительным информационным весом, строить дискриминантные функции (решающие правила), наилучшим образом разделяющие объекты обучающей выборки и позволяющие относить каждый новый объект к тому или иному классу (метод распознавания образов).

Методом ROC-анализа проводилась сравнительная оценка информативности. Основой данного анализа является построение ROC-кривой, которая показывает количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. Для этого вычисляют площадь под кривыми и по специальным формулам устанавливают доверительный интервал в различии информативности методов. Принято считать, что коэффициент площади кривой, находящейся в интервале 0,9-1,0 следует рассматривать как показатель наивысшей информативности диагностического метода, 0,8-0,9 – хорошей, 0,7-0,8 – приемлемой, 0,6-0,7 – слабой, 0,5-0,6 – чрезвычайно слабой. Диагональ на приведенном рисунке отображает полное отсутствие информативности диагностического метода [15].

### **2.3. Клиническая характеристика исследуемых групп**

В связи с отсутствием достоверных различий в социально-демографических особенностях и соматическом анамнезе между ретроспективной и проспективными группами, анализ социального статуса и соматической патологии проводился по группам в целом: основная группа – пациентки позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью (n=108), группа сравнения – пациентки позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью (n=60) и контрольная группа – пациентки оптимального репродуктивного возраста, независимо от способа наступления беременности (n=135).

Средний возраст пациенток основной группы составил  $38,5 \pm 0,48$  лет (35-46 лет), у пациенток группы сравнения  $37,4 \pm 1,5$  года (35-46 лет), что достоверно выше, чем в контрольной группе –  $27,3 \pm 0,59$  лет (20-29 лет) ( $p < 0,05$ ).

Преимущественно пациентки всех групп были городскими жителями, служащими с высшим или средним образованием (таблица 3). Пациентки



позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью (85,2%) и пациентки оптимального репродуктивного возраста (91,9%) достоверно чаще, чем пациентки позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью (73,3%) состояли в браке ( $p < 0.05$ ).

Таблица 3 - Социальный статус

Социально-демографические характеристики	Основная группа (n=108)		Группа сравнения (n=60)		Контрольная группа (n=135)		Критерий $\chi^2$	p
	абс	%	абс	%	абс	%		
Городские жительницы	87	80,6	51	85	103	76,3	1,92	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Жительницы села	21	19,4	9	15	32	23,7	1,92	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Служащие с высшим и средним образованием	83	76,9	50	83,3	99	73,3	0,41	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Домохозяйки	25	23,1	10	16,7	36	26,7	0,41	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Состоящие в браке	92	85,2	44	73,3	124	91,9	12	<b><math>p_{1-2} = 0.05</math></b> $p_{1-3} > 0.05$ <b><math>p_{2-3} = 0.02</math></b>
Одинокие	16	14,8	16	26,7	11	8,1	12	<b><math>p_{1-2} = 0.05</math></b> $p_{1-3} > 0.05$ <b><math>p_{2-3} = 0.02</math></b>

При изучении паритета пациенток исследуемых групп (таблица 4), установлено, что пациентки позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью достоверно чаще были повторнобеременными первородящими в 57,4%, чем пациентки оптимального репродуктивного возраста (34,1%) ( $p < 0.05$ ). Беременность в 45% случаев у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной беременностью наступила после потерь в малом сроке, прерыванию медицинскими абортами, в отличие от первородящих оптимального репродуктивного возраста, у которых потери были в 34,1%, но достоверно незначимо ( $p > 0.05$ ).

Таблица 4 – Паритет пациенток исследуемых групп

Паритет	Основная группа (n=108)		Группа сравнения (n=60)		Контрольная группа (n=135)		Критерий $\chi^2$	p
	абс	%	абс	%	абс	%		
Первобеременная	46	42,6	33	55	89	65,9	0,6	$p_{1-2} > 0.05$ <b><math>p_{1-3} = 0.002</math></b> $p_{2-3} > 0.05$
Повторнобеременная первородящая с ОАА	62	57,4	27	45	46	34,1	0,6	$p_{1-2} > 0.05$ <b><math>p_{1-3} = 0.002</math></b> $p_{2-3} > 0.05$

При анализе соматического анамнеза было выявлено.

У пациенток исследуемых групп нарушения рефракции и аккомодации, а так же заболевания мочевыделительной системы встречались примерно с одинаковой частотой, достоверно не значимо (таблица 5) ( $p > 0,05$ ).

Болезни органов пищеварения у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью встречались достоверно чаще (32,4%), чем у пациенток оптимального репродуктивного возраста (22,2%) ( $p < 0,05$ ). Достоверной разницы по данной группе соматической патологии у пациенток

позднего репродуктивного возраста в зависимости от способа наступления беременности, выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Таблица 5 – Соматический анамнез пациенток исследуемых групп

Соматический анамнез	Основная группа (n=108)		Группа сравнения (n=60)		Контрольная группа (n=135)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-H59)	33	30,6	20	33,3	37	27,4	$p_{1-2}>0.05$ $p_{1-3}>0.05$ $p_{2-3}>0.05$
Болезни органов пищеварения (K00-K93)	35	32,4	20	33,3	30	22,2	$p_{1-2}>0.05$ <b><math>p_{1-3}=0.04</math></b> $p_{2-3}>0.05$
Варикозное расширение вен нижних конечностей (I83)	26	24,1	12	20	10	7,4	$p_{1-2}>0.05$ <b><math>p_{1-3}=0.001</math></b> <b><math>p_{2-3}=0.01</math></b>
Болезни мочеполовой системы (N00-N39)	19	17,6	14	23,3	19	14,1	$p_{1-2}>0.05$ $p_{1-3}>0.05$ $p_{2-3}>0.05$
Болезни щитовидной железы (E00-E07)	40	37	13	21,7	30	22,2	<b><math>p_{1-2}=0.03</math></b> <b><math>p_{1-3}=0.02</math></b> $p_{2-3}>0.05$
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена	19	17,6	11	18,3	8	5,9	$p_{1-2}>0.05$ <b><math>p_{1-3}=0.001</math></b> <b><math>p_{2-3}=0.002</math></b>

веществ (E00-E90)								
Болезни, системы кровообращения (I00-I99)	26	24,1	15	25	8	5,9	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} = 0.0001$ $p_{2-3} = 0.00002$	

Заболевания щитовидной железы встречались у пациенток всех исследуемых групп. Достоверно чаще ими были соматически отягощены пациентки позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью – 37%, чем пациентки позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью – 21,7% и пациентки оптимального репродуктивного возраста – 22,2% ( $p < 0,05$ ).

У пациенток позднего репродуктивного возраста вне зависимости от способа наступления беременности достоверно чаще, чем у пациенток оптимального возраста соматический анамнез был отягощен варикозным расширением вен нижних конечностей: 24,1% у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью, 20% у пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью, против 7,4% у пациенток оптимального репродуктивного возраста ( $p > 0,05$ ); нарушением жирового обмена: 17,6%, 18,3% и 5,9% соответственно ( $p > 0,05$ ); хронической артериальной гипертензией – 24,1%, 25% и 5,9% ( $p > 0,05$ ). Эти заболевания характерны для людей старшей возрастной категории, развиваются с возрастом.

#### **2.4. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток исследуемых групп**

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза, сравнение проводили по 4 группам: I- основная (1А+2А), в которую объединили первородящих

пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью на обоих этапах исследования (n=108), II- сравнения (1Б+2Б), объединили первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью (n=60), в III группу – контрольную I (1В), были включены первородящие пациентки оптимального репродуктивного возраста с индуцированной беременностью (n=105), в IV группу – контрольную II (2В), включены 30 первородящих оптимального репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью (n=30).

У пациенток в группах с индуцированной беременностью акушерский анамнез был отягощен в 100% случаев (таблица 6), в 90% случаев - у пациенток позднего репродуктивного со спонтанно наступившей беременностью и всего в 26,7% в группе пациенток оптимального репродуктивного возраста со спонтанной беременностью, что достоверно ниже, относительно других групп ( $p<0.05$ ).

Достоверно значимыми отягощениями акушерского анамнеза у пациенток позднего репродуктивного возраста были медицинские аборт (22,2% и 21,7%), самопроизвольные выкидыши (16,7% и 15%), относительно пациенток оптимального репродуктивного возраста (4,8% и 6,7%; 6,7% и 6,7%) ( $p<0.05$ ). У возрастных пациенток наблюдался высокий процент неразвивающихся беременностей (17,6% и 20%) и привычного невынашивания (7,4% и 10%), но достоверно незначимо по сравнению с группами оптимального репродуктивного возраста. У пациенток с индуцированной беременностью количество эктопических беременностей было достоверно выше, чем в группе пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью ( $p<0.05$ ). В группе пациенток оптимального репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью случаев привычного невынашивания и эктопической беременности в анамнезе не было.

Таблица 6 – Акушерский анамнез у пациенток исследуемых групп

Акушерский анамнез	Основная группа (n=108)		Группа сравнения (n=60)		Контрольная группа				p
					I (n=105)		II (n=30)		
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
ОАГА	108	100	54	90	105	100	8	26,7	$p_{1-2} = 0.0004$ $p_{1-3} = 0.004$
Медицинский аборт	24	22,2	13	21,7	5	4,8	2	6,7	$p_{1-3} = 0.0001$ $p_{2-3} = 0.0004$ $p_{1-4} = 0.02$ $p_{2-4} = 0.03$
Неразвивающаяся беременность	19	17,6	12	20	14	13,3	2	6,7	NS
Самопроизвольный выкидыш	18	16,7	9	15	7	6,7	2	6,7	$p_{1-3} = 0.01$ $p_{2-3} = 0.04$
Привычное невынашивание	8	7,4	6	10	3	2,9	0	0	$p_{2-3} = 0.02$
Эктопическая беременность	19	17,6	3	5	16	15,2	0	0	$p_{1-2} = 0.01$ $p_{2-3} = 0.02$
Примечание: в столбце p указаны только значимые различия, $p < 0.05$									

Основной отягощающей нозологией у пациенток исследуемых групп, кроме оптимального репродуктивного возраста со спонтанной беременностью, было бесплодие (таблица 7). В группах пациенток с индуцированной беременностью

оно встречалось в 100% случаев, так как являлось показанием для проведения ВРТ, у пациенток группы сравнения достоверно реже – в 75% ( $p < 0,05$ ). При этом неудачные попытки применения ВРТ в анамнезе у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью встречались в 50% случаев, в оптимальном возрасте с индуцированной беременностью в 40% ( $p > 0,05$ ), достоверно чаще, чем у возрастных первородящих пациенток со спонтанно наступившей беременностью ( $p < 0,05$ ). Максимальное количество неэффективных попыток ВРТ в анамнезе в группе первородящих с индуцированной беременностью позднего репродуктивного возраста было 14, оптимального – 5, в группе возрастных первородящих со спонтанно наступившей беременностью – одна.

Наиболее часто встречающимся гинекологическим заболеванием в группах возрастных первородящих независимо от способа наступления беременности были миома матки: у пациенток с индуцированной беременностью встречалась в 29,6%, со спонтанно наступившей беременностью в 36,7%, что достоверно чаще, по отношению к группе первородящих оптимального репродуктивного возраста с индуцированной беременностью, у которых миома встречалась в 7,6% ( $p < 0,05$ ). В связи с этим, у пациенток позднего репродуктивного возраста достоверно чаще была выполнена миомэктомия, чем у пациенток оптимального репродуктивного возраста с индуцированной беременностью ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о том, что к позднему репродуктивному возрасту накапливается дополнительный «груз» проблем, связанный с проведением гинекологических операций, в частности миомэктомия у возрастных пациенток встречалась ~ в 5 раз чаще.

Спаечный процесс органов малого таза встречался примерно в одинаковом проценте случаев в группах пациенток с индуцированной беременностью: в 26,9% и 27,6% независимо от возраста, достоверно чаще по сравнению с первородящими пациентками со спонтанно наступившей беременностью. При этом, у пациенток оптимального репродуктивного возраста с индуцированной беременностью отмечено высокое число тубэктомий, проведенных на этапе подготовки к ВРТ, в

связи с морфологическими изменениями в трубах, связанным с воспалительным процессом.

Частота встречаемости кист яичников и эндометриоза у пациенток исследуемых групп достоверно не отличается.

Таблица 7 – Гинекологический анамнез у пациенток исследуемых групп

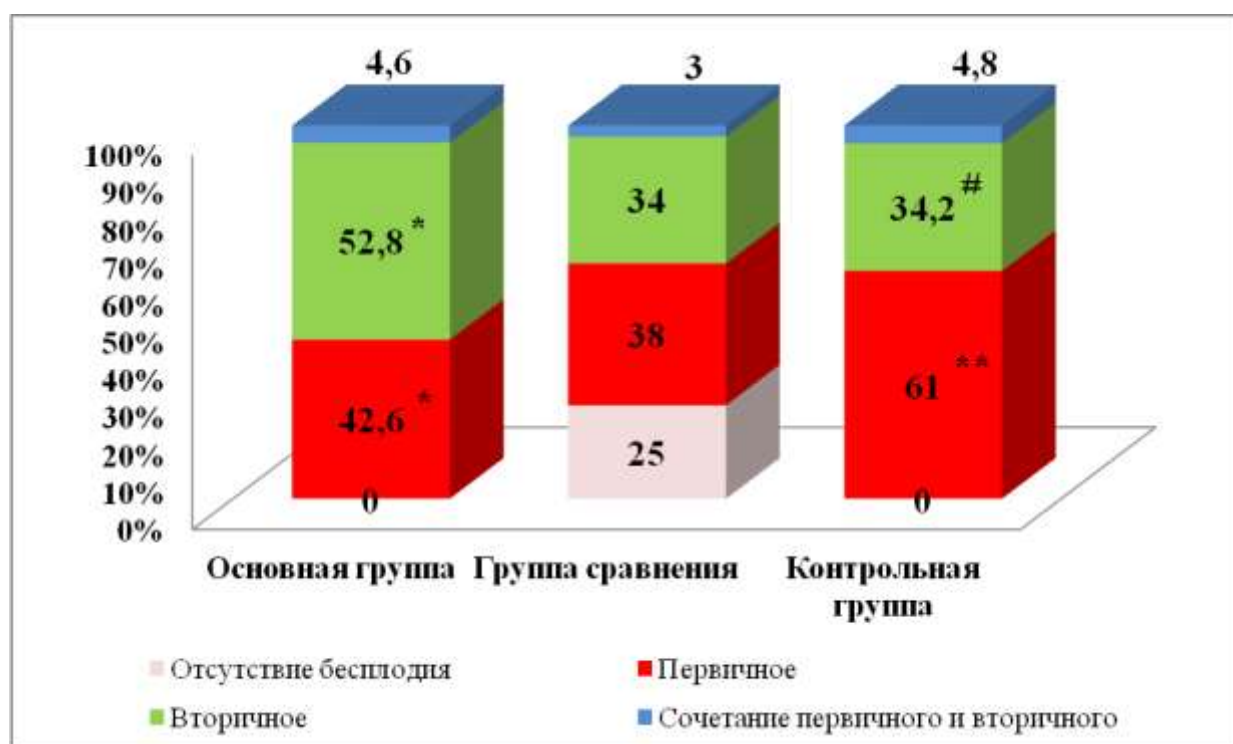
Гинекологический анамнез	Основная группа (n=108)		Группа сравнения (n=60)		Контрольная группа				p
					I (n=105)		II (n=30)		
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Бесплодие	108	100	45	75	105	100	0	0	$p_{1-2}=0.002$ $p_{2-3}=0.0015$
Попытки ВРТ без эффекта	54	50	5	8,3	42	40	0	0	$p_{1-2}=0.00009$ $p_{2-3}=0.0005$
Миома матки	32	29,6	22	36,7	8	7,6	0	0	$p_{1-2}=0.0002$ $p_{2-3}=0.00001$
Миомэктомия	11	10,2	6	10	2	1,9	0	0	$p_{1-2}=0.005$ $p_{2-3}=0.009$
Киста яичника	7	6,5	5	8,3	8	7,6	1	3,3	NS
Спаечный процесс органов малого таза	29	26,9	5	8,3	29	27,6	0	0	$p_{1-2}=0.002$ $p_{2-3}=0.001$
Эндометриоз	5	4,6	2	3,3	4	3,8	0	0	NS
Тубэктомия	29	26,9	4	6,7	21	20	0	0	$p_{1-2}=0.001$ $p_{2-3}=0.01$

Примечание: в столбце p указаны только значимые различия,  $p < 0.05$

На рисунке 2 представлена структура бесплодия у пациенток исследуемых групп. Учитывая отсутствие эпизодов бесплодия у пациенток оптимального



репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью, сравнение проводилось только трёх групп. В группе пациенток оптимального репродуктивного возраста с индуцированной беременностью достоверно чаще встречалось первичное бесплодие в 61%, чем у пациенток позднего репродуктивного возраста, независимо от способа наступления беременности ( $p < 0.05$ ). Вторичное бесплодие в 52,8% случаев встречалось у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью, достоверно чаще, чем у пациенток остальных групп ( $p < 0.05$ ).



Примечание: \*- $p_{1-3}=0.003$ ; \*\*- $p_{2-3}=0.002$ ; #- $p_{1-2}=0.01$

Рисунок 2- Структура бесплодия в исследуемых группах

Мы использовали классификацию женского бесплодия (таблица 8), представленную в действующих клинических рекомендациях [22]. Женское бесплодие, связанное с мужским фактором было включено нами в критерий исключения и не рассматривалось.

Бесплодие трубного происхождения достоверно чаще встречалось у пациенток в группах с индуцированной беременностью, независимо от возраста, чем у пациенток со спонтанно наступившей – 25,9% и 25,7% против 6,7%

соответственно ( $p < 0.05$ ). Это закономерно, ведь у пациенток этих групп достоверно чаще были выполнены тубэктомии по поводу трубных беременностей и спаечного процесса органов малого таза.

Таблица 8 – Классификация бесплодия у пациенток исследуемых групп

Генез бесплодия	Основная группа (n=108)		Группа сравнения (n=60)		Контрольная группа I (n=105)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
	Женское бесплодие трубного происхождения (N97.1)	28	25,9	4	6,7	27	
Женское бесплодие маточного происхождения (N97.2)	49	45,4	24	40,7	24	22,9	$p_{1-2}>0.05$ <b><math>p_{1-3}=0.00002</math></b> <b><math>p_{2-3}=0.008</math></b>
Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (N97.0)	7	6,5	10	16,7	15	14,3	<b><math>p_{1-2}=0.02</math></b> <b><math>p_{1-3}=0.02</math></b> $p_{2-3}>0.05$
Женское бесплодие неуточненное	24	22,2	7	11,7	39	37,1	$p_{1-2}>0.05$ <b><math>p_{1-3}=0.008</math></b> <b><math>p_{2-3}=0.0002</math></b>

(N97.9)

Бесплодие маточного происхождения достоверно чаще было причиной отсутствия наступления беременностей у пациенток позднего репродуктивного возраста как при индуцированной (45,4%), так и при спонтанно наступившей беременности (40,7%), чем у пациенток в группе оптимального возраста (22,9%) ( $p < 0.05$ ). Это объясняется тем, что у данной когорты пациенток достоверно чаще в анамнезе встречались миома матки, медицинские аборт, самопроизвольные выкидыши.

У пациенток оптимального репродуктивного возраста с индуцированной беременностью бесплодие неуточненной этиологии встречалось достоверно чаще (37,1%), чем у пациенток других групп ( $p < 0.05$ ).

На рисунке 3 представлена сравнительная характеристика способов ВРТ. Достоверной разницы в примененных способах ВРТ в исследуемых группах выявлено не было.

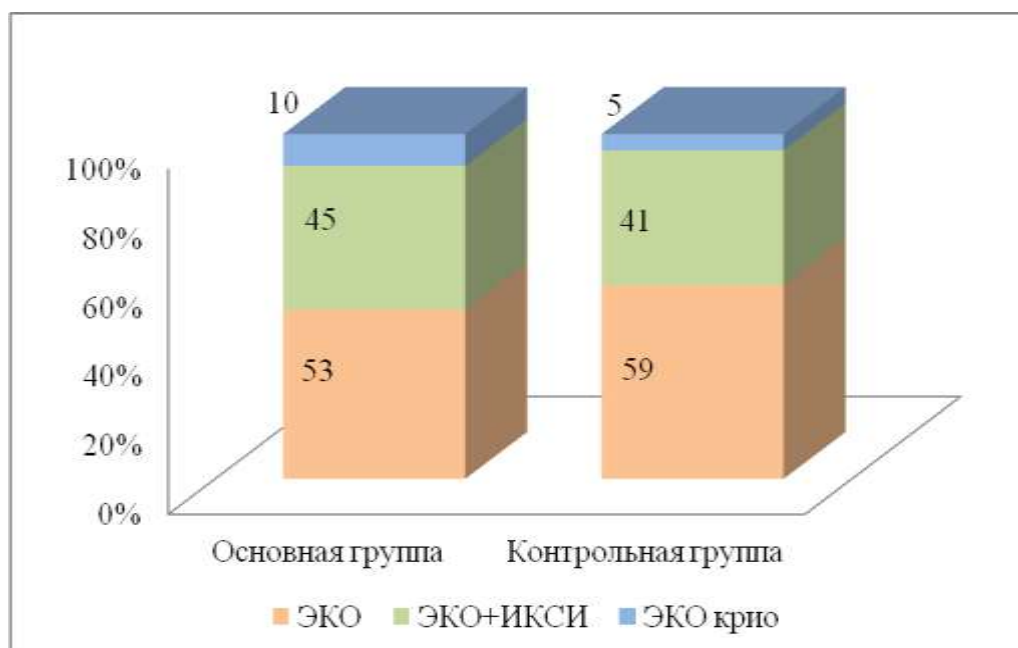


Рисунок 3 – Способы ВРТ у пациенток исследуемых групп

## Резюме

При изучении социального статуса пациенток исследуемых групп, было выявлено, что во всех группах пациенток преобладали городские жительницы, трудоустроенные с высшим или средним образованием, состоящие в зарегистрированном браке. Однако, достоверно чаще в браке состояли пациентки позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью. Пациентки позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью достоверно чаще были повторобеременными, чем пациентки оптимального репродуктивного возраста.

При изучении соматического анамнеза у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью достоверно чаще, чем в других группах беременных встречались заболевания органов пищеварения и заболевания щитовидной железы. Варикозное расширение вен нижних конечностей, нарушение жирового обмена и хроническая артериальная гипертензия встречались у пациенток позднего репродуктивного возраста достоверно чаще, по сравнению с пациентками оптимального репродуктивного возраста.

У пациенток позднего репродуктивного возраста после применения ВРТ были отмечены следующие тенденции. Акушеско-гинекологический анамнез был осложнен в 100%, при этом основным было бесплодие, которое встречалось в 100% случаев. У данной группы пациенток преобладало вторичное бесплодие, которое достоверно чаще встречалось, чем в группах пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью и пациенток оптимального репродуктивного возраста с индуцированной беременностью. Достоверно чаще у пациенток этой группы встречались неудачные попытки применения ВРТ, чем у пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью.

У пациенток позднего репродуктивного возраста независимо от способа наступления беременности, достоверно чаще, чем у пациенток оптимального

репродуктивного возраста, в анамнезе были случаи беременностей, завершившиеся самопроизвольным прерыванием и медицинскими абортами, миомы матки, миомэктомии, поэтому преобладал маточный генез бесплодия.

Учитывая осложненный акушерско-гинекологический анамнез у пациенток позднего репродуктивного возраста, на этапе прегравидарной подготовки целесообразно разработать прогноз вероятности наступления самостоятельной беременности, для своевременного решения вопроса о необходимости применения ВРТ.

### **Глава 3. Результаты собственных исследований**

#### **3.1. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин старшего репродуктивного возраста**

При анализе течения беременности у женщин исследуемых групп, было установлено, что часть осложнений зависит от возраста пациенток и не зависит от способа наступления беременности, а часть зависит именно от способа наступления беременности и достоверно чаще встречается в группах пациенток с индуцированной беременностью.

У пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью течение беременности осложнилось угрозой прерывания в 52,8% случаев, у пациенток позднего возраста со спонтанно наступившей беременностью в 43,3% случаев ( $p > 0.05$ ), что достоверно чаще, чем у пациенток оптимального репродуктивного возраста, независимо от способа наступления беременности ( $p < 0.05$ ) (таблица 9). Отношение шансов развития угрозы прерывания беременности у возрастных первородящих пациенток составил 4,09, по сравнению с первородящими пациентками оптимального репродуктивного возраста ( $OR=4,09$ ; 95% ДИ (CI) 2,42-6,91).

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), чаще встречалось у пациенток с индуцированной беременностью, независимо от возраста (17,6% и 16,1%), чем у пациенток со спонтанно наступившей беременностью (1,7%)

( $p < 0.05$ ) (OR=12.59, 95%, CI= 1,64-96,6; OR=11.39, 95%, CI = 1.47-87.97 соответственно).

ГСД у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью развился в 44,4% случаев, в 55% случаев у первородящих старшего возраста со спонтанно наступившей беременностью, у 27,6% случаев оптимального возраста после применения ВРТ и 23,3% первородящих оптимального возраста со спонтанно наступившей беременностью. Для уточнения риска развития ГСД у пациенток позднего репродуктивного возраста, независимо от способа наступления беременности, нами был произведен расчет отношения шансов. Риск развития ГСД у возрастных первородящих, независимо от способа наступления беременности, по сравнению с женщинами оптимального репродуктивного возраста составил OR=2,56; 95%, ДИ (CI) = 1,57-4,16.

Статистически значимой разницы развития ГСД у пациенток позднего репродуктивного возраста независимо от способа наступления беременности не было ( $p > 0.05$ ), при этом, у пациенток оптимального репродуктивного возраста он развивался достоверно реже, чем у пациенток старшего репродуктивного возраста ( $p < 0.05$ ).

Статистически значимых отличий в развитии преэклампсии у пациенток исследуемых групп выявлено не было.

Таблица 9 – Осложнения беременности у пациенток исследуемых групп

Осложнения беременности	Основная группа (n=108)		Группа сравнения (n=60)		Контрольная группа				p
					I (n=105)		II (n=30)		
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Угроза преждевременных родов (O47.0)	57	52,8	26	43,3	23	21,9	3	10	$p_{1-3} = 0.0001$ $p_{2-3} = 0.002$ $p_{1-4} = 0.00009$ $p_{2-4} = 0.006$

ИЦН (O34.3)	19	17,6	1	1,7	17	16,2	0	0	$p_{1-2}=0.001$ $p_{2-3}=0.002$
ГСД (O24.4)	48	44,4	33	55	29	27,6	7	23,3	$p_{1-3}=0.005$ $p_{2-3}=0.0002$ $p_{1-4}=0.01$ $p_{2-4}=0.002$

Продолжение таблицы 9

Осложнения беременности	Основная группа (n=108)		Группа сравнения (n=60)		Контрольная группа				p
	абс	%	абс	%	I (n=105)		II (n=30)		
					абс	%	абс	%	
Преэклампсия (O14)	12	11,1	4	6,7	10	9,5	1	3,3	NS
Анемия (O99.0)	25	23,1	24	40	11	10,5	4	13,3	$p_{1-2}=0.01$ $p_{1-3}=0.006$ $p_{2-3}=0.0002$ $p_{2-4}=0.004$
ПН (O43.8)	44	40,7	21	35	43	41	5	16,7	$p_{1-4}=0.007$ $p_{2-4}=0.03$ $p_{3-4}=0.007$
Примечание: в столбце p указаны только значимые различия, $p<0.05$									

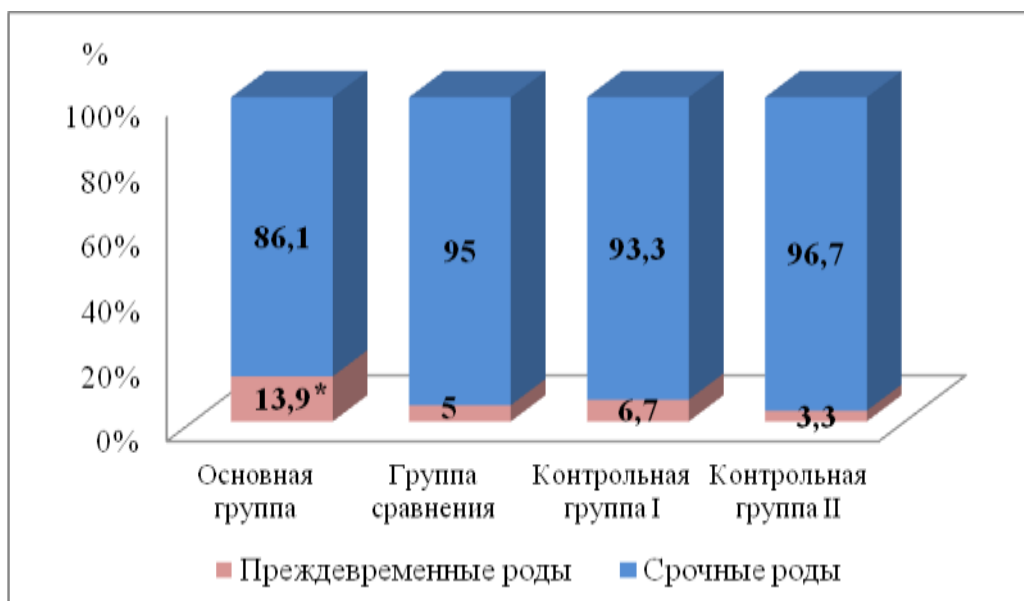
У пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью анемия в третьем триместре развилась в 40% случаев, что достоверно чаще, чем у пациенток других групп ( $p<0.05$ ).



У пациенток позднего репродуктивного возраста, независимо от способа наступления беременности, ПН встречалась достоверно чаще, чем у пациенток оптимального репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью ( $p < 0.05$ ) (OR=3.43, 95%, CI = 1,22-9,66; OR=4,48, 95%, CI = 1,55-12,99 соответственно).

Средний срок родоразрешения у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью составил  $38,36 \pm 0,41$  недель, у пациенток старшего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью –  $38,65 \pm 0,22$  недель, у пациенток оптимального репродуктивного возраста после ВРТ –  $38,95 \pm 0,3$  недели, у пациенток оптимального репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью –  $38,93 \pm 0,18$  недель, без достоверной разницы ( $p > 0.05$ ).

При этом у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью достоверно чаще, чем у пациенток оптимального репродуктивного возраста с индуцированной беременностью, течение беременности осложнилось преждевременными родами 13,9% против 6,7% ( $p < 0.05$ ) (OR=2,25; 95%, CI=0,88-5,78), а так же, достоверно чаще, чем у возрастных пациенток со спонтанной беременностью 5% ( $p < 0.05$ ) (OR=3,06; 95%, CI=0,85-11,05).



Примечание: \* -  $p=0.04$ .

Рисунок 4 – Сроки родоразрешения у пациенток исследуемых групп

У пациенток старшего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью преобладал абдоминальный способ родоразрешения (таблица 10), достоверно чаще, чем у пациенток остальных групп ( $p<0.05$ ) (OR=3.94, 95%, CI 2.1-7.38; OR = 3.83, 95% CI 1.88-7.79; OR = 12.88; 95% CI 4.98-33.26 соответственно), при этом у данной группы пациенток в 51,8% преобладало кесарево сечение в плановом порядке ( $p<0.05$ ). Экстренное кесарево сечение было проведено во всех группах пациенток примерно с одинаковой частотой, без достоверных отличий ( $p>0.05$ ).

Таблица 10 - Способы родоразрешения пациенток исследуемых групп

Способ родоразрешения	Основная группа (n=108)		Группа сравнения (n=60)		Контрольная группа				p
					I (n=105)		II (n=30)		
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Кесарево сечение	89	82,4	33	55	57	54,3	8	26,7	$p_{1-2}=0.00005$ $p_{1-3}=0.0003$

									$p_{1-4}=0.00002$ $p_{2-4}=0.005$ $p_{3-4}=0.003$
Плановое	56	51,8	13	21,7	27	25,7	2	6,7	$p_{1-2}=0.0008$ $p_{1-3}=0.0003$ $p_{1-4}=0.00002$ $p_{2-4}=0.03$ $p_{3-4}=0.02$
Экстренное	33	30,6	20	33,3	30	28,6	6	20	NS
Самостоятельные роды	19	17,6	27	45	48	45,7	22	73,3	$p_{1-2}=0.00005$ $p_{1-3}=0.0003$ $p_{1-4}=0.00002$ $p_{2-4}=0.005$ $p_{3-4}=0.003$
Примечание: в столбце p указаны только значимые различия, $p<0.05$									

У пациенток оптимального репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью роды через естественные родовые пути завершились в 73,3% случаев, что достоверно чаще, чем у пациенток остальных групп сравнения ( $p<0.05$ ). У пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью роды через естественные родовые пути завершились достоверно чаще, по сравнению с пациентками позднего репродуктивного возраста после применения ВРТ ( $p<0.05$ ).

Показания для абдоминального родоразрешения в группе пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью были сформулированы комплексно, учитывая возраст, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, осложнения настоящей беременности. При детальном

анализе показаний к абдоминальному родоразрешению было выявлено, что у пациенток основной группы в 42,6% случаев – сочетание вышеизложенного с отсутствием биологической готовности организма к родам, что достоверно чаще, чем у пациенток других исследуемых групп ( $p < 0.05$ ) (таблица 11).

Преждевременное излитие околоплодных вод на фоне «незрелой» шейки матки было показанием для абдоминального родоразрешения у пациенток основной группы в 4,6%, в группе сравнения в 8,3%, в первой контрольной группе в 3,8%, без достоверных отличий ( $p > 0.05$ ).

Показаниями для экстренного абдоминального родоразрешения у пациенток оптимального репродуктивного возраста независимо от способа наступления беременности были слабость родовой деятельности и дистресс плода, статистически незначимо, по сравнению с первородящими позднего репродуктивного возраста ( $p > 0.05$ ).

Таблица 11 – Показания к абдоминальному родоразрешению в исследуемых группах

Сочетанные показания	Основная группа (n=108)		Группа сравнения (n=60)		Контрольная группа				P
					I (n=105)		II (n=30)		
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Отсутствие биологической готовности организма к родам	46	42,6	11	18,3	19	18,1	3	10	$P_{1-2} = 0.00007$ $p_{1-3} = 0.00003$ $p_{1-4} = 0.004$
Преждевременное	5	4,6	5	8,3	4	3,8	0	0	NS

излитие околоплодных вод на фоне «незрелой» шейки матки									
Слабость родовой деятельности	0	0	4	6,7	13	12,4	5	16,7	NS
Крупный плод	7	6,5	3	5	3	2,9	2	6,7	NS
Тазовое предлежание плода	3	2,8	3	5	0	0	1	3,3	NS
Дистресс плода	4	3,7	2	3,3	6	5,7	2	6,7	NS
Преэклампсия	6	5,5	2	3,3	8	7,6	0	0	NS
Примечание: в столбце p указаны только значимые различия, $p < 0.05$									

Особенности послеродового периода оценивались у пациенток на проспективном этапе.

Течение послеродового периода у пациенток позднего репродуктивного возраста, независимо от способа наступления беременности, имело следующие особенности:

Длительность пребывания в акушерско-физиологическом отделении у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью составило  $4,26 \pm 0,33$  койко-дней, у пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью –  $3,93 \pm 0,39$  койко-дня, у пациенток оптимального репродуктивного возраста –  $3,53 \pm 0,55$  койко-дня (таблица 12).

Пациентки основной группы пребывали в послеродовом отделении достоверно дольше, чем пациентки группы сравнения и контрольной ( $p < 0.05$ ).

Таблица 12 – Длительность пребывания пациенток исследуемых групп в акушерско-физиологическом отделении

Признак	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	Контрольная группа II (n=30)	p
Койко-день	4,26±0,33	3,93±0,39	3,53±0,55	$p_{1-2}=0.04$ $p_{1-3}=0.002$ $p_{2-3}=0.04$

Это связано с осложненным течением беременности, преобладанием абдоминального родоразрешения.

Осложненное течение послеродового периода наблюдалось у 4 (13,3%) пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью, у 4 (13,3%) пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью и у 1 пациентки (3,3%) оптимального репродуктивного возраста ( $p > 0.05$ ) (таблица 13). У 3 пациенток (10%) позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью ранний послеродовый период осложнился послеродовым кровотечением, и у 1 (3,3%) пациентки позднего возраста со спонтанно наступившей беременностью ( $p > 0.05$ ). В группах пациенток позднего репродуктивного возраста лохиометра осложнила течение послеродового периода в 2х случаях (6,7%) в обеих группах ( $p > 0.05$ ). У пациенток оптимального репродуктивного возраста данные осложнения не встречались. У пациенток оптимального репродуктивного возраста в 1 случае (3,3%) течение послеродового периоде осложнилось послеродовым эндометритом, что потребовало госпитализации в обсервационное отделение.

Таблица 13 – Осложнения послеродового периода у пациенток исследуемых групп

Осложнения послеродового периода	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)		Контрольная группа II (n=30)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
Осложненное течение послеродового периода	4	13,3	4	13,3	1	3,3	NS
Раннее послеродовое кровотечение	3	10	1	3,3	0	0	NS
Лохиометра	2	6,7	2	6,7	0	0	NS
Послеродовый эндометрит	0	0	0	0	1	3,3	NS

### Резюме

Шансы развития таких осложнений как угроза прерывания беременности, ГСД, анемия, ПН, значительно возрастают, независимо от способа наступления беременности, у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста. При этом на развитие ИЦН влиял способ наступления беременности: у пациенток с индуцированной беременностью, как в позднем репродуктивном возрасте, так и в оптимальном, ИЦН осложнила течение беременности чаще, чем у пациенток со спонтанно наступившей беременностью.

Статистически значимых отличий в сроке родоразрешения у пациенток исследуемых групп выявлено не было. При этом у пациенток позднего

репродуктивного возраста с индуцированной беременностью преждевременные роды встречались достоверно чаще, чем у пациенток других исследуемых групп.

У пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью преобладал абдоминальный способ родоразрешения, чем у пациенток других групп. При этом кесарево сечение в данной группе пациенток было выполнено достоверно чаще в плановом порядке, чем у пациенток других групп. У пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью достоверно чаще, чем у пациенток позднего репродуктивного возраста после ВРТ, беременность завершилась родами через естественные родовые пути. Основным показанием для планового абдоминального родоразрешения у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью было сочетание отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, осложнений беременности и отсутствия готовности организма к родам.

Осложненное течение послеродового периода у пациенток позднего репродуктивного возраста наблюдалось в 13,3% случаев, не зависимо от способа наступления беременности. У пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью продолжительность пребывания в акушерско-физиологическом отделении была достоверно дольше, чем у пациенток других групп. Это объясняется осложненным течением беременности и абдоминальным родоразрешением.

### **3.2. Перинатальные исходы у пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью**

Перинатальные исходы были оценены у пациенток на проспективном этапе. В группе пациенток позднего репродуктивного возраста средний вес новорожденных составил  $3203,33 \pm 11,11$  гр, длина тела при рождении  $50,6 \pm 0,56$  см,



что несколько ниже, чем в других группах (таблица 14), но статистически не значимо ( $p < 0.05$ ).

Достоверных различий в оценке по шкале Апгар на 1й и 5й минутах жизни у пациенток исследуемых групп выявлено не было. Средняя оценка по шкале Апгар у новорожденных на 1й минуте пациенток позднего репродуктивного возраста составило  $6,66 \pm 0,27$ , в группе пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной беременностью  $6,6 \pm 0,26$ , у пациенток оптимального репродуктивного возраста –  $6,87 \pm 0,19$  ( $p < 0.05$ ). На 5й оценки были  $7,73 \pm 0,18$ ,  $7,7 \pm 0,16$  и  $7,8 \pm 0,16$  соответственно ( $p < 0.05$ ).

Таблица 14 – Весоростовые показатели, оценка по шкале Апгар новорожденных исследуемых групп

Показатель	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	Контрольная группа II (n=30)	p
Масса тела, гр.	$3203,33 \pm 11,11$	$3269,3 \pm 8,34$	$3388 \pm 6,44$	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$

Продолжение таблицы 14

Показатель	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	Контрольная группа II (n=30)	p
Длина, см.	$50,6 \pm 0,56$	$50,86 \pm 0,41$	$51,56 \pm 0,27$	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Оценка по шкале Апгар	$6,66 \pm 0,27$	$6,6 \pm 0,26$	$6,87 \pm 0,19$	$p_{1-2} > 0.05$

на 1 мин				$p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} = 0.04$
Оценка по шкале Апгар на 5 мин	$7,73 \pm 0,18$	$7,7 \pm 0,16$	$7,8 \pm 0,16$	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$

После рождения трое новорожденных (10%) в группе пациенток позднего репродуктивного возраста после применения ВРТ и двое (6,7%) от женщин позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью потребовали перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) (таблица 15). В группе пациенток оптимального репродуктивного возраста, новорожденных, потребовавших перевода в реанимационное отделение, не было.

Таблица 15 – Пребывание новорожденных от пациенток исследуемых групп впервые часы жизни

Отделение	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)		Контрольная группа II (n=30)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
ОРИТН	3	10	2	6,7	0	0	NS

ПИТ	22	73,3	16	53,3	11	36,7	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} = 0.001$ $p_{2-3} > 0.05$
Палата мать/дитя	5	16,7	12	40	19	63,3	$p_{1-2} = 0.02$ $p_{1-3} = 0.001$ $p_{2-3} = 0.04$

22 новорожденных (73,3%) от женщин позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью потребовали нахождения в условиях палаты интенсивной терапии, что достоверно чаще, чем доля новорожденных от матерей оптимального репродуктивного возраста (36,7%) ( $p < 0.05$ ).

Непосредственно сразу после рождения с матерями были совмещены только пять новорожденных (16,7%) от женщин основной группы, двенадцать новорожденных (40%) в группе сравнения и девятнадцать (63,3%) – в контрольной группе ( $p < 0.05$ ). Двенадцать детей (40%) от женщин позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью в последующем потребовали реабилитации в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД), двенадцать детей (40%) от женщин позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью и лишь шесть детей (20%) рожденных женщинами оптимального репродуктивного возраста ( $p < 0.05$ ).

Таблица 16 – Диагнозы детей при переводе в ОПННД

Диагноз	Основная	Группа	Контрольная	p
---------	----------	--------	-------------	---

	группа (n=30)		сравнения (n=30)		группа II (n=30)		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Ишемически- гипоксическое поражение ЦНС (P91)	2	6,7	3	10	0	0	NS
Малый размер для гестационного возраста (P05.1)	3	10	3	10	2	6,7	NS
Синдром новорожденного от матери с ГСД (P70.0)	5	16,7	3	10	2	6,7	NS
Неонатальная желтуха, неуточненная (P59)	2	6,7	3	10	2	6,7	NS

В таблице 16 представлены осложнения детей, потребовавшие дальнейшего пребывания в ОПННД. В группах пациенток позднего репродуктивного возраста не зависимо от способа наступления беременности в 6,7% и 10% был выставлен диагноз ишемически-гипоксического поражения центральной нервной системы (ЦНС), в группе пациенток оптимального репродуктивного возраста детям данный диагноз установлен не был. Обращает на себя внимание количество детей с диабетической фетопатией в группе пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью – 16,7%. Неуточненная неонатальная желтуха встречалась во всех группах примерно с одинаковой частотой ( $p>0.05$ ).

Не смотря на то, что достоверных отличий по весоростовым показателям, оценке по шкале Апгар на 1 и 5ой минутах у новорожденных у пациенток исследуемых групп не было, новорожденные, рожденные от женщин позднего репродуктивного возраста, достоверно чаще требовали наблюдения в условиях ПИТ, чем новорожденные от женщин оптимального репродуктивного возраста. Дети, рожденные у женщин оптимального репродуктивного возраста достоверно чаще после родоразрешения, были совмещены с матерями, чем дети женщин позднего репродуктивного возраста, вне зависимости от способа наступления беременности. Дети возрастных первородящих в большем количестве случаев потребовали последующей реабилитации в условиях ОПННД.

Материалы главы 3 опубликованы в статье:

1. Смирнова Е.Е. Особенности течения беременности и родов у первородящих пациенток старшего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности / Е.Е. Смирнова, Г.Б. Мальгина, Л.А. Пестряева// Лечение и профилактика. - 2019. - №2. - С. - 5-9.

## **Глава 4. Результаты лабораторных методов исследования**

### **4.1. Полиморфизм генов антиоксидантной системы у первородящих женщин позднего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности**

Активность ферментов антиоксидантной защиты в первую очередь, определяется наследственными факторами, в том числе носительством в генотипе «низкофункциональных» аллелей генов биотрансформации ксенобиотиков.

Для выявления связи генотипа с активностью ферментов антиоксидантной защиты был проведен сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов по полиморфным вариантам генов первой фазы детоксикации SOD2 C47T (rs4880) и второй фазы - *GSTP1*:2285C >T и *GSTP1*:313A>G у женщин позднего репродуктивного возраста с индуцированной и спонтанно наступившей беременностью.

Распределение частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов генов в исследуемых группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Для выявления ассоциации вариантных аллелей и генотипов по исследуемым локусам генов использовались общая, мультипликативная и доминантная модели.

#### **4.1.1. Полиморфизм гена SOD2 C47T (rs4880)**

Анализ распределения частот аллелей по исследуемым локусам показал статистические отличия в частоте встречаемости полиморфного маркера гена SOD2 C47T: в группе женщин позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью (основная группа) вариантный аллель С гена SOD2 C47T регистрировался чаще ( $p < 0,05$ , OR=4,50, CI: 1,31-15,48), а в группе пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью (группа сравнения) – Т ( $p < 0,05$ , OR=0,22, CI: 0,06-0,77). При анализе частот генотипов полиморфных вариантов гена SOD2 C47T в этих же группах было выявлено, что генотип СС гена SOD2 C47T чаще был зарегистрирован в группе пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью, чем у пациенток такой же возрастной категории, но со спонтанно наступившей беременностью ( $p < 0,05$ , OR=3,33, CI: 1,01-11,05) (таблица 17).

Таблица 17- Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизму SOD2 C47T у женщин основной группы и группы сравнения

Ген/полиморфизм	Частоты		X <sup>2</sup>	P	OR	95% CI
	Основная группа, n=30	Группа сравнения, n=30				
SOD2 C47T T	0,07	0,13	5,80	0,01	0,22	0,06-0,77
SOD2 C47T C	0,93	0,86			4,50	1,31-15,48
SOD2 C47T TT	0,1	0,27	0,35	0,55	0,48	0,23-1
SOD2 C47T CT	0,13	0,33	3,35	0,06	0,31	0,99-0,1
SOD2 C47T CC	0,83	0,60	4,02	0,045	3,33	1,01-11,05
SOD2 C47T TT	0,10	0,27	2,83	0,09	3,25	0,80-13,19
SOD2 C47T TC+CC	0,89	0,7			0,29	0,08-1,25

При сравнительном анализе распределения частот аллелей и частот генотипов гена SOD2 C47T в группах пациенток старшего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью и пациенток оптимального репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью (контрольная группа) достоверных отличий выявлено не было (таблица 18).

Таблица 18 - Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизму SOD2 C47T у женщин основной и контрольной групп

Ген/полиморфизм	Частоты		X <sup>2</sup>	P	OR	95% CI
	Основная группа, n=30	Контрольная группа, n=30				
SOD2 C47T T	0,07	0,18	0,11	0,73	0,8	0,2-3,03
SOD2 C47T C	0,93	0,82	2,96	0,08	5,8	0,63-5,2

SOD2 C47T TT	0,1	0,17	2,96	0,08	0,17	0,01-1,58
SOD2 C47T CT	0,13	0,033	2,96	0,16	0,22	0,24-2,13
SOD2 C47T CC	0,83	0,8	1,96	0,73	1,16	0,33-4,7
SOD2 C47T TT	0,10	0,17	2,96	0,08	0,17	0,01-1,58
SOD2 C47T TC+CC	0,89	0,83			5,8	0,19-1,57

При сравнительном анализе распределения частот генотипов гена SOD2 C47T в группах пациенток со спонтанно наступившей беременностью позднего и оптимального репродуктивного возраста, достоверно чаще у пациенток позднего репродуктивного возраста встречался генотип SOD2 C47T CT ( $p < 0,05$ , OR=0,06, CI: 0,008-0,6). При изучении частоты распределения аллелей гена SOD2 C47T в группах пациенток со спонтанно наступившей беременностью достоверных отличий выявлено не было (таблица 19).

Таблица 19 - Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизму SOD2 C47T у женщин группы сравнения и контрольной

Ген/полиморфизм	Частоты		$\chi^2$	P	OR	95% CI
	Группа сравнения, n=30	Контрольная группа, n=30				
SOD2 C47T T	0,13	0,18	2,77	0,32	0,32	0,1-1,03
SOD2 C47T C	0,86	0,82	1,45	0,22	2,85	0,49-1,56
SOD2 C47T TT	0,27	0,17	1,45	0,22	0,35	0,06-2,0



SOD2 C47T CT	0,33	0,033	9,01	0,003	0,06	0,008-0,6
SOD2 C47T CC	0,60	0,8	2,85	0,09	2,66	0,84-8,46
SOD2 C47T TT	0,27	0,017	1,45	0,22	0,35	0,06-2,0
SOD2 C47T TC+CC	0,7	0,83			2,8	0,5-1,56

Таким образом, проведенные исследования распределения аллелей и генотипов по полиморфному маркеру SOD2 C47T в группах женщин старшего и оптимального репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью показали, что частота встречаемости вариантных аллелей и генотипов не зависит от возраста пациенток и статистически не отличается. А распределение генотипов и аллелей, поэтому полиморфному локусу имеет отличия у пациенток только старшего репродуктивного возраста в зависимости от способа наступления беременности: у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью чаще регистрировалось носительство в генотипе вариантного аллеля SOD2 C47T C, чем у пациенток этой же возрастной категории, но со спонтанно наступившей беременностью.

#### 4.1.2. Полиморфизм гена *GSTP1:2285C >T* rs 1138272

При анализе распределения частот аллелей по исследуемым локусам показал статистические отличия в частоте встречаемости полиморфного маркера гена *GSTP1:2285C >T*: аллель *GSTP1:2285C* регистрировался чаще в группе возрастных пациенток со спонтанно наступившей беременностью ( $p < 0,05$ ,  $OR = 0,23$ ,  $CI$  0,07-0,7), анализ доминантной модели показал, что женщины – носительницы этого аллеля в генотипе преимущественно входили в группу сравнения. Аллель *GSTP1:2285T* регистрировался чаще в группе пациенток с индуцированной беременностью ( $p < 0,05$ ,  $OR = 4,34$ ,  $CI$  1,4-12,5) (таблица 20).

Таблица 20 - Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру GSTP1:2285C>T (ala114val) у женщин основной группы и группы сравнения

Ген/полиморфизм	Частоты		X <sup>2</sup>	P	OR	95% CI
	Основная группа, n=30	Группа сравнения, n=30				
GSTP1:2285C	0,77	0,935	6,7	0,009	0,23	0,07-0,7
GSTP1:2285T	0,22	0,065			4,34	1,4-12,5
GSTP1:2285CC	0,67	0,8	0,37	0,54	1,45	0,43-4,86
GSTP1:2285CT	0,23	0,1	1,92	0,16	0,36	0,08-1,57
GSTP1:2285TT	0,1	0,1	0,000	1	1	0,31-3,28
GSTP1:2285CC	0,67	0,8	3,80	0,051	3,38	0,97-11,75
GSTP1:2285CT+TT	0,33	0,2			0,30	1,03-0,09

При сравнительном анализе полиморфных вариантов гена GSTP1:2285C>T (ala114val) между группами пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью и пациенток оптимального репродуктивного возраста, а так же между групп пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью и пациенток оптимального репродуктивного возраста, не обнаружено статистически значимых отличий в частотах аллелей и генотипов (таблица 21, 22).

Таблица 21 - Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру GSTP1:2285C >T (ala114val) у женщин основной и контрольной групп

Ген/полиморфизм	Частоты		X <sup>2</sup>	P	OR	95% CI
	Основная группа, n=30	Контрольная группа, n=30				
GSTP1:2285C	0,77	0,73	1,96	0,16	0,22	0,24-2,13
GSTP1:2285T	0,22	0,27	1,2	0,27	1,83	0,61-5,45
GSTP1:2285CC	0,67	0,6	1,2	0,73	0,54	0,18-1,62
GSTP1:2285CT	0,23	0,27	0,08	0,76	1,19	0,37-3,85
GSTP1:2285TT	0,1	0,13	1,96	0,16	4,46	0,46-42,5
GSTP1:2285CC	0,67	0,6	1,21	0,30	0,22	0,24-2,13
GSTP1:2285CT+TT	0,33	0,4			1,83	0,61-5,45

Таблица 22 - Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру GSTP1:2285C >T (ala114val) у женщин группы сравнения и контрольной

Ген/полиморфизм	Частоты		X <sup>2</sup>	P	OR	95% CI
	Группа сравнения,	Контрольная группа, n=30				

	n=30					
GSTP1:2285C	0,935	0,73	3,45	0,06	0,72	0,14-3,54
GSTP1:2285T	0,065	0,27	2,85	0,09	2,66	0,84-8,46
GSTP1:2285CC	0,8	0,6	2,85	0,09	0,37	0,11-1,19
GSTP1:2285CT	0,1	0,27	2,78	0,09	3,27	0,77-13,8
GSTP1:2285TT	0,1	0,13	0,16	0,68	1,38	0,28-6,79
GSTP1:2285CC	0,8	0,6	2,85	0,09	0,37	0,11-1,19
GSTP1:2285CT+TT	0,2	0,4			2,66	0,84-8,46

Проведенный анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру GSTP1:2285C >T в группах возрастных женщин и оптимального репродуктивного возраста со спонтанно наступившей и индуцированной беременностями показал, что нет возрастных отличий в носительстве данных однонуклеотидных замен, накопление генотипов, содержащих вариантный аллель GSTP1:2285T наблюдается только в группе возрастных женщин с индуцированной беременностью, по сравнению с женщинами старшего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью.

#### 4.1.3. Полиморфизм гена *GSTP1*:A313G (Ple105Val) rs1695

При анализе частоты встречаемости аллелей и генотипов гена *GSTP1*:A313G (Ple105Val) у пациенток исследуемых групп, достоверных отличий выявлено не было (таблица 23-25).

Таблица 23 - Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру GSTP1:A313G (Ile105Val) у женщин основной группы и группы сравнения

Ген/полиморфизм	Частоты		X <sup>2</sup>	P	OR	95% CI
	Основная группа, n=30	Группа сравнения, n=30				
GSTP1: 313A	0,43	0,45	0,073	0,78	1,158	0,4-3,34
GSTP1: 313G	0,57	0,55	0,089	0,76	0,83	0,26-2,69
GSTP1: 313AA	0,23	0,23	0,00	1	1	0,3-3,3
GSTP1: 313AG	0,4	0,43	0,069	0,79	1,14	0,41-3,2
GSTP1: 313GG	0,57	0,55	0,73	0,78	0,86	0,29-2,43
GSTP1: 313AA	0,23	0,23	0,000	1	1	0,3-3,30
GSTP1:313AG+GG	0,76	0,76			1	0,3-3,30

Таблица 24 - Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру GSTP1:A313G (Ile105Val) у женщин основной и контрольной групп

Ген/полиморфизм	Частоты		X <sup>2</sup>	P	OR	95% CI
	Основная	Контрольная				

	группа, n=30	группа, n=30				
GSTP1: 313A	0,43	0,6	2,052	0,15	2,31	0,72-7,107
GSTP1: 313G	0,57	0,4	1,92	0,165	0,45	0,14-1,39
GSTP1: 313AA	0,23	0,23	1,92	0,16	2,19	0,71-6,69
GSTP1: 313AG	0,4	0,43	0,00	1	1	0,35-2,8
GSTP1: 313GG	0,57	0,55	2,05	0,15	0,43	0,13-1,38
GSTP1: 313AA	0,23	0,4	1,92	0,165	2,19	0,71-6,69
GSTP1:313AG+GG	0,76	0,6			0,45	0,15-1,4

Таблица 25 - Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру GSTP1:A313G (Ile105Val) у женщин группы сравнения и контрольной

Ген/полиморфизм	Частоты		X <sup>2</sup>	P	OR	95% CI
	Группа сравнения, n=30	Контрольная группа, n=30				
GSTP1: 313A	0,45	0,6	1,36	0,24	2	0,61-6,46
GSTP1: 313G	0,55	0,4	1,2	0,27	0,54	0,18-1,62

Продолжение таблицы 25

Ген/полиморфизм	Частоты		X <sup>2</sup>	P	OR	95% CI
	Основная группа,	Контрольная				
	группа,	группа,				

	n=30	группа, n=30				
GSTP1: 313AA	0,23	0,23	1,92	0,16	2,19	0,71-6,69
GSTP1: 313AG	0,43	0,43	0,07	0,79	0,87	0,31-2,43
GSTP1: 313GG	0,55	0,55	1,36	0,24	0,5	0,15-1,61
GSTP1: 313AA	0,23	0,4	1,92	0,17	2,19	0,71-6,69
GSTP1:313AG+GG	0,76	0,6			0,45	0,14-1,39

Проведенные исследования распределения аллелей и генотипов по двум генам биотрансформации ксенобиотиков SOD2 C47T, GSTP1:2285C >T и GSTP1:313A>G показали отсутствие различий в частоте встречаемости данных SNP у пациенток как старшего, так и оптимального репродуктивного возраста. Накопление вариантных аллелей и, соответственно, генотипов их содержащих (SOD2 C47T \_C и GSTP1:2285\_T) регистрируется только у женщин старшего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью.

## **4.2. Особенности метаболической адаптации у женщин старшего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности в динамике беременности**

### **4.2.1. Динамика показателей белкового обмена у пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью**

При изучении показателей белкового обмена в I триместре было выявлено, что содержание общего белка у пациенток всех групп достоверно не отличалось. При этом в группе первородящих пациенток позднего возраста с индуцированной

беременностью концентрация альбумина была достоверно выше -  $42\pm 0,7$  г/л, чем у пациенток остальных групп  $38,6\pm 0,8$  г/л и  $38,7\pm 0,8$  г/л ( $p < 0.05$ ) (таблица 26).

Таблица 26 - Показатели белкового обмена у пациенток, исследуемых групп в 1м триместре

Признак	Основная группа М±m (ДИ)	Группа сравнения М±m (ДИ)	Контрольная группа М±m(ДИ)	p
Общий белок, г/л	$69,8\pm 0,8$ (68,2-71,4)	$70,3\pm 0,9$ (68,4-72,1)	$70,3\pm 0,7$ (68,8-71,8)	NS
Альбумин, г/л	$42\pm 0,7$ (40,6-43,4)	$38,6\pm 0,8$ (36,9-40,2)	$38,7\pm 0,8$ (37,2-40,3)	<b><math>p_{1-2}=0.005</math></b> <b><math>p_{1-3}=0.008</math></b> $p_{2-3}>0.05$
Мочевина, ммоль/л	$3,2\pm 0,2$ (2,8-3,5)	$3,4\pm 0,2$ (2,9-3,8)	$2,5\pm 0,1$ (2,3-2,7)	$p_{1-2}>0.05$ <b><math>p_{1-3}=0.02</math></b> <b><math>p_{2-3}=0.002</math></b>
Креатинин, мкмоль/л	$66,1\pm 1,6$ (62,8-69,4)	$65,5\pm 2,1$ (61,2-69,8)	$62,9\pm 1,1$ (60,8-65,1)	NS
Билирубин общий, мкмоль/л	$9,5\pm 0,9$ (7,6-11,4)	$11\pm 0,7$ (9,5- 12,5)	$10,2\pm 0,8$ (8,7-11,8)	NS

Продолжение таблицы 26

Признак	Основная группа М±m (ДИ)	Группа сравнения М±m (ДИ)	Контрольная группа М±m(ДИ)	p
Билирубин конъюгированный, мкмоль/л	$2\pm 0,2$ (1,5-2,4)	$2,3\pm 0,2$ (1,9- 2,7)	$1,8\pm 0,2$ (1,5-2,2)	NS
Билирубин свободный, мкмоль/л	$7,4\pm 0,8$ (5,9-9)	$8,8\pm 0,6$ (7,5-10)	$8,4\pm 0,7$ (7-9,8)	NS
Глюкоза, ммоль/л	$4,6\pm 0,1$ (4,5-4,8)	$4,7\pm 0,1$ (4,5-4,9)	$4,3\pm 0,1$ (4,2-4,5)	$p_{1-2}>0.05$ <b><math>p_{1-3}=0.04</math></b>



				<b>p<sub>2-3</sub>=0.03</b>
АЛТ, Ед/л	18,2±2 (14,2-22,2)	18,5±2 (14,4-22,6)	14,4±0,7 (12,8-15,9)	NS
АСТ, Ед/л	18,6±1,3 (16-21,2)	20±1,6 (16,9-23,2)	16,5±0,8 (14,8-18,1)	NS
ЛДГ, Ед/л	324,5±10,6 (302,8-346,2)	366,3±11,8 (342,1-390,5)	308,1±9,5 (288,8-327,4)	<b>p<sub>1-2</sub>=0.02</b> <b>p<sub>1-3</sub>&gt;0.05</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0.001</b>

Содержание мочевины в основной и группе сравнения достоверно не отличалось 3,2±0,2 ммоль/л и 3,4±0,2 ммоль/л (p>0.05), но было достоверно выше, чем у пациенток оптимального репродуктивного возраста 2,5±0,1 ммоль/л (p<0.05). По содержанию креатинина, общего билирубина и его фракциям, уровню трансаминаз статистически значимых отличий выявлено не было.

Средний показатель уровня глюкозы у пациенток всех групп был в пределах нормы. Достоверных отличий в концентрации глюкозы в группах возрастных пациенток выявлено не было 4,6±0,1 ммоль/л и 4,7±0,1 ммоль/л соответственно. При этом у пациенток оптимального репродуктивного возраста содержание глюкозы в крови было достоверно ниже – 4,3±0,1 ммоль/л, чем у возрастных пациенток вне зависимости от способа наступления беременности (p<0.05).

Содержание ЛДГ у пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью достоверно выше, чем у пациенток других групп: 366,3±11,8 Ед/л против 324,5±10,6 Ед/л у возрастных пациенток с индуцированной беременностью и 308,1±9,5 Ед/л у женщин оптимального репродуктивного возраста (p<0.05).

При изучении показателей белкового обмена в 3м триместре (таблица 27), мы наблюдали снижение содержания общего белка в плазме крови во всех группах. При этом статистически значимое снижение наблюдалось у пациенток старшего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью – 63,1±0,6 г/л, по сравнению с группой пациенток оптимального репродуктивного возраста, содержание общего белка составило 66,4±0,7 г/л (p<0.05). Достоверно снижение

общего белка наблюдалось в группе женщин позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью –  $64,4 \pm 0,8$  г/л против группы пациенток оптимального возраста ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых отличий в группах пациенток позднего репродуктивного возраста выявлено не было.

В третьем триместре во всех группах наблюдалось снижение содержания альбумина в плазме крови. Наиболее выраженное снижение наблюдалось у пациенток основной группы –  $34,6 \pm 0,6$  г/л. Содержание альбумина в основной группе было достоверно ниже, чем у пациенток контрольной группы –  $37,2 \pm 0,5$  г/л ( $p < 0,05$ ).

Содержание креатинина, общего билирубина и его фракций, мочевины в 3м триместре оставалось в пределах референсных значений во всех группах пациенток.

Концентрация глюкозы у пациенток во всех группах была в пределах нормы без достоверных отличий. Это свидетельствует о своевременном выявлении и коррекции диетотерапией ГСД, несмотря на высокий процент данного осложнения беременности у пациенток основной и группы сравнения.

Таблица 27 - Показатели белкового обмена у пациенток, исследуемых групп в 3м триместре

Признак	Основная группа М±m (ДИ)	Группа сравнения М±m (ДИ)	Контрольная группа М±m(ДИ)	Значимость
Общий белок, г/л	$63,1 \pm 0,6$ ( 61,9-64,4)	$64,4 \pm 0,8$ (62,7-66)	$66,4 \pm 0,7$ (64,9-67,9)	<b>p<sub>1-3</sub>=0.005</b>
Альбумин, г/л	$34,6 \pm 0,6$ (33,5-35,7)	$36 \pm 0,5$ (35-36,9)	$37,2 \pm 0,5$ (36,2-38,2)	<b>p<sub>1-3</sub>=0.002</b>
Мочевина, ммоль/л	$3,4 \pm 0,2$ (2,9-3,9)	$3,7 \pm 0,2$ (3,3-4,1)	$3,1 \pm 0,2$ (2,7-3,5)	NS
Креатинин,	$68,5 \pm 1,4$	$68 \pm 2$	$68,6 \pm 1,4$	NS

мкмоль/л	(65,7-71,3)	(63,8-72,1)	(65,7-71,4)	
Билирубин общий, мкмоль/л	8,4±0,5 (7,5-9,4)	8,9±0,6 (7,5-10,2)	10,3±0,7 (8,9-11,8)	NS
Билирубин конъюгированный, мкмоль/л	1,9±0,2 (1,5-2,2)	2±0,2 (1,5-2,5)	2,7±0,3 (2-3,3)	NS
Билирубин свободный, мкмоль/л	6,6±0,4 (5,8-7,4)	6,9±0,5 (5,8-8)	8,1±0,5 (7-9,2)	NS
Глюкоза, ммоль/л	4,2±0,1 (4-4,5)	4,4±0,2 (4,1-4,7)	4,3±0,1 (4,1-4,5)	NS
АЛТ, Ед/л	20,7±2,1 (16,3-25,1)	29,2±7,2 (14,5-43,9)	24,4±4,6 (14,9-33,8)	NS
АСТ, Ед/л	29,6±4,6 (20,2-38,9)	36,4±8,3 (19,5-53,4)	29,8±5,8 (18-41,6)	NS
ЛДГ, Ед/л	501,8±24 (452,7-550,8)	445,8±221,7 (401,4-490,2)	412,9±22,6 (366,6-459,2)	NS

Несмотря на то, что содержание трансаминаз у пациенток всех групп в третьем триместре оставалось в пределах нормы для данного срока гестации, наблюдалось повышение их концентрации по сравнению с первым триместром примерно в 1,6 раз. Наблюдалось увеличение содержания и ЛДГ к концу беременности в группах, особенно выражено оно было у пациенток старшего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью: увеличилось в 1,5 раза по сравнению с первым триместром. Содержание ЛДГ у пациенток основной группы было статистически значимым по сравнению с контрольной группой: 501,3±24 Ед/л против 412,9±22,6Ед/л ( $p<0.05$ ). Это свидетельствует о развитии гипоксии с компенсаторной активацией анаэробного обмена веществ, и как следствие, накоплении недоокисленных продуктов обмена.

#### **4.2.2. Динамика показателей антиоксидантной системы у женщин старшего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности**

В первом триместре по содержанию общих антиоксидантов, концентрации церулоплазмина в сыворотке крови и активности глутатионредуктазы в эритроцитах у пациенток исследуемых групп достоверных отличий выявлено не было (таблица 28). Общие антиоксиданты в основной группе составили  $1,71 \pm 0,02$  ммоль/л.,  $1,73 \pm 0,02$  ммоль/л - в группе сравнения и  $1,86 \pm 0,02$  в контрольной группе ( $p > 0.05$ ). Содержание церулоплазмина (ЦП):  $290,8 \pm 7,1$  мг/л – в основной группе,  $295,8 \pm 6,7$  мг/л – в группе сравнения и  $296,3 \pm 6,9$  мг/л у пациенток контрольной группы ( $p > 0.05$ ). Активность глутатионредуктазы (ГР) в основной группе составила  $57,3 \pm 0,8$  Ед/л, в группе сравнения  $57,3 \pm 0,9$  Ед/л, в контрольной группе -  $59 \pm 1$  Ед/л ( $p > 0.05$ ). Содержание супероксиддисмутазы у пациенток основной группы составило  $806,5 \pm 115,3$  Ед/грНв, что статистически значимо, чем у пациенток контрольной группы  $1101,6 \pm 102,5$  Ед/грНв ( $p < 0.05$ ). У пациенток группы сравнения содержание супероксиддисмутазы было ниже, чем у пациенток группы контроля, однако достоверных отличий выявлено не было ( $p > 0.05$ ).

Таблица 28 - Антиоксидантный статус, содержание ВН и СММ в плазме и эритроцитах у женщин позднего репродуктивного возраста в 1 триместре

Признак	Основная группа М±m (ДИ)	Группа сравнения М±m (ДИ)	Контрольная группа М±m(ДИ)	p
Общий антиоксидантный	$1,71 \pm 0,02$ (1,7-1,76)	$1,73 \pm 0,02$ (1,68-1,77)	$1,86 \pm 0,02$ (1,81-1,9)	NS

статус, моль/л				
Глутатионредуктаза, Ед/л	57,3±0,8 (55,6-59)	57,3±0,9 (55,5-59,2)	59±1 (57-61,1)	NS
Церулоплазмин, мг/л	290,8±7,1 (284,5-298,2)	295,8±6,7 (290,2-303,8)	296,3±6,9 (289,9-304,5)	NS
Супероксиддисмутаза, Ед/грНв	806,5±115,3 (691,2-921,8)	968,8±98,6 (870,2- 1067,4)	1101,6±102,5 (999,1- 1204,1)	p <sub>1-2</sub> >0.05 <b>p<sub>1-3</sub>=0.03</b> p <sub>2-3</sub> >0.05
ВНиСММ (кислоторастворимая фракция плазмы), ед. опт. пл.				
λ 254 нм	0,10±0,03 (0,049-0,152)	0,089±0,02 (0,051-0,126)	0,054±0,003 (0,049-0,059)	NS
λ 280 нм	0,20±0,001 (0,174-0,227)	0,196±0,01 (0,178-0,214)	0,179±0,01 (0,166-0,192)	NS

## Продолжение таблицы 28

Признак	Основная группа М±m (ДИ)	Группа сравнения М±m (ДИ)	Контрольная группа М±m(ДИ)	p
ВНиСММ (кислоторастворимая фракция эритроцитов), ед. опт. пл.				
λ 254 нм	0,575±0,002	0,555±0,02	0,539±0,01	NS

	(0,536-0,615)	(0,518-0,591)	(0,513-0,565)	
$\lambda$ 280 нм	0,281±0,01 (0,265-0,296)	0,305±0,01 (0,275-0,336)	0,303±0,01 (0,291-0,316)	NS

Количественное содержание ВН и СММ в плазме крови и на эритроцитах на исследуемых длинах волн у пациенток исследуемых групп было практически одинаковым. При этом в основной группе пациенток прослеживалась тенденция к повышенному содержанию данных веществ, чем у пациенток группы сравнения и контроля.

Таким образом, у пациенток исследуемых групп состояние систем перекисного окисления липидов - антиоксидантной системы (ПОЛ-АОС) достаточно сбалансированное, признаков развития эндогенной интоксикации в I триместре выявлено не было.

В динамике у пациенток основной группы мы наблюдали снижение как общего антиоксидантного статуса, так и глутатионредуктазы в III триместре по сравнению с I м (таблица 29).

У пациенток основной группы общий антиоксидантный статус к концу беременности был достоверно ниже, чем у пациенток контрольной группы: 1,67±0,01 моль/л против 1,8±0,01 моль/л ( $p<0.05$ ). Так же и в группе сравнения общий антиоксидантный статус был достоверно ниже, чем у пациенток контрольной группы ( $p<0.05$ ), при этом, достоверной разницы между пациентками основной и группы сравнения выявлено не было.

Содержание глутатионредуктазы у пациенток группы сравнения и контрольной к концу беременности увеличилось по сравнению с содержанием в I триместре. Содержание глутатионредуктазы в основной группе составило 56,8±0,7 Ед/л, что достоверно ниже чем у пациенток группы сравнения - 59±0,4

Ед/л и контрольной группы -  $60 \pm 0,3$  моль/л ( $p < 0.05$ ). При этом достоверной разницы в содержании глутатионредуктазы у пациенток группы сравнения и контроля выявлено не было.

К концу беременности в группе пациенток контрольной группы мы наблюдали тенденцию увеличения содержания церулоплазмина, по сравнению с первым триместром. При этом в обеих группах возрастных пациенток наблюдалось снижение его концентрации в плазме крови. Статистически значимое отличие в содержании церулоплазмина наблюдалось у пациенток основной группы -  $275,8 \pm 6,1$  мг/л против  $300,8 \pm 6,0$  мг/л у пациенток контрольной группы ( $p < 0.05$ ).

Аналогичная ситуация прослеживалась в содержании супероксиддисмутазы. У пациенток основной группы наблюдалось выраженное снижение ее концентрации в третьем триместре -  $706,5 \pm 63,8$  Ед/грНв. При этом содержание супероксиддисмутазы у пациенток основной группы было статистически значимым по сравнению с контрольной группой ( $p < 0.05$ ).

Это свидетельствует декомпенсации компенсаторных механизмов адаптации у пациенток старшего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью. Это подтверждается так же тем, что к концу беременности у возрастных пациенток с индуцированной беременностью развивается эндогенная интоксикация.

По нашим наблюдениям это проявилось достоверным увеличением содержания ВН и СММ в плазме и на эритроцитах данной группы пациенток (таблица 21). Мы установили статистически значимое увеличение содержания ВН и СММ с длиной волны  $\lambda$  254 нм в плазме, ВН и СММ с длиной волны 280 нм и в плазме и на эритроцитах у пациенток основной группы по сравнению с контрольной ( $p < 0.05$ ).

Таблица 29 - Антиоксидантный статус, содержание ВН и СММ в плазме и эритроцитах у женщин позднего репродуктивного возраста в 3 триместре

Признак	Основная группа М±m (ДИ)	Группа сравнения М±m (ДИ)	Контрольная группа М±m(ДИ)	p
Общий антиоксидантный статус, моль/л	1,67±0,01 (1,64-1,7)	1,7±0,1 (1,67-1,73)	1,8±0,01 (1,78-1,83)	p <sub>1-2</sub> >0.05  <b>p<sub>1-3</sub>=0.0000001</b>  <b>p<sub>2-3</sub>=0.00005</b>
Глутатионредуктаза, Ед/л	56,8±0,7 (55,3-58,3)	59±0,4 (58,1-59,8)	60±0,3 (59,4-60,6)	<b>p<sub>1-2</sub>=0.01</b>  <b>p<sub>1-3</sub>=0.0001</b>  p <sub>2-3</sub> >0.05
Церулоплазмин, мг/л	275,8±6,1 (269,7-281,9)	286,8±8,7 (278,1-295,5)	300,8±6,0 (294,8-306,8)	p <sub>1-2</sub> >0.05  <b>p<sub>1-3</sub>=0.04</b>  p <sub>2-3</sub> >0.05

Продолжение таблицы 29

Признак	Основная группа М±m (ДИ)	Группа сравнения М±m (ДИ)	Контрольная группа М±m(ДИ)	p
Супероксиддисмутаза, Ед/грНб	706,5±63,8 (642,7-770,3)	952,5±58,4 (894,1-1010,9)	1012,3±62,4 (949,9-1074,7)	p <sub>1-2</sub> >0.05  <b>p<sub>1-3</sub>=0.03</b>



				$p_{2-3} > 0.05$
ВН и СММ (кислоторастворимая фракция плазмы), ед. опт. пл.				
$\lambda$ 254 нм	0,109±0,03 (0,058- 0,161)	0,108±0,02 (0,071- 0,144)	0,079±0,004 (0,071- 0,087))	$p_{1-2} > 0.05$  <b><math>p_{1-3} = 0.02</math></b>  $p_{2-3} > 0.05$
$\lambda$ 280 нм	0,284±0,02 (0,25-0,317)	0,29±0,01 (0,261-0,32)	0,222±0,01 (0,202- 0,243))	$p_{1-2} > 0.05$  <b><math>p_{1-3} = 0.007</math></b>  <b><math>p_{2-3} = 0.002</math></b>
ВН и СММ (кислоторастворимая фракция плазмы), ед. опт. пл.				
$\lambda$ 254 нм	0,594±0,02 (0,562- 0,626)	0,573±0,03 (0,518- 0,627)	0,532±0,02 (0,492-0,572)	NS
$\lambda$ 280 нм	0,35±0,01 (0,334- 0,366)	0,305±0,01 (0,283- 0,327)	0,287±0,02 (0,257- 0,3180)	<b><math>p_{1-2} = 0.02</math></b>  <b><math>p_{1-3} = 0.001</math></b>  $p_{2-3} > 0.05$

К концу беременности у возрастных пациенток прослеживалось напряжение компенсаторных возможностей организма. Особенно выражены эти изменения были у позднеродящих пациенток с индуцированной беременностью.

#### **4.2.3. Динамика показателей липидного обмена у пациенток позднего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности**

При изучении липидного обмена в первом триместре (таблица 30) у пациенток исследуемых групп все показатели были в пределах нормы для

данного гестационного срока. При этом достоверные отличия были получены только по содержанию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). В группе пациенток оптимального репродуктивного возраста их содержание было достоверно выше, чем в группах возрастных пациенток, как со спонтанной, так и с индуцированной беременностью  $3,7 \pm 0,2$  ммоль/л против  $2,8 \pm 0,1$  ммоль/л и  $2,6 \pm 0,1$  ммоль/л соответственно ( $p < 0.05$ ).

Таблица 30 - Показатели липидного обмена у пациенток, исследуемых групп в 1м триместре

Признак	Основная группа M±m (ДИ)	Группа сравнения M±m (ДИ)	Контрольная группа M±m(ДИ)	p
Триглицериды, ммоль/л	$1,3 \pm 0,1$ (1-1,6)	$1,7 \pm 0,2$ (1,4-2,1)	$1,2 \pm 0,1$ (1-1,5)	NS
ЛПВП, ммоль/л	$1,7 \pm 0,1$ (1,6-1,9)	$1,7 \pm 0,3$ (1,6-1,8)	$1,7 \pm 0,03$ (1,6-1,8)	NS
ЛПНП, ммоль/л	$2,6 \pm 0,1$ (2,3-2,9)	$2,8 \pm 0,1$ (2,6-3,1)	$3,7 \pm 0,2$ (3,3-4,1)	$p_{1-2} > 0.05$ <b><math>p_{1-3} = 0.0001</math></b> <b><math>p_{2-3} = 0.001</math></b>
Холестерин, ммоль/л	$5,1 \pm 0,2$ (4,7-5,5)	$5,4 \pm 0,2$ (5-5,8)	$5,7 \pm 0,2$ (5,3-6,2)	NS

Обращает на себя внимание, тенденция к снижению содержания холестерина у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой. В первом триместре происходит переход с углеводного обмена веществ на липидный [15, 183]. У пациенток оптимального возраста этот переход произошел своевременно, а у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью наблюдалось некоторое «отставание» в перестройке метаболизма.

В третьем триместре наблюдалось увеличение всех показателей липидного обмена у пациенток всех групп (таблица 31). Наиболее выраженное увеличение

наблюдалось у пациенток основной группы: содержание триглицеридов, ЛПНП увеличились в 1,8 раз, холестерина в 1,3 раза.

Достоверных отличий показателей липидного обмена у пациенток исследуемых групп в третьем триместре выявлено не было.

Таблица 31 – Показатели липидного обмена у пациенток, исследуемых групп в 3м триместре

Признак	Основная группа M±m (ДИ)	Группа сравнения M±m (ДИ)	Контрольная группа M±m(ДИ)	p
Триглицериды, ммоль/л	2,4±0,1 (2,2-2,6)	2,5±0,1 (2,2-2,7)	2,2±0,1 (1,9-2,4)	NS
ЛПВП, ммоль/л	1,8±0,1 (1,7-1,9)	1,7±0,1 (1,5-1,8)	1,9±0,1 (1,7-2)	NS
ЛПНП, ммоль/л	4,7±0,1 (4,4-5)	4,4±0,2 (4-4,7)	4,2±0,1 (4-4,5)	NS
Холестерин, ммоль/л	6,9±0,2 (6,5-7,4)	6,5±0,2 (6,1-6,9)	6,6±0,2 (6,2-7)	NS

В начале беременности пациентки во всех группах были компенсированы по всем видам обменов веществ.

К концу беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста наблюдалось напряжение компенсаторных механизмов в виде перехода на анаэробный обмен веществ: достоверное снижение содержания антиоксидантов крови (супероксиддисмутазы, общего антиоксидантного статуса, церулоплазмينا, глутатионредуктазы), повышение ЛДГ, накопление недоокисленных продуктов обмена веществ. Наиболее выражены эти изменения были у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью. Приведенные выше особенности метаболизма лежат в основе патогенеза осложненного течения беременности.

#### 4.2.4. Динамика основных показателей общего анализа крови

Показатели общего анализа крови в первом триместре у пациенток исследуемых групп представлены в таблице 32. Достоверных различий у пациенток исследуемых групп выявлено не было. Все показатели были в пределах референсных значений для данного срока.

Таблица 32 - Основные показатели общего анализа крови у пациенток исследуемых групп в 1м триместре

Признак	Основная группа M±m (ДИ)	Группа сравнения M±m (ДИ)	Контрольная группа M±m(ДИ)	p
Гемоглобин (г/л)	121,7±4,4 (112,7-130,7)	124,8±2 (120,7-128,8)	126,5±1,3 (123,8-129,2)	NS
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)	4,1±0,1 (3,8-4,4)	4,2±0,1 (4-4,4)	4,1±0,1 (4-4,2)	NS
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	231,3±10,5 (209,8-252,9)	259,9±9,8 (239,9-280)	256,6±10,1 (235,8-277,4)	NS
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	8,1±0,3 (7,6-8,7)	8,4±0,4 (7,7-9,2)	7,5±0,3 (6,8-8,1)	NS
Нейтрофилы (%)	72,3±0,8 (70,6-74,1)	71,6±1,1 (69,5-73,80)	71,2±1 (69,2-73,1)	NS
Лимфоциты (%)	20,4±0,8 (18,8-22)	20,9±1 (18,9-22,8)	20,1±0,9 (18,3-22)	NS
Моноциты (%)	5,9±0,5 (4,7-7)	5,8±0,2 (5,4-6,3)	6,5±0,2 (6-6,9)	NS
Эозинофилы (%)	1,6±0,2 (1,1-2)	1,3±0,1 (1,2-1,5)	1,7±0,1 (1,4-2)	NS
Базофилы (%)	0,5±0,1 (0,4-0,7)	0,4±0,1 (0,3-0,5)	0,5±0,1 (0,4-0,6)	NS

В третьем триместре у пациенток всех групп наблюдалось снижение гемоглобина, числа эритроцитов, но без достоверной разницы между группами (таблица 33) ( $p > 0.05$ ). При этом у возрастных пациенток со спонтанно наступившей беременностью содержание гемоглобина было ниже нормы для данного срока гестации –  $106,4 \pm 2$  г/л., как и число эритроцитов –  $3,6 \pm 0,1 \times 10^{12}$ /л.

Наблюдалось увеличение числа лейкоцитов у пациенток всех групп, без статистической значимости ( $p > 0.05$ ). Наблюдалось статистически значимое увеличение числа базофилов в группе пациенток оптимального репродуктивного возраста  $0,7 \pm 0,2\%$  по сравнению с группой пациенток старшего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью –  $0,2 \pm 0,03\%$  ( $p < 0.05$ ).

Таблица 33 - Основные показатели общего анализа крови у пациенток исследуемых групп в 3м триместре

Признак	Основная группа M±m (ДИ)	Группа сравнения M±m (ДИ)	Контрольная группа M±m(ДИ)	p
Гемоглобин (г/л)	111,4±2 (107,3-115,5)	106,4±2 (102,3-110,6)	110,1±1,6 (106,7-113,5)	NS
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	3,7±0,1 (3,5-3,8)	3,6±0,1 (3,4-3,8)	3,8±0,1 (3,7-3,9)	NS
Тромбоциты ( $10^9/л$ )	262,4±12,5 (236,8-288)	245,9±11,4 (222,5-269,2)	253,8±9,9 (233,4-274,1)	NS
Лейкоциты ( $10^9/л$ )	11,1±2,3 (6,4-15,8)	9,1±0,4 (8,4-9,9)	10±0,3 (9,3-10,7)	NS
Нейтрофилы (%)	71,3±2,4 (66,5-76,1)	74,1±0,6 (73,4-76)	73,5±0,8 (71,9-75,1)	NS
Лимфоциты (%)	19±0,7 (17,5-20,5)	18,1±0,5 (17-19,2)	18,3±0,8 (16,8-19,8)	NS
Моноциты (%)	5,9±0,3 (5,3-6,6)	6±0,2 (5,6-6,3)	6,1±0,2 (5,6-6,5)	NS
Эозинофилы (%)	1,1±0,2 (0,7-1,5)	1,1±0,1 (0,8-1,3)	1,4±0,1 (1,2-1,7)	NS
Базофилы (%)	0,4±0,05 (0,3-0,5)	0,2±0,03 (0,1-0,2)	0,7±0,2 (0,4-1,1)	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ <b><math>p_{2-3} = 0.002</math></b>

Таким образом, в первом триместре у пациенток во всех группах показатели общего анализа крови были в пределах нормы для гестационного срока, тогда как к концу беременности наблюдалось снижение уровня гемоглобина, числа эритроцитов, что является закономерным.

Материалы главы представлены в статьях:

1. Третьякова Т.Б. Полиморфизм генов SOD2, GSTP1 и активность антиоксидантной защиты у беременных женщин старшего репродуктивного возраста в I триместре / Т.Б. Третьякова, Г.Б. Мальгина, Е.Е. Смирнова, Л.А. Пестряева, И.В. Данькова // Лечение и профилактика. – 2021. - №1.- С. - 33-38.

2. Пестряева Л. А. Антиоксидантный статус крови у женщин старшего репродуктивного возраста при индуцированной беременности / Л.А. Пестряева, Г.Б. Мальгина, Е.Е. Смирнова, Т.Б. Третьякова, И.В. Данькова, С.В. Борисова // Проблемы репродукции. – 2020. - №1. – С. - 13-17.

## **Глава 5. Обоснование алгоритма ведения пациенток позднего репродуктивного возраста**

### **5.1. Правило прогноза вероятности наступления самостоятельной беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста**

В позднем репродуктивном возрасте клиницисту важно правильно принять решение о возможности пациентки самостоятельно вступить в беременность либо о необходимости применения ВРТ.

На основании оценки акушерско-гинекологического анамнеза пациенток позднего репродуктивного возраста, планирующих беременность с использованием дискриминантного анализа методом распознавания образов, было сформулировано правило прогноза наступления самостоятельной беременности. На данное правило получена приоритетная справка № 2021128020 от 24.09.2021г. «Способ прогноза вероятности наступления самостоятельной беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста».

Предложен способ прогноза вероятности наступления самостоятельной беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста, основанный на тщательном изучении акушерско-гинекологического анамнеза, выявлении наличия гипотиреоза и исследовании наличия мутаций в гене SOD2 C47T (rs4880). С учетом предложенных признаков вычисляют прогностический индекс E по формуле:

$$E = -2,31 \times x_1 - 5,985 \times x_2 + 10,456 \times x_3 + 1,94 \times x_4 + \text{const}$$

где:

$x_1$  – генотип SOD2 C47T CC (индикаторная переменная {0,1});

$x_2$  - генотип SOD2 C47T \_T (индикаторная переменная {0,1});

$x_3$  – отягощённый акушерско-гинекологический анамнез (индикаторная переменная {0,1});

$x_4$  - наличие гипотиреоза (индикаторная переменная {0,1});

$\text{const} = -4,505$

Если  $E < 0$ , прогнозируют высокую вероятность самостоятельного наступления беременности. Если  $E \geq 0$ , прогнозируют низкую вероятность наступления самостоятельной беременности.

С целью подтверждения диагностической чувствительности и специфичности был проведен ROC- анализ. Площадь под кривой (показатель AUC) составила 0,946 (ДИ: 0,903-0,995,  $p=0.023$ ), чувствительность метода составила 95%, специфичность – 73% (рисунок 5).

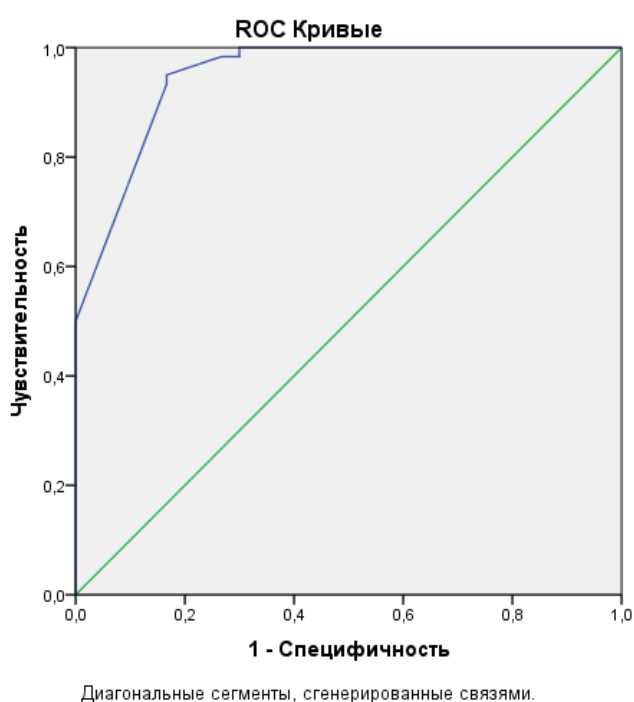


Рисунок 5 – Анализ ROC-кривой вероятности наступления самостоятельной беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста

Проверку устойчивости и работоспособности математической модели осуществляли методом скользящего экзамена на 20 пациентках.

Клинические примеры реализации способа прогноза вероятности наступления самостоятельной беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста:



Пример №1. Пациентка Ч. 36 лет, без отягощенного акушерского-гинекологического анамнеза, планирует первую беременность. Имеется субклинический гипотиреоз, медикаментозная компенсация. После проведения генетического консультирования и исследования методом ПЦР в режиме реального времени у пациентки выявлено: наличие генотипа ТТ по полиморфизму С47Т гена SOD2.

$$E = -2,31 \times 0 - 5,985 \times 1 + 10,456 \times 0 + 1,94 \times 1 - 4,505 = -8,55$$

$E < 0$ , т.е. у пациентки высокая вероятность спонтанного наступления беременности. В течение 2 месяцев у пациентки наступила самостоятельная беременность.

Пример №2. Пациентка Д. 39 лет. В анамнезе у пациентки прерывание беременности по желанию 10 лет назад, эпизод вторичного бесплодия в течение 3х лет. Гипотиреоза нет. По результатам генетического консультирования и исследования методом ПЦР в режиме реального времени у пациентки выявлено: наличие генотипа СС по полиморфизму С47Т гена SOD2.

$$E = -2,31 \times 1 - 5,985 \times 0 + 10,456 \times 1 + 1,94 \times 0 - 4,505 = 3,641$$

$E > 0$ , т.е. у пациентки низкая вероятность самостоятельного наступления беременности. Пациентке было рекомендовано посещение клиники ВРТ.

Пример №3. Пациентка С. 40 лет. Акушерско-гинекологический анамнез не отягощен. Пациентка 3 месяца назад вышла замуж, планирует беременность. Гипотиреоза нет. По результатам генетического консультирования и исследования методом ПЦР у пациентки было выявлено наличие генотипа СТ по полиморфизму С47Т гена SOD2.

$$E = -2,31 \times 0 - 5,985 \times 1 + 10,456 \times 0 + 1,94 \times 0 - 4,505 = -10,49$$

$E < 0$ , значит, у пациентки высокая вероятность спонтанного наступления беременности. В течение 4 месяцев у пациентки наступила самостоятельная беременность.

Предложенный способ реализации способа прогноза вероятности наступления самостоятельной беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста позволяет на данных анамнеза и генетического исследования прогнозировать возможность самостоятельного наступления беременности и оптимизировать процесс направления пациенток позднего репродуктивного возраста на ВРТ.

## **5.2. Способ прогнозирования риска развития гестационного сахарного диабета у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста после применения вспомогательных репродуктивных технологий**

Заболеваемость гестационным диабетом в общей акушерской популяции составляет 3%, а у женщин старше 40 лет увеличивается до 12% и до 20% у женщин старше 50 лет [186]. Поэтому нами был рассчитан прогноз развития гестационного сахарного диабета у данной когорты пациенток.

На основании подробной оценки акушерско-гинекологического анамнеза, лабораторных тестов, выполненных в I триместре беременности у пациенток с одноплодной беременностью наступившей после применения ВРТ проспективной группы с использованием дискриминантного анализа методом распознавания образов, было сформулировано правило прогноза развития ГСД. На данное правило получен патент на изобретение № 2760824 от 30.11.2021г.

Предложенный способ прогнозирования риска развития ГСД при одноплодной беременности, наступившей с применением ВРТ у первородящих позднего репродуктивного возраста, основан на изучении анамнестических данных и лабораторных исследования, выполненных в первом триместре. Из анамнестических данных в правило были включены наличие неудачных попыток

вспомогательных репродуктивных технологий и неразвивающиеся беременности. Из лабораторных показателей в правило были включены: концентрация холестерина, количество эозинофилов, концентрация веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови с длиной волны  $\lambda 254$  нм, концентрация веществ низкой и средней молекулярной массы на эритроцитах с длиной волны  $\lambda 254$  нм, концентрация веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови с длиной волны  $\lambda 280$  нм. С учетом этих информативных признаков вычисляют прогностический индекс D по формуле:

$$D = -1,992 \times x_1 - 3,1 \times x_2 + 0,6 \times x_3 - 1,26 \times x_4 + 4,69 \times x_5 + 10,91 \times x_6 + 16,59 \times x_7 + \text{const}$$

где:

$x_1$  – неудачные попытки применения вспомогательных репродуктивных технологий у пациентки в анамнезе: если были, то  $x_1 = 1$ , если нет, то  $x_1 = 0$ ;

$x_2$  - наличие в анамнезе у пациенток неразвивающихся беременностей: если в анамнезе была неразвивающаяся беременность, то  $x_2 = 1$ , если нет, то  $x_2 = 0$ ;

$x_3$  – концентрация холестерина биохимическом анализе крови в сроке беременности 12-14 недель, ммоль/л;

$x_4$  – количество эозинофилов в общем анализе крови в сроке беременности 12-14 недель, %;

$x_5$  - концентрация веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови с длиной волны  $\lambda 254$  нм, Ед. оптической плотности;

$x_6$  - концентрация веществ низкой и средней молекулярной массы на эритроцитах с длиной волны  $\lambda 254$  нм, Ед. оптической плотности;

$x_7$  - концентрация веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови с длиной волны  $\lambda 280$  нм, Ед. оптической плотности;

const = -10,5

и если значение полученного индекса D больше нуля, то прогнозируют высокий риск развития гестационного сахарного диабета, а если значение D меньше нуля, то делают заключение об отсутствии данного риска у беременной.

С целью подтверждения диагностической чувствительности и специфичности был проведен ROC- анализ. Площадь под кривой (показатель AUC) составила 0,809 (ДИ: 0,707-0,910,  $p=0.052$ ), чувствительность метода составила 80%, специфичность – 70% (рисунок 6).

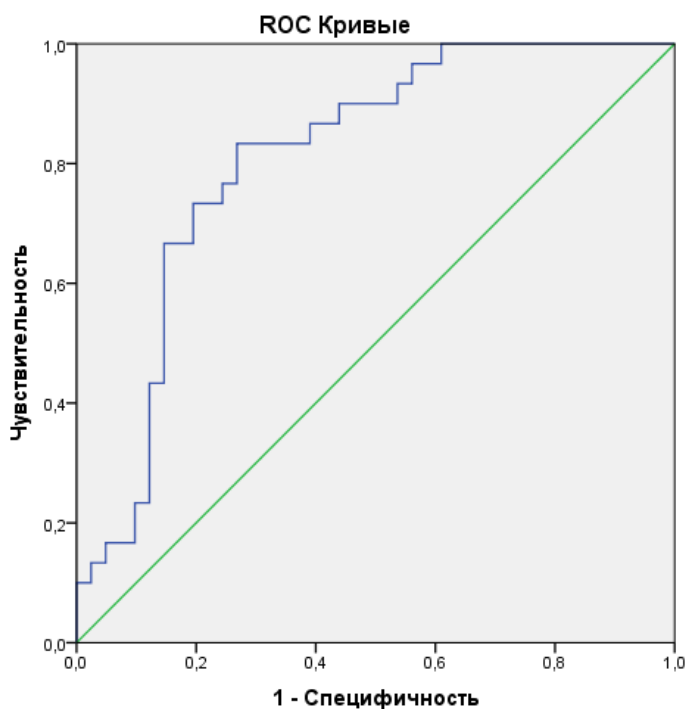


Рисунок 6 – Анализ ROC- кривой риска развития гестационного сахарного диабета у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью.

Проверку устойчивости и работоспособности математической модели осуществляли методом скользящего экзамена на 30 пациентках.

Клинические примеры реализации способа прогнозирования риска развития ГСД у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста после применения вспомогательных репродуктивных технологий:

Пример 1. Пациентка Е. 42 года, первобеременная, первородящая, данная беременность наступила в результате ВРТ ЭКО+ИКСИ после эпизода первичного бесплодия. Проведено биохимическое обследование сыворотки крови в 12 недель. Получены следующие результаты: холестерин – 5,28 ммоль/л; эозинофилы – 1%; вещества средней и низкой молекулярной массы с длиной волны  $\lambda 254$  нм в плазме - 0,058 Ед опт плотности; вещества средней и низкой молекулярной массы с длиной волны  $\lambda 254$  нм на эритроцитах - 0,59 Ед опт плотности; вещества средней и низкой молекулярной массы с длиной волны  $\lambda 280$  нм в плазме – 0,22 Ед опт плотности мкмоль/л.

$$D = -1,992 * 0 - 3,1 * 0 + 0,6 * 5,28 - 1,26 * 1 + 4,69 * 0,058 + 10,91 * 0,59 + 16,59 * 0,22 - 10,5$$

$$D > 0$$

Следовательно, у данной пациентки высокий риск развития гестационного сахарного диабета при данной беременности. В сроке 26-27 недель при проведении глюкозотолерантного теста был выставлен диагноз гестационный сахарный диабет на диетотерапии. Пациентка была родоразрешена способом операции кесарева сечения в сроке гестации 38-39 недель в плановом порядке. Родилась живая доношенная девочка массой 3090гр., длиной 50см., 7/8 баллов по шкале Апгар.

Пример 2. Пациентка Н, 36 лет, повторнобеременная, первородящая. В анамнезе у пациентки попытка ЭКО без эффекта. Проведено биохимическое обследование сыворотки крови в 12 недель. Получены следующие результаты: холестерин – 3,3 ммоль/л; эозинофилы – 0,9%; вещества средней и низкой молекулярной массы с длиной волны  $\lambda 254$  нм в плазме - 0,063 Ед опт плотности; вещества средней и низкой молекулярной массы с длиной волны  $\lambda 254$  нм на эритроцитах - 0,56 Ед опт плотности; вещества средней и низкой молекулярной массы с длиной волны  $\lambda 280$  нм в плазме – 0,182 Ед опт плотности мкмоль/л.

$$D = -1,992 * 1 - 3,1 * 0 + 0,6 * 3,3 - 1,26 * 0,9 + 4,69 * 0,063 + 10,91 * 0,56 + 16,59 * 0,182 - 10,5$$

**D<0**

Данный результат свидетельствует об отсутствии риска развития гестационного сахарного диабета. На протяжении всей беременности, уровень гликемии был в пределах допустимых значений. В сроке гестации 39-40 недель пациентка была в плановом порядке родоразрешена способом операции кесарева сечения живой доношенной девочкой массой 3740гр., длиной 53см., 7/8 баллов по шкале Апгар.

Пример 3. Пациентка С, 35 лет, повторнобеременная, первородящая. В анамнезе у пациентки попытка ЭКО без эффекта. Проведено биохимическое обследование сыворотки крови в 12 недель. Получены следующие результаты: холестерин – 5,6 ммоль/л; эозинофилы – 0,3%; вещества средней и низкой молекулярной массы с длиной волны  $\lambda 254$  нм в плазме - 0,071 Ед опт плотности; вещества средней и низкой молекулярной массы с длиной волны  $\lambda 254$  нм на эритроцитах - 0,155 Ед опт плотности; вещества средней и низкой молекулярной массы с длиной волны  $\lambda 280$  нм в плазме – 0,526 Ед опт плотности мкмоль/л.

$$D=-1,992*1-3,1*0+0,6*5,6-0,26*0,3+4,69*0,071+10,91*0,155+16,59*0,526-10,5$$

**D>0**

В данном случае у пациентки был выявлен высокий риск развития гестационного сахарного диабета при данной беременности. В сроке беременности 30 недель был зафиксирован уровень глюкозы натощак 5,4 ммоль/л, выставлен диагноз гестационный сахарный диабет. Пациентка была родоразрешена в плановом порядке способом операции кесарева сечения живой доношенной девочкой массой 3900гр., длиной 53см., 7/8 баллов по шкале Апгар в сроке гестации 40 недель.

Таким образом, предложенный способ прогнозирования риска развития гестационного сахарного диабета у первородящих пациенток позднего

репродуктивного возраста после применения вспомогательных репродуктивных технологий, позволяет врачу своевременно выявить беременных группы риска по формированию гестационного сахарного диабета, проводить более тщательное наблюдение и своевременную коррекцию этого осложнения беременности для снижения частоты фетопатий плода.

### **5.3. Описание алгоритма ведения пациенток позднего репродуктивного возраста**

Четкого алгоритма ведения пациенток позднего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности нет. Разработка подробного алгоритма ведения первородящих пациенток позднего возраста остается актуальной.

На основании проведенного исследования и данных литературы, нами разработан алгоритм ведения пациенток позднего репродуктивного возраста (рисунок 7).

Алгоритм представлен тремя этапами. На первом этапе – прегравидарном, в условиях консультативного приема, необходим подробный сбор гинекологического, соматического анамнеза, консультация эндокринолога. На основании предложенного прогноза вероятности наступления самостоятельной беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста рассчитывается индекс E. Для этого на первичном приеме проводится сбор акушерско-гинекологического анамнеза, уточнение характера соматической патологии. Пациентка направляется на молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена SOD2 C47T (rs4880).

Если индекс E менее нуля, то прогнозируют высокую вероятность наступления самостоятельной беременности. Если индекс E равен или больше

нуля, это расценивается, как низкая вероятность наступления самостоятельной беременности, а значит, женщину необходимо направить в клинику ВРТ.

После наступления беременности, пациентки делятся на 2 группы: первородящие пациентки позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью и с индуцированной беременностью.

Второй этап: наблюдение за течением беременности. При постановке на учет по беременности первородящие позднего репродуктивного возраста должны быть отнесены к группе высокого риска, вне зависимости от способа наступления беременности.

Обязательно должны быть даны рекомендации по соблюдению режима труда и отдыха, сбалансированному питанию, умеренной физической активности.

В первом триместре по мимо общеклинических обследований, предусмотренными Приказом Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**], дополнительно включить в исследование содержание холестерина в биохимическом анализе крови, концентрацию веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови с длиной волны  $\lambda 254\text{nm}$ , концентрацию веществ низкой и средней молекулярной массы на эритроцитах с длиной волны  $\lambda 254\text{ nm}$ , концентрацию веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови с длиной волны  $\lambda 280\text{nm}$ , с последующей оценкой риска развития гестационного сахарного диабета у пациенток с индуцированной беременностью, который рассчитывается при помощи индекса D. Если индекс D больше нуля, то прогнозируют высокий риск развития гестационного сахарного диабета, а если значение D меньше нуля, то делают заключение об отсутствии данного риска у беременной. **Если прогнозируется высокий риск развития ГСД, необходимо рекомендовать женщине консультацию эндокринолога.**



Учитывая высокий риск осложнения беременности угрозой прерывания и преждевременных родов по данным нашего и других исследований [85, 181], считаем необходимым рассмотрение вопроса о назначении гормональной поддержки индивидуально для каждой пациентки.

Третий этап: родоразрешение. Родоразрешение пациенток позднего репродуктивного возраста должно осуществляться в учреждениях 3го уровня.

Срок и способ родоразрешения должен определяться индивидуально, учитывая характер соматической патологии, осложнений беременности.

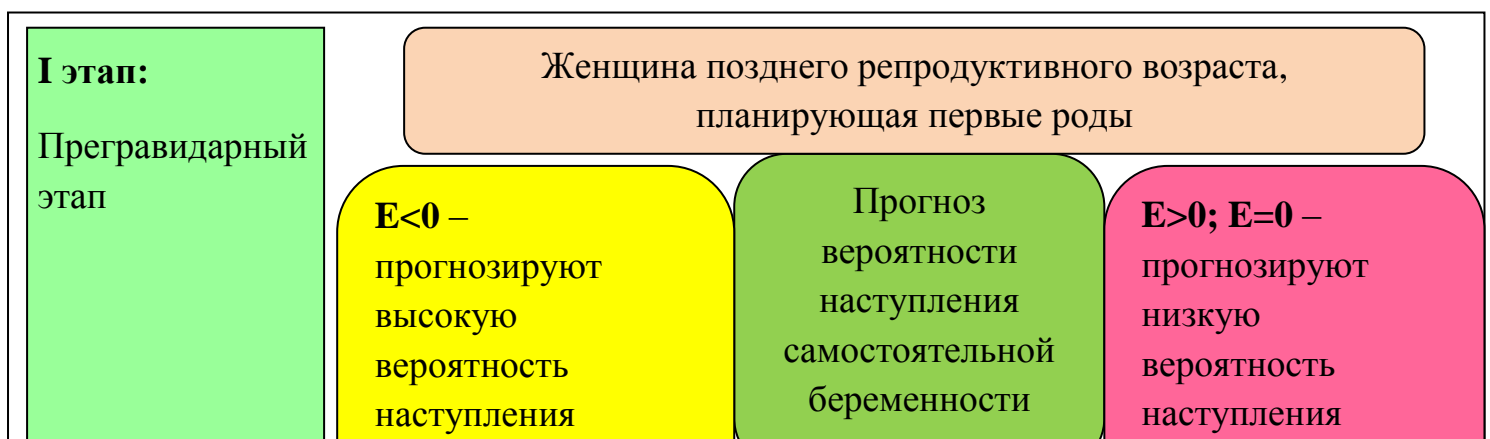




Рисунок 7 – Алгоритм ведения пациенток позднего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности

### Заключение

Проблема своевременной реализации репродуктивной функции женщиной изучается достаточно давно. Еще в 1991 году van Noord-Zaadstra было проведено исследование, в котором было установлено, что вероятность рождения здорового

ребенка у 35-летней женщины примерно в 1,2 раза ниже, чем у 25 летней женщины. В 31 год вероятность зачатия стремительно падает [178].

По данным García D. с соавторами (2018) наиболее фертильным возрастом у женщин является 20-24 года – 89,4%, в возрасте 25-29 лет фертильность составила 83%, заметное снижение фертильности наблюдалось в возрасте 35-39 лет – 60% [106]. В связи с чем, женщины старше 35 лет для реализации репродуктивной функции вынуждены прибегать к ВРТ.

Возраст является независимым фактором риска развития многих осложнений беременности. В ретроспективном исследовании Khalil A. (2013) , было установлено, что поздний репродуктивный возраст матери является фактором риска выкидыша, преэклампсии, задержки роста плода, гестационному сахарному диабету, в связи, с чем увеличивается частота кесарева сечения, при этом возраст матери не повлиял на мертворождения, гестационную гипертензию, преждевременные роды [122].

В исследовании Claramonte Nieto M. (2019) было показано, что поздний репродуктивный возраст матери являлся риском таких осложнений беременности как ГСД, предлежание плаценты, что увеличивало частоту абдоминальных родоразрешений, но на частоту развития преэклампсии поздний возраст не влиял [83].

Точно так же ретроспективный когортный анализ почти 37 миллионов родов в период с 2006 по 2015 год показал, что у женщин в возрасте от 45 до 54 лет риск тяжелой материнской заболеваемости почти в 3,5 раза выше (по сравнению с женщинами в возрасте от 25 до 29 лет) и у них самый высокий уровень кесарева сечения, преэклампсии, послеродового кровотечения, гестационного диабета, тромбоза и гистерэктомия [166].

Пациентки с преодоленным бесплодием при помощи применения ВРТ подвергаются повышенному риску осложнений беременности. Поэтому,

первородящие пациентки позднего репродуктивного возраста, особенно с индуцированной беременностью, должны быть отнесены в группе высокого риска. Это требует более пристального наблюдения врача женской консультации.

У пациенток позднего репродуктивного возраста после применения ВРТ по данным отечественных и зарубежных авторов увеличивается частота развития осложнений беременности.

Поздний репродуктивный возраст является одним из факторов риска потери беременности на ранних сроках, поэтому этим женщинам следует, как можно раньше проводить ВРТ[188].

По данным Kouhkan A. с соавторами (2018) у пациенток старше 35 лет после применения ВРТ значительно увеличивается частота развития ГСД, по сравнению с женщинами до 35 лет ( $p < 0.001$ ) [125].

В исследовании женщин с бесплодием, преодоленным ВРТ Luke B. с соавторами (2017) было установлено, что значительно увеличиваются риски маточных кровотечений, плацентарной недостаточности, рождения детей с низкой и очень низкой массой тела, сверххранних и преждевременных родов, в связи с чем, увеличивалась число первого абдоминального родоразрешения и длительность госпитализации [138]. По данным нашего исследования у женщин позднего репродуктивного возраста не было выявлено увеличения риска маточных кровотечений.

В связи с этим данная когорта пациенток заслуживает особого внимания в ведении беременности, профилактике и своевременной диагностике осложнений.

Целью нашей работы стало разработать и внедрить алгоритм ведения пациенток позднего репродуктивного возраста, начиная с предгравидарного этапа, учитывая особенности клинико-метаболической адаптации.

Для выполнения поставленной цели был проведен анализ результатов клинического и лабораторного обследования 303 первородящих женщин, наблюдавшихся и родоразрешенных в ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ с 2016 по 2019гг. У 213 из них беременность наступила в результате применения ВРТ, у 90 женщин беременность наступила самостоятельно. Исследование проходила в два этапа: ретроспективный и проспективный. Пациентки были разделены на 3 группы: первая (основная) - первородящие пациентки позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью, вторая (сравнения) – первородящие пациентки позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью и третья (контрольная) – первородящие пациентки оптимального репродуктивного возраста, которая была разделена две подгруппы: I – с индуцированной беременностью и II- со спонтанно наступившей беременностью.

Разрешение поставленных в работе задач осуществлялось с помощью современных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, представленных во второй главе диссертации.

При изучении социально-демографического статуса у пациенток исследуемых групп, установлено, что во всех группах пациенток преобладали городские жительницы, трудоустроенные с высшим или средним образованием, состоящие в зарегистрированном браке. При этом достоверно чаще в браке состояли пациентки позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью. Пациентки позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью достоверно чаще были повторнобеременными, чем пациентки оптимального репродуктивного возраста.

При изучении соматического анамнеза в группах пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной и спонтанной беременностью достоверных отличий в частоте встречаемости заболеваний органов пищеварения, варикозного расширения вен нижних конечностей, заболеваний мочевыделительной системы ожирению и хронической артериальной гипертензии

выявлено не было. Однако, у пациенток позднего репродуктивного возраста с ВРТ достоверно чаще, чем у пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью встречались заболевания щитовидной железы, а именно гипотиреоз. Гипотиреоз является одной из причин привычного невынашивания беременности [35, 59, 65, 124].

Статистически значимые различия по характеру соматической патологии были выявлены между группами пациенток позднего репродуктивного возраста независимо от способа наступления беременности и пациентками оптимального репродуктивного возраста. Достоверно чаще у пациенток позднего репродуктивного возраста соматический анамнез был отягощен варикозной болезнью вен нижних конечностей (24,1 и 20% против 7,4% в группе контроля), хронической артериальной гипертензией (24,1% и 25% против 5,9%), заболеваниями ЖКТ (32,4% против 22,2%), нарушением жирового обмена (17,6% и 18,3% против 5,9%). В исследованиях отечественных и зарубежных авторов у пациенток позднего репродуктивного преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы, преимущественно артериальная гипертензия (44-56%), ожирение (44% - 64%), болезни желудочно-кишечного тракта (32-35%) по сравнению беременными оптимального репродуктивного возраста [28, 55, 120].

Пациентки позднего репродуктивного возраста вне зависимости от способа наступления беременности достоверно чаще были повторнобеременными, по сравнению с женщинами оптимального репродуктивного возраста. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез встречался в 100% у первородящих пациенток с индуцированной беременностью, независимо от возраста. Бесплодие у данных групп пациенток так же встречалось в 100% случаев, что являлось показанием для проведения ВРТ. При этом у пациенток с индуцированной беременностью достоверно чаще, чем у пациенток со спонтанно наступившей беременностью встречались неудачные попытки применения ВРТ в анамнезе.

У первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста, независимо от способа наступления беременности, был накоплен «груз» акушерских проблем: достоверно чаще, чем у пациенток оптимального репродуктивного возраста в анамнезе были медицинские аборт, самопроизвольные выкидыши. Помимо этого, у возрастных первородящих достоверно чаще встречались миомы матки, потребовавшие проведения миомэктомий, чем у первородящих оптимального репродуктивного возраста. Поэтому, у возрастных пациенток независимо от способа наступления беременности, достоверно чаще встречался маточный генез бесплодия, по сравнению с пациентками оптимального репродуктивного возраста после ВРТ.

Вторичное бесплодие у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью встречалось достоверно чаще, чем у беременных со спонтанно наступившей беременностью, независимо от возраста.

У беременных позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью достоверно чаще причиной бесплодия был трубный фактор, чем у пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью. Это связано с тем, что частота встречаемости эктопических беременностей в анамнезе у пациенток с применением ВРТ было достоверно выше, чем в группе пациенток со спонтанно наступившей беременностью.

У первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью достоверно чаще, чем у пациенток с индуцированной беременностью, независимо от возраста, встречалось бесплодие, связанное с отсутствием овуляции.

Учитывая наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток позднего репродуктивного возраста, для своевременном решении вопроса о необходимости применения ВРТ, нами было сформулировано правило

прогноза вероятности наступления самостоятельной беременности, с использованием дискриминантного анализа методом распознавания образов. На данное правило получена приоритетная справка № 2021128020 от 24.09.2021г. «Способ прогноза вероятности наступления самостоятельной беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста».

Предложен способ прогноза вероятности наступления самостоятельной беременности у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста, основанный на тщательном изучении акушерско-гинекологического анамнеза, выявлении наличия гипотиреоза и исследовании наличия мутаций в гене SOD2 C47T (rs4880). С учетом предложенных признаков вычисляют прогностический индекс  $E$  по формуле. Если  $E < 0$ , прогнозируют высокую вероятность самостоятельного наступления беременности. Если  $E \geq 0$ , прогнозируют низкую вероятность наступления самостоятельной беременности. Способ был проверен методом скользящего экзамена. Чувствительность метода составила 95%, специфичность – 73% , эффективность 80,7%.

В нашем исследовании течение беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью в 52,8% случаев осложнилось формированием угрозы прерывания беременности, в 43,3% у пациенток позднего возраста со спонтанно наступившей беременностью, что достоверно чаще, чем у пациенток оптимального репродуктивного возраста. Отношение шансов составило 4,09 CI 2.42-6.91. Истмико-цервикальная недостаточность, чаще встречалось у пациенток с индуцированной беременностью, независимо от возраста, чем у пациенток со спонтанно наступившей беременностью (OR=12.59, CI= 1,64-96,6; OR=11.39, CI = 1.47-87.97 соответственно).

Гестационный сахарный диабет в 44,4% развился у пациенток позднего репродуктивного возраста после ВРТ, в 55% случаев у пациенток со спонтанно наступившей беременностью, что достоверно чаще, чем у пациенток



оптимального репродуктивного возраста как с индуцированной беременностью – 27,6%, так и со спонтанно наступившей – 23,3% (OR=2,56; CI = 1,57-4,16).

Ретроспективное исследование, проведенное Fitzpatrick KE и соавторами (2017), описывает увеличение частоты ГСД на 1,62 (95% ДИ 1,43–1,83, P <0,001) и 2,1 (95% ДИ 1,74–2,55, P <0,001) в возрасте от 35-39 лет и 40 лет и старше, соответственно, по сравнению с женщинами в возрасте до 35 лет [101].

У пациенток позднего репродуктивного возраста независимо от способа наступления беременности хроническая фетоплацентарная недостаточность встречалась достоверно чаще, чем у пациенток оптимального репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью (OR=3.43, 95%, CI = 1,22-9,66; OR=4,48, 95%, CI = 1,55-12,99 соответственно).

Преждевременные роды отмечены у 13,9% первородящих позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью, что достоверно чаще, чем у первородящих оптимального репродуктивного возраста и индуцированной беременностью (6,7%) (OR=2,25, 95%, CI=0,88-5,78), а также, достоверно чаще, чем у пациенток позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью (5%) (OR=3,06, 95%, CI=0,85-11,05).

Необходимо тщательное наблюдение женщиной за шевелениями плода в сроке доношенной беременности [102]. Рекомендуем проводить дополнительное УЗИ всем беременным старше 35 лет в сроке 38-39 недель с оценкой роста плода и количества околоплодных вод [104]. Два раза в неделю оценивать нестрессовый тест и биофизический профиль.

В исследовании, проведенном в Дании (2018), отмечено, что у женщин в возрасте 35 лет и старше наблюдался более высокий риск преждевременных родов до 34 недель, чем у женщин оптимального репродуктивного возраста [103].

Основным способом родоразрешения у пациенток позднего репродуктивного возраста были кесарево сечение: 82,4% у пациенток с

индуцированной беременностью и 55% у пациенток со спонтанно наступившей беременностью. У пациенток оптимального репродуктивного возраста с индуцированной беременностью также наблюдался высокий процент кесарева сечения – 54,3%. При этом у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью кесарево сечение было проведено достоверно чаще в плановом порядке, чем у пациенток других групп.

По данным Richards МК (2016) доля и риски первичного кесарева сечения увеличиваются с возрастом: от 25 до 34 лет -20,0%; от 35 до 39 лет - 25,9%, OR = 1,25 (95% ДИ = 1,20 до 1,29); от 40 до 44 года - 30,9%, OR = 1,45 (95% ДИ = 1,40–1,50); от 45 до 49 лет - 35,7%, OR = 1,59 (95% ДИ = 1,45–1,75); и  $\geq 50$  лет- 60,7%, OR = 2,44 (95% ДИ = 1,95 до 3,05);  $p < 0,001$  [157].

Осложненное течение беременности, способ родоразрешения увеличило время пребывания пациенток в акушерско-физиологическом отделении. Не смотря на то, что достоверных отличий по весоростовым показателям, оценке по шкале Апгар на 1 и 5ой минутах у новорожденных у пациенток исследуемых групп не было, новорожденные, рожденные от женщин позднего репродуктивного возраста, достоверно чаще требовали наблюдения в условиях ПИТ, чем новорожденные от женщин оптимального репродуктивного возраста. Дети, рожденные у женщин оптимального репродуктивного возраста достоверно чаще после родоразрешения, были совмещены с матерями, чем дети женщин позднего репродуктивного возраста вне зависимости от способа наступления беременности. Дети возрастных первородящих в большем количестве случаев потребовали последующей реабилитации в условиях ОПННД.

Большинство исследований не выявили низких показателей по шкале Апгар среди детей, рожденных от женщин позднего репродуктивного возраста. Йогев и др.(2017) сообщили о сходных показателях низкого балла по шкале Апгар (5 мин,  $< 7$ ) среди разных возрастных групп. В перекрестном исследовании, проведенном в Японии, авторы не обнаружили разницы в низких оценках по шкале Апгар (5

мин, <7) среди женщин 35-39 лет и 40 лет и старше (OR 1,02, (0,97–1,07), 1,06 (0,98–1,15) соответственно)[62]. Точно так же, Kahveci et al (2018) исследовали влияние пожилого возраста матери на перинатальные и неонатальные исходы первородящих одноплодных беременностей в Турции и не обнаружили значительных различий в показателях Апгар среди женщин оптимального и позднего репродуктивного возраста. Однако госпитализация в отделение интенсивной терапии новорожденных происходила чаще в группах позднего репродуктивного возраста [121].

Наши данные сопоставимы с данными других исследований. Например, в исследовании Asefa U. (2020) показано, что у женщин позднего репродуктивного возраста частота неблагоприятных исходов беременности значительно выше (64,6% против 37,9%) по сравнению с женщинами оптимального репродуктивного возраста. В исследовании показано, что поздний репродуктивный возраст беременной связан с развитием гестационной артериальной гипертензией (OR = 3,14, 95% ДИ: 1,931-5,089), кесаревым сечением (OR = 2,59, 95% ДИ: 1,775–3,790). Более того, беременность в позднем репродуктивном возрасте была фактором риска преждевременных родов (OR = 3,01, 95% ДИ: 1,441-6,297), низкой массы тела при рождении (OR = 3,08, 95% ДИ: 1,735-5,492), низкой оценке по шкале Апгар на пятой минуте (OR = 3,99, 95% CI: 2,099-7,618) [72].

По данным Pinheiro R.L. и др. (2019) женщины позднего репродуктивного возраста (35 лет и старше) чаще страдали избыточным весом, гестационным диабетом, гестационной гипертензией. Кроме того, у них были хуже перинатальные исходы, в связи с преждевременными родами, рождением детей с низкой массой тела, более высокие показатели госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии и более низкие баллы по шкале Апгар [152].

В исследовании Lean SC (2017) показано увеличение риска развития ГСД, неонатальной смертности и длительности пребывания в палате интенсивной терапии с возрастом матери и применением ВРТ [130].

Есть работы по изучению влияния полиморфизма генов II фазы детоксикации на развитие потерь беременности в I триместре [10, 32, 110, 171], поэтому нами было проведено исследование полиморфизмов генов SOD2 T47C (rs4880), GSTP1:2285T>C (rs 1138272), GSTP1: A313G (rs 1695).

Согласно концепции антагонистической плейотропии, одни и те же варианты генов, задействованные в различных биохимических процессах, на разных стадия онтогенеза могут быть как «полезны», так и «вредны» для нормальной жизнедеятельности. В концепции «аккумуляции мутаций» утверждается, что «вредные» аллели с поздним эффектом проявления могут накапливаться в популяции и, действуя в синергизме с факторами окружающей среды, увеличивать риск заболеваний и нарушать процессы жизнедеятельности организма в более позднем возрасте [49].

В настоящем исследовании показано, что у первобеременных женщин с индуцированной беременностью в возрасте после 35 лет чаще встречаются аллели SOD2: 16val и GSTP1:2285T, ответственные за снижение активности ферментов II фазы биотрансформации ксенобиотиков, оказывающих влияние на уровень окислительного стресса. У женщин же того же возраста с одноплодной самостоятельно наступившей беременностью в генотипах чаще регистрировались альтернативные аллели изученных генов: SOD2: ala16 и GSTP1:2285C, ассоциированные с нормальной активностью ферментов.

В исследовании Гаевой О.Э. с соавторами (2020) было выявлено увеличение доли патологических гомо- и гетерозиготных генотипов полиморфизма Ile105Val и Ala114Val гена GSTP1 у юных беременных, что привело к снижению активности антиоксидантной системы и формированию осложнений беременности [11].

Возможно, накопление «низкофункциональных» аллелей генов SOD2 и GSTP1 в позднем репродуктивном возрасте в совокупности с действием

неблагоприятных факторов окружающей среды приводит к снижению эффективности работы системы антиоксидантной защиты, накоплению токсических метаболитов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (малоновый диальдегид и пр.), обладающих выраженным мембранотоксическим действием, угнетению процессов тканевого дыхания, что определяет как нарушение фертильности, так и осложненное течение беременности у женщин позднего репродуктивного возраста [45].

У пациенток позднего репродуктивного возраста, особенно с индуцированной беременностью, наблюдалось выраженное напряжение компенсаторных механизмов, развитие окислительного стресса. К концу беременности у них наблюдалось статистически значимое снижение уровня антиоксидантов: супероксиддисмутазы, церулоплазмينا, общего антиоксидантного статуса, глутатионредуктазы по сравнению с беременными оптимального репродуктивного возраста. В нашем исследовании было отмечено накопление недоокисленных продуктов обмена веществ у пациенток позднего репродуктивного возраста после ВРТ: статистически значимо увеличилось содержание ВН и СММ с длиной волны  $\lambda 254$  нм в плазме и длиной волны  $\lambda 280$  нм на эритроцитах по сравнению с пациентками оптимального репродуктивного возраста, достоверное увеличение ЛДГ, что свидетельствует о переходе на анаэробный тип обмена веществ.

В обзоре Hu X.-Q.(2020) с соавторами описывается влияние снижения активности SOD2 при развитии преэклампсии, гипоксии плода [113]. В исследовании активности митохондрий плаценты Lu M. (2021) показано, что при снижении активности SOD2 формируются такие осложнения, как преэклампсия, плацентарная недостаточность [135]. В исследованиях показано влияние активности SOD2 на развитие гестационного сахарного диабета [100, 183]. Изменения в активности антиоксидантных ферментов и нарушения метаболизма приводят к осложненному течению беременности.

Учитывая высокую частоту развития гестационного сахарного диабета у первородящих позднего репродуктивного возраста, нами был разработан способ прогноза развития гестационного сахарного диабета у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью. На основании оценки акушерско-гинекологического анамнеза пациенток позднего и оптимального репродуктивного возраста с индуцированной беременностью на ретроспективном этапе при помощи дискриминантного анализа было сформулировано правило прогноза развития ГСД, на данное правило получено положительное решение о выдаче патента на изобретение № 2021106166/14 (013366) от 27.09.2021г «Способ прогнозирования риска развития гестационного сахарного диабета у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста после применения вспомогательных репродуктивных технологий».

Предложен способ прогнозирования риска развития ГСД при одноплодной беременности, наступившей с применением ВРТ у первородящих позднего репродуктивного возраста, основан на изучении анамнестических данных и лабораторных исследования, выполненных в первом триместре. Из анамнестических данных в правило были включены наличие неудачных попыток вспомогательных репродуктивных технологий и неразвивающиеся беременности. Из лабораторных показателей в правило были включены: концентрация холестерина, количество эозинофилов, концентрация веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови с длиной волны  $\lambda 254$  нм, концентрация веществ низкой и средней молекулярной массы на эритроцитах с длиной волны  $\lambda 254$  нм, концентрация веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови с длиной волны  $\lambda 280$  нм. С учетом этих информативных признаков вычисляют прогностический индекс D по формуле. Если значение полученного индекса D больше нуля, то прогнозируют высокий риск развития гестационного сахарного диабета, а если значение D меньше нуля, то делают заключение об отсутствии данного риска у беременной. Способ был проверен методом

скользящего экзамена. Чувствительность метода составила 80%, специфичность – 70%, эффективность – 83,3%.

В результате работы для применения в практическом здравоохранении был разработан алгоритм ведения пациенток позднего репродуктивного возраста. На первом – прегравидарном этапе пациенткам определяется вероятность наступления спонтанной беременности, либо рекомендуется воспользоваться применением ВРТ. На втором этапе: при постановке на учет пациентки делятся на 2 группы в зависимости от способа наступления беременности. Пациентки вне зависимости от способа наступления беременности должны быть отнесены к группе высокого риска. Пациенткам с индуцированной беременностью определяется риск развития ГСД. С учетом высокого риска угрозы прерывания беременности, пациенткам обеих групп назначается гормональная поддержка до 34 недель гестации. На 3 этапе – родоразрешения, мы рекомендуем проводить родоразрешение в учреждениях 3 уровня. Способ родоразрешения выбирается индивидуально. Данный алгоритм позволит своевременно решить вопрос применения ВРТ на прегравидарном этапе, более тщательное наблюдение за первородящими позднего репродуктивного возраста, профилактику осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов.

Перспективами дальнейшей разработки темы является продолжение поиска генетических предикторов развития осложнений беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста. Профилактика и своевременная диагностика осложнений беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста как со спонтанно наступившей, так и с индуцированной беременностью направлено на улучшение перинатальных исходов и уменьшение неблагоприятных исходов беременности.

## **Выводы**

1. Особенностями течения беременности и родов у первородящих позднего репродуктивного возраста являются угроза преждевременных родов, гестационный сахарный диабет вне зависимости от способа наступления



беременности. При этом у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью повышен риск развития истмико-цервикальной недостаточности и преждевременных родов по сравнению с пациентками аналогичного возраста со спонтанной беременностью.

2. У первородящих женщин позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью статистически значимо чаще встречаются аллели SOD2: 201C и GSTP1:2285T, ответственные за снижение активности ферментов супероксиддисмутаза-2 и II фазы биотрансформации ксенобиотиков, оказывающих влияние на уровень окислительного стресса. У первородящих женщин позднего репродуктивного возраста со спонтанно наступившей беременностью в генотипах статистически значимо чаще регистрируются альтернативные аллели изученных генов: SOD2: 201T и GSTP1:2285C, ассоциированные с нормальной активностью ферментов.
3. У пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью статистически значимо снижена активность белковых антиоксидантов (супероксиддисмутаза, глутатионредуктаза, общего антиоксидантного статуса), статистически значимо повышено накопление недоокисленных продуктов обмена веществ (ВНиСММ с длиной волны 280 нм и 245 нм на эритроцитах и в плазме), что связано с активацией процессов анаэробного гликолиза (повышение уровня ЛДГ), особенно выраженном в III триместре гестации.
4. Разработанный на основе генетических особенностей, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза способ прогноза вероятности наступления спонтанной беременности у пациенток позднего репродуктивного возраста с чувствительностью 95% и специфичностью 73%, позволяет своевременно рекомендовать проведение вспомогательных репродуктивных технологий.

5. Разработанный на основании наиболее значимых клинико-анамнестических предикторов способ прогноза гестационного сахарного диабета у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста после вспомогательных репродуктивных технологий позволяет в первом триместре со специфичностью 70% и эффективностью 83,3% определить группу по формированию данной патологии.

### **Практические рекомендации**

1. На прегравидарном этапе всем пациенткам позднего репродуктивного возраста необходимо оценивать вероятность наступления спонтанной беременности, рассчитывая индекс E. По предложенной формуле, если

значение полученного индекса  $E < 0$ , прогнозируют высокую вероятность самостоятельного наступления беременности. Если индекс  $E \geq 0$ , прогнозируют низкую вероятность наступления спонтанной беременности, что требует направления в клинику вспомогательных репродуктивных технологий.

2. Первородящие пациентки позднего репродуктивного возраста со спонтанной и индуцированной беременностью должны быть отнесены к группе высокого риска по развитию угрозы прерывания беременности, гестационному сахарному диабету.
3. В первом триместре у пациенток позднего репродуктивного возраста с индуцированной беременностью должен быть оценен риск развития гестационного сахарного диабета. По предложенной формуле рассчитывается индекс  $D$ . Если индекс  $D$  больше нуля, то прогнозируют высокий риск развития гестационного сахарного диабета, а если значение  $D$  меньше нуля, то делают заключение об отсутствии данного риска у беременной. При высоком риске развития гестационного сахарного диабета, необходимо рекомендовать консультацию эндокринолога, досрочное проведение глюкозо-толерантного теста.
4. У первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста после применения вспомогательных репродуктивных технологий показана своевременная диагностика и коррекция истмико-цервикальной недостаточности.

### Список сокращений

GST – глутатионтрансфераза

GSTP1 – глутатион-S-трансфераза P1

SOD2 – супероксиддисмутаза - 2

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфот

АФК – активные формы кислорода

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

ВН и СММ – вещества низкой и средней молекулярной массы

ГСД – гестационный сахарный диабет

ГЛР - глутатионредуктаза

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

ОАС – общий антиоксидантный статус

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

мДНК – митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота

ПН – плацентарная недостаточность

ПЭ – перенос эмбриона

РАРЧ – Российская Ассоциация Репродукции Человека

ЦП – церулоплазмин

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

## 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. Аржанова О.Н. Риск развития гестационного сахарного диабета у пациенток после использования вспомогательных репродуктивных технологий / О.Н. Аржанова, А.В. Рулева, Ю.М. Пайкачева и др. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 2. — С. 17–22.
3. Баранов В.С. Генетический паспорт-основа индивидуальной и предиктивной медицины / В. С. Баранов, А. С. Глотов, Т. Э. Иващенко и др.. — Санкт-Петербург: ООО «Издательство Н-Л», 2009. — 528 с.
4. 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. - №1. — С.18-24.
5. Бейк Е.П. Роль преимплантационного генетического скрининга в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста / Е.П. Бейк, О.Е. Коротченко, А.Д. Гвоздеева и др.// Акушерство и гинекология. — 2018. - № 4. - С.78-84.
6. Бейк Е.П. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста / Е.П.Бейк, А.Г.Сыркашева, Н.В.Долгушина // Гинекология. — 2018. — Т.20. - №1. — С.109-112.
7. Беликова Е.В. К вопросу о влиянии возраста первородящей на течение беременности / Е.В. Беликова, Н.А. Авдеева// Научный медицинский вестник. — 2016. - №3. — С.24-27.
8. Беспалова О.Н. Плацентарная недостаточность и полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1, T1 и P1 / О.Н. Беспалова, Т.Э. Иващенко, О.А. Тарасенко и др. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Т.LV. - №2. — С.25-31.
9. Будюхина О.А. Перинатальные исходы плацентарной недостаточности в зависимости от генотипов глутатион-s-трансфераз / О.А. Будюхина, Е.И. Барановская, Н.Г. Даниленко и др. // Репродуктивное здоровье в Беларуси. — 2010. — № 2. — С.59-68.

10. 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.
11. 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 и др. // Лечение и профилактика. – 2020. – Т.10. – № 3. – С.43-47.
12. Гасимова Д.М. Овариальный резерв, опосредованное и непосредственное влияние патологических факторов на него (обзор литературы) / Д.М. Гасимова, Н.Н. Рухляда // Проблемы репродукции. – 2017. - № 6. – С.7-11.
13. Гладкая В.С. Современные тенденции репродуктивного здоровья и репродуктивного поведения женского поведения в России / В.С. Гладкая, В.Л. Грицинская, Н.Н. Медведева // Мать и дитя в Кузбассе. - 2017. – Т. 68. - № 1. - С.10-15.
14. 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.15. – №3. – С.3-11.
15. Григорьев С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC- анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В.Скрипченко // Журнал инфектологии.-2016.-№2.-С.36-45.
16. Долгушина Н.В. Клинико - экономический анализ эффективности преимплантационного генетического скрининга у пациенток позднего репродуктивного возраста / Н.В. Долгушина, О.Е. Коротченко, Е.П. Бейк и др. // Акушерство и гинекология. - 2017. - №11. - С. 56-61.
17. Ермоленко К.С. Современное состояние проблемы реализации фертильной функции женщин позднего репродуктивного возраста / К.С. Ермоленко, В.Е. Радзинский, С.И. Рапопорт // Клиническая медицина. – 2016. - №1. – С. 10-15.

18. Иакашвили С.Н. Особенности течения и исход одноплодной беременности, наступившей после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, в зависимости от фактора бесплодия / С.Н. Иакашвили, П.М. Самчук // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - №3. – С.50.
19. Казакова О.А. Особенности полиморфизма генов I и II фазы детоксикации у женщин с диагнозом “самопроизвольный аборт”, контаминированных фенолом / О.А. Казакова, О.В. Долгих // Российский иммунологический журнал. – 2021. – Т. 24. – № 1. – С. 85-90.
20. Калинина Е.А. «Отсроченное материнство»: современные возможности сохранения репродуктивного потенциала / Е.А. Калинина, А.Г. Сыркашева, Н.В. Долгушина // Акушерство и гинекология. – 2019. - №1. – С.56-61.
21. Киншт Д.А. Индуцированная беременность: антенатальный период и здоровье новорожденных (обзор литературы) / Д.А. Киншт, М.К. Соболева, И.В. Айзикович // Вестник медицинской академической наук. – 2015. - №3. - С.65-70.
22. Клинические рекомендации. Женское бесплодие [Электронный ресурс].- Москва, 2021. – Режим доступа : <https://rd1.medgis.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/jenskoe-besplodie-2021.pdf>.
23. Костюк С.А. Система биотрансформации ксенобиотиков: гены детоксикации / С.А. Костюк // Медицинские новости. – 2020. – Т. 11. - № 314. – С.12-16.
24. Кулакова Е.В. Вспомогательные репродуктивные технологии у супружеских пар с высоким риском генетических нарушений. Преимплантационный генетический скрининг / Е.В. Кулакова, Е.А. Калинина, Д.Ю. Трофимов и др. // Акушерство и гинекология. - 2017. - №8. – С.21-27.
25. Кулешова Д.А. Акушерские и перинатальные исходы у первородящих женщин старше 40 лет / Д.А. Кулешова, Т.А. Густоварова, А.Н. Иванян и др.//

- Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. -Т.15. - №1. – С.62-66.
26. Кулида Л.В. Роль митохондриальной дисфункции в развитии патологии плаценты / Л.В. Кулида, А.И. Майсина, Л.П. Перетятко // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2014. - №2. – С.28-32.
27. Кулинский В. И. Обезвреживание ксенобиотиков / В.И. Кулинский // *Соросовский образовательный журнал*. – 1999. – Т. 5. – № 1. – С.8-12.
28. Курчакова Т.А. Про- и антиоксидантная система при преждевременных родах / Т.А. Курчакова, В.Л. Тютюнник, Н.Е. Кан и др.// *Акушерство и гинекология*. – 2016. - №5. – С.20-24.
29. Лычковская Е.В. Роль митохондрий в регуляции кальцевой сигнализации лимфоцитов / Е.В. Лычковская, Л.В. Труфанова, О.А. Белова и др.// *Сибирское медицинское образование*. – 2016. - №5. – С.5-14.
30. Мазунин И.О. Митохондрии: жизнь в клетке и ее последствия / И.О. Мазунин, Н.В. Володько// *Природа*. – 2010. - №10. –С.3-15.
31. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: методические рекомендации / М.Я.малахова. – Санкт-Петербург, 1995 – 33с.
32. Морозова К. В. Роль полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы в генезе невынашивания беременности / К.В. Морозова, Н.Н. Луценко // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2015. – Т.9. – №2. – С.54-61.
33. *Население России 2012 : XX ежегодный демографический доклад* / отв. ред. А.Г. Вишневский.— Москва : Изд. дом Высшей школы экономики, 2014.- С. 85-86.
34. Нигаметзянова Г.Р. Неразвивающаяся беременность / Г.Р. Нигаметзянова // *Лечение и профилактика*. – 2017. - № 2. - С.45-53.
35. Олина А. А. Гипотиреоз и неразвивающаяся беременность / А.А. Олина // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2018. – Т.67. – №3. – С. 49-54.



36. Омарова Х.М. Функциональное состояние репродуктивной системы у женщины позднего фертильного возраста / Х.М. Омарова, Э.С.-А. Ибрагимова, Э.Г. Герейханова и др. // Акушерство и гинекология. – 2019. - №11. - С.26-32.
37. Паскарь С.С. Эпидемиологические аспекты бесплодного брака (обзор литературы) / С.С. Паскарь, К.Ю. Боярский // Проблемы репродукции. – 2017. - №5. - С.23-26.
38. Первушина О.А. Полиморфизм ALA16VAL гена супероксиддисмутазы 2 (SOD2) у подростков-европеоидов с эссенциальной артериальной гипертензией, проживающих в Восточной Сибири / О.А. Первушина, Т.А. Баирова, Л.И. Колесникова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2014. – №6. – С.111-114.
39. Петров И.А. Современный взгляд на естественную фертильность / И.А. Петров, М.Л. Дмитриева и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. – Т.2. - № 17. - С.4-12.
40. Подзолкова Н.М. Беременность после ЭКО: факторы риска развития акушерских осложнений / Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова, С.Г. Прилуцкая // Проблемы репродукции. – 2020. – Т.26. - №2. - С.120-131.
41. Подольская А.А. Роль генов антиоксидантной системы в формировании клинических фенотипов ишемической болезни сердца / А.А. Подольская, А.С. Галявич, Е.В. Майкова и др. // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т.94. – №2. – С.228-234.
42. Поздний репродуктивный возраст и современные технологии [Электронный ресурс] - Гинекология. -2019. -№4. – Режим доступа : <https://cyberleninka.ru/article/n/pozdnyy-reproduktivnyy-voznrast-i-sovremennyye-tehnologii>.
43. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

44. Регистр ВРТ. Отчет за 2018г. Российская Ассоциация Репродукции Человека: [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://www.rahr.ru>,
45. Сетко Н. П. Современные аспекты поиска маркёров чувствительности при действии факторов среды обитания на организм человека (обзор) / Н.П. Сетко, Е. В. Булычева // Оренбургский медицинский вестник. – 2017. – Т.V. – № 4. – С.4-16.
46. Смирнова А.А. Преимплантационное генетическое тестирование с целью профилактики невынашивания беременности после ЭКО / А.А. Смирнова, Н.А. Зыряева, Д.О. Жорданидзе и др.// Репродуктивная медицина. – 2019. – Т.3. - №40. – С.65-71.
47. Смольникова В.Ю. Особенности функционального состояния митохондриального аппарата у женщин с избыточным весом и ожирением в программах ЭКО/ В.Ю. Смольникова, В.К. Горшинова, М.А. Володина и др.// Акушерство и гинекология. – 2015. - № 9. – С.56-61.
48. Сульдьяйкина Н.В. Отношение женщин к позднему деторождению и материнству [Электронный ресурс] / Н.В.Сульдьяйкина.- Огарёв, 2017. – Режим доступа : <https://cyberleninka.ru/article/n/otnoshenie-zhenschin-k-pozdnemu-detorozhdeniyu-i-materinstvu/viewer>.
49. Третьякова Т.Б. Анализ межгенных взаимодействий в формировании наследственной предрасположенности к синдрому задержки роста плода / Т.Б. Третьякова, Н.С. Демченко, Н.В. Путилова и др. // Проблемы репродукции. – 2019. – Т.25. – №3. – С.122-128.
50. Трифонова Н.С. Риски развития преэклампсии и гестационной артериальной гипертензии при беременности после ЭКО с использованием донорских и аутологических ооцитов / Н.С. Трифонова, Э.В. Жукова, Л.С. Александров и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т.16. - №5. – С.37-43.
51. Трифонова Н.С. Сравнительная характеристика перинатальных осложнений у женщин позднего репродуктивного возраста после ЭКО с собственными и

- донорскими ооцитами / Н.С. Трифонова, Э.В. Жукова, Л.С. Александров и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2017. – Т.16. - №6.- С.5-10.
52. Тюзиков И.А. Возрастной гормональный дефицит и митохондриальная дисфункция как ключевые механизмы системного старения и возраст-ассоциированной патологии у мужчин /И.А. Тюзиков// Медицинский алфавит. – 2014. - №4. – С.22-29.
53. Ушакова О.В. Метаболические нарушения во время беременности / О.В. Ушакова, С.М. Рзаева, Д.С. Голубенко // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2017. - №1. - С.52-54.
54. Ходжаева Д.А. Роль полиморфизма гена SOD2 у женщин в генезе неразвивающейся беременности / Д.А. Ходжаева, С.Н. Лунина, Н.Н. Луценко // Вестник РГМУ. - 2011. - №2. – С.134-136.
55. 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. // Medica mente. Лечим с умом. – 2017. – Т.3. – №2. – С.12-18.
56. Чабанова Н.Б. Особенности жирового обмена у беременных в зависимости от срока гестации, массы тела и характера жировотложения [Электронный ресурс] / Н.Б. Чабанова, Т.Н. Василькова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5.- Режим доступа :<https://science-education.ru/ru/article/view?id=28004>.
57. Чижова М.А. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин позднего репродуктивного возраста: автореф. дис. ...канд. мед. наук / М.А. Чижова. – Москва, 2012.-24с.
58. Чурносов М.И. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков / М.И. Чурносов, И.С. Полякова, С.П. Пахомов и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2011. – Т.16. - №111. – С.223-228.
59. Шилова Е.С. Диагностика и лечение субклинического гипотиреоза при планировании и во время беременности: современный подход к проблеме / Е.С.

Шилова, Н.В. Боровик, П.В. Попова и др. // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66. – № 6. – С. 65-73.

60. Щербакова Е. В 2016 году в России родилось 1893 тысяч человек - на 2,6% меньше, чем в 2015 году [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.demoscope.ru/weekly/2017/0715/barom03.php>.

61. Яворская С.Д. Течение и исходы беременности у пациенток старшего репродуктивного возраста / С.Д. Яворская, М.Г. Николаева// Здоровье и образование в XXI веке. - 2016. – Т.18. - №11. – С.58-60.

62. Agawa K. The relationship between very advanced maternal age and unfavorable pregnancy outcomes: a cross-sectional Japanese study / K.Agawa, K.Yu. Murayama, S. Tanigaki et al. // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2017. – Vol.17. - №1. – P.349.

63. Akhmedov A.T. Mitochondrial DNA maintenance: an appraisal / A.T. Akhmedov, J. Marín-García // Mol Cell Biochem. – 2015. - Vol.409. P.283-305.

64. Aldrighi J.D. The experiences of pregnant women at an advanced maternal age: an integrative review / J.D. Aldrighi, M.L. Wall, S.R. Souza et al. // Rev. Esc Enferm USP. – 2016. - №3. - P. 512-21.

65. Alexander E.K. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum / E. K. Alexander, E.N. Pearce, G.A. Brent et al. // Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. – 2017. – Vol. 27. – №3. – P.315-389.

66. Amente S. Genome-wide mapping of genomic DNA damage: methods and implications / S. Amente, G. Scala, B. Majello et al.// Cell Mol Life Sci. – 2021. – Vol.78. – P.6745-6762.

67. American college of obstetricians and gynecologists committee on gynecologic practice and practice committee. female age-related fertility decline. committee opinion no. 589 //Fertil Steril. – 2014. – Vol.101. - №3. – P.633-634.

68. American college of obstetricians and gynecologists. perinatal risks associated with assisted reproductive technology. committee opinion no. 671// Obstet. Gynecol. - 2016. - №128.

69. American Diabetes A. Erratum. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes // Diabetes Care. - 2016. – Vol.39. - №9. – P.1653.
70. Aouache R. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases / R. Aouache, L. Biquard, D. Vaiman et al.// Int J Mol Sci. – 2018. – Vol.19. - №5. – P.1496.
71. Arman D. The Association between Oxidative Stress and Cardiac Functions in Infants Born to Preeclamptic Mothers / D. Arman, S. Ercin, S. Topcuoğlu et al.// Am J Perinatol. – 2019. – Vol.36. - №11. – P.1205-1210.
72. Asefa U. Adverse obstetrical and perinatal outcomes among advanced age pregnant mothers in northeast ethiopia: a comparative cross-sectional study / U. Asefa, W.M. Ayele // Int J Womens Health. – 2020. – Vol.12. –P.1161-1169.
73. Ashrafi M. Risk of gestational diabetes mellitus in patients undergoing assisted reproductive techniques / M. Ashrafi, R. Gosili, R. Hosseini et al.// Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2014. - Vol.176. – P.149-152.
74. Baird D.T. ESHRE Capri workshop group. fertility and ageing / D.T. Baird, J. Collins, J. Egozcue et al.// Hum Reprod Update. – 2005. – Vol.11. - №3. – P.261-276.
75. Bartosz G. Second face of oxygen / G. Bartosz//PWN Scientific Publisher. - 2013.- Vol.3,- P.56-60.
76. Bartsch E. High risk of preeclampsia identification group. clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies / E. Bartsch, K.E. Medcalf, A.L. Park et al. // BMJ. - 2016. – Vol.353. – P.17-53.
77. Bassi G. The expanding role of mitochondria, autophagy and lipophagy in steroidogenesis / G. Bassi, S.K. Sidhu, S. Mishra // Cells. – 2021. – Vol.10. - №8. – P.1851.
78. Beaujouan E. Latest-Late Fertility? Decline and Resurgence of Late Parenthood Across the Low-Fertility Countries / E. Beaujouan// Popul Dev Rev. – 2020. - №2. – P. 219-247.

79. Ben-David A. Pregnancy and Birth Outcomes Among Primiparae at Very Advanced Maternal Age: At What Price? / A. Ben-David, S. Glasser, E. Schiff et al. // *Matern Child Health J.* – 2016. – Vol.20. - №4. – P.833-842.
80. Bosdou J.K. Risk of gestational diabetes mellitus in women achieving singleton pregnancy spontaneously or after ART: a systematic review and meta-analysis / J.K. Bosdou, P. Anagnostis et al. // *Hum Reprod Update.* – 2020. – Vol.26. - №4. - P.514-544.
81. Brown M.A. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice / M.A. Brown, L.A. Magee, L.C. Kenny et al. // *Hypertension.* – 2018. – Vol.72. - №1. – P.24-43.
82. Centers for disease control and prevention, american society for reproductive medicine. - 2016.- 23p.
83. Claramonte N.M. Impact of aging on obstetric outcomes: defining advanced maternal age in Barcelona / N.M. Claramonte, M. Barrabes, G. Martínez et al.// *BMC Pregnancy Childbirth.* - 2019. – Vol.19. - №1. – P.342.
84. Claramonte Nieto M. Impact of aging on obstetric outcomes: defining advanced maternal age in Barcelona / M. Claramonte Nieto, E. Meler Barrabes, S. Garcia Martínez et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2019. – Vol.19. - № 1. – P.342.
85. Cleary-Goldman J. Impact of maternal age on obstetric outcome / J. Cleary-Goldman, F.D. Malone, J. Vidaver et al. // *Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol.5. - №1. – P.983-90.
86. Cooper A.R. Smaller fetal size in singletons after infertility therapies: the influence of technology and the underlying infertility / A.R. Cooper, K.E. O'Neill, J.E. Allsworth et al.// *Fertil Steril.* – 2011. – Vol.96. - №5. - P.1100-1106.
87. Correa-de-Araujo R. Clinical Outcomes in High-Risk Pregnancies Due to Advanced Maternal Age / R. Correa-de-Araujo, SSS. Yoon // *Journal of Womens Health (Larchmt).* – 2021. - №2. – P. 160-167.

88. Cuffe J. Biomarkers of oxidative stress in pregnancy complications / J. Cuffe, Z. Xu, A.V. Perkins// *Biomarkers in Medicine*. – 2015. – Vol.11. - №3. – P.295–306.
89. Denson V. Diagnosis and Management of Infertility / V. Denson // *J Nurse Pract*. - 2006. – Vol.2. - №6. – P.380–386.
90. Dietl A. Author information Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 Years of Age / A. Dietl, S. Cupisti, M.W. Beckmann et al. // *Abstract. Geburtshilfe Frauenheilkd*. – 2015. - № 75. – P.827-832.
91. Dong B. The effect of pre-pregnancy body mass index and excessive gestational weight gain on the risk of gestational diabetes in advanced maternal age / B. Dong, H. Yu, Q. Wei et al.// *Oncotarget*. – 2017. -Vol.8. - №35. – P.58364-58371.
92. Duhig K. Oxidative stress in pregnancy and reproduction / K. Duhig, L. Chappell, A. Shennan// *Obstetric Medicine*. – 2016. – Vol.9. - №3. – P.113–116.
93. Dunietz G.L. Assisted reproduction and risk of preterm birth in singletons by infertility diagnoses and treatment modalities: a population-based study / G.L. Dunietz, C. Holzman, Y. Zhang et al.// *J Assist Reprod Genet*. – 2017. - №11. P. 1529-1535.
94. Dunietz G.L. Assisted reproductive technology and the risk of preterm birth among primiparas / G.L. Dunietz, C. Holzman, P. McKane et al. // *Fertil Steril*. – 2015. – Vol.103. - №4. – P.974-979.
95. Durga K.D. Oxidative stress and DNA damage in newborns born to mothers with hyperglycemia - a prospective cohort study / K.D. Durga, B. Adhisivam, G. Vidya et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2018. – Vol.31. - №18. – P.2396-2401.
96. Dyer1 S. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010 / S. Dyer1, G.M. Chambers, J. de Mouzon et al.// *Human Reproduction*. – 2016. - №7. – P. 1588 – 1609.
97. Elias F.T.S. Neonatal outcomes in singleton pregnancies conceived by fresh or frozen embryo transfer compared to spontaneous conceptions: a systematic review and meta-analysis / F.T.S. Elias, D. Weber-Adrian, J. Pudwell et al.// *Arch Gynecol Obstet*. – 2020. – Vol.302. - №1. – P.31- 45.

98. Erin O'Ferrall. Mitochondrial structure, function, and genetics. This topic last updated. - 2021. - <https://www.uptodate.com/contents/mitochondrial-structure-function>.
99. European Society of Human Reproduction and Embryology. – ESHRE.- 2017.- 76p.
100. Fisher J.J. Mitochondrial dysfunction in placental trophoblast cells experiencing gestational diabetes mellitus / J.J.Fisher, C.L. Vanderpeet, L.A. Bartho et al. // J Physiol. – 2021. – Vol.599. - №4. – P.1291-1305.
101. Fitzpatrick K.E. Pregnancy at very advanced maternal age: a UK population-based cohort study / K.E. Fitzpatrick, D. Tuffnell, J.J. Kurinczuk et al.// BJOG. – 2017. – Vol.124. - №7. – P.1097-1106.
102. Fox N.S. The effectiveness of antepartum surveillance in reducing the risk of stillbirth in patients with advanced maternal age / N.S. Fox, A. Rebarber, M. Silverstein et al.// Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2013. – Vol.170. - №2. – P.387-390.
103. Frederiksen L.E. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes at Advanced Maternal Age / L.E. Frederiksen, A. Ernst et al.// Obstet Gynecol. – 2018. – Vol.131. - №3. – P.457-463.
104. Fretts R.C. Management of pregnancy in women of advanced age / R.C. Fretts // Literature review current through. - This topic last updated. – 2021. - <https://www.uptodate.com/contents/management-of-pregnancy-in-women-of-advanced>.
105. Friedman J.R. Mitochondrial form and function / J.R. Friedman, J. Nunnari // Nature. - 2014. – Vol.505. - №7483. – P.335-343.
106. García D. Knowledge of age-related fertility decline in women: A systematic review / D. García, S. Brazal, A. Rodríguez et al. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2018. – Vol.230. – P.109-118.
107. Gong Y. Age-Related decline in the expression of gdf9 and bmp15 genes in follicle fluid and granulosa cells derived from poor ovarian responders / Y. Gong, J. Li-Ling, D. Xiong et al.// J Ovarian Res. – 2021. -№1. P.1-10.



108. Guerby P. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia / P. Guerby, O. Tasta, A. Swiader et al.// *Redox Biol.* – 2021. – Vol.40. – P.101-861.
109. Hansen M. The impact of assisted reproductive technologies on intra-uterine growth and birth defects in singletons / M. Hansen, C. Bower // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* - 2014. - Vol.19. - № 4. – P.228-233.
110. He J. Comprehensive analysis of DNA methylation and gene expression profiles in gestational diabetes mellitus / J. He, K. Liu, X. Hou et al.// *Medicine (Baltimore).* – 2021. – Vol.100. - №26. – P.264-297.
111. Hu L. Age-Related decline in the expression of gdf9 and bmp15 genes in follicle fluid and granulosa cells derived from poor ovarian responders / L.Hu, J,Du, H.Lv et al. *Reprod Biol Endocrinol.* – 2018. – Vol.16. - №1. – P.74.
112. Hu X. Uteroplacental circulation in normal pregnancy and preeclampsia: functional adaptation and maladaptation / X. Hu, L. Zhang// *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol.22. - №16. – P.8622.
113. Hu X.-Q. Hypoxia and Mitochondrial Dysfunction in Pregnancy Complications / X-Q. Hu, L. Zhang // *Antioxidants.* – 2021. – №10. – C.405.
114. Humaidan P. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician / P. Humaidan // *Fertility and Sterility.* – 2010. – Vol.94. - №2. – P.389.
115. Instituto Nacional de Estadística. INEbase Movimiento natural de la población. Primer semestre. - 2017. - <http://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e301/provi/10/&file=01001.px&L=0>.
116. Jacob U.Oxidative stress and redox regulation / U. Jacob, R. Dana // Springer. - 2013. – Vol.8.- P.34.
117. Jauniaux E. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy / E. Jauniaux, G.J. Burton // *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* – 2016. - Vol.45. - №8. – P.775-785.
118. Johnson J.A. Delayed Child-Bearing / J.A. Johnson, S.J. Tough // *Obstet Gynaecol Can.* – 2017. – Vol.39. - №11. – P.500-515.

119. Josephy P.D. Genetic variations in human glutathione transferase enzymes: significance for pharmacology and toxicology / P. D. Josephy // *Hum Genomics Proteomics*. – 2010. – P.876-940.
120. Kahveci B. The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous singleton pregnancies / B. Kahveci, R. Melekoglu, I.C. Evruke et al.// *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2018. – Vol.18. - №1. – P.343.
121. Kahveci B. The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous singleton pregnancies / B. Kahveci, R. Melekoglu, I.C. Evruke et al.// *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2018. – Vol.18. - №1. – P.343.
122. Khalil A. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study / A. Khalil, A. Syngelaki, N. Maiz et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2013. – Vol.42. - №6. – P.634-643.
123. Kolte A.M. ESHRE: Special Interest Group, Early Pregnancy / A.M. Kolte, L.A. Bernardi, O.B. Christiansen et al.// *Hum Reprod*. – 2015. – Vol.30. - №3.- P.495-498.
124. Korevaar T.I.M. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity with Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis / T. I. M. Korevaar, A. Derakhshan, M. Meima et al. // *JAMA*. – 2019. – Vol.322. – №7. – P.632-641.
125. Kouhkan A. Obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies conceived via assisted reproductive technology complicated by gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study / A. Kouhkan, M.E. Khamseh, R. Pirjani, A. Moini et al.// *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2018. – Vol.18. - №1. – P.495.
126. Kraemer F.B. SNAREs and cholesterol movement for steroidogenesis / F.B. Kraemer, W.J. Shen, S. Azhar // *Mol Cell Endocrinol*. – 2017. – Vol.441. – P.17-21.
127. Lass A. Follicular density in ovarian biopsy of infertile women: a novel method to assess ovarian reserve / A. Lass, R. Silye, D. Abrams et al. // *Human Reprod*. – 2017. – Vol.12. - №5. – P.1028-1031.

128. Lawrence Merritt II. Overview of fatty acid oxidation disorders. Literature review current through / Lawrence Merritt II, J. Vockley// This topic last updated. - 2020. - <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-fatty-acid-oxidation>.
129. Lean S.C. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis / S.C. Lean, H. Derricott, R.L. Jones et al. // PLoS One. - 2017. - 12. – e0186287.
130. Lean S.C. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis / S.C. Lean, H. Derricott, R.L. Jones et al. // PLoS One. – 2017. – Vol.12. - №10. - P.186-287.
131. Li F. Development and Validation of a Clinical Pregnancy Failure Prediction Model for Poor Ovarian Responders During IVF/ICSI / F. Li, R. Lu, C. Zeng, X. Li, Q. Xue // Front Endocrinol (Lausanne). – 2021. - №12.- P.172-188.
132. Li X. Glutathione S-transferases gene polymorphisms and risk of male idiopathic infertility: a systematic review and meta-analysis / X. Li, J. Pan, Q. Liu et al.// Mol Biol Rep. – 2013. – Vol.40. - №3. – P.2431-2438.
133. Liu K.E. Advanced Reproductive Age and Fertility / K.E. Liu, A. Case // J Obstet Gynaecol Can. – 2017. – Vol.39. - №8. – P.685-695.
134. Liu X.J. Targeting oocyte maturation to improve fertility in older women / X.J. Liu // Cell Tissue Res. – 2016. – Vol.363. – P. 57–68
135. Lu M. Placental mitochondrial function in response to gestational exposures / M. Lu, A.N. Sferruzzi-Perri // Placenta. – 2021. – Vol.104. – P.124-137.
136. Luke B. Adverse pregnancy outcomes after in vitro fertilization: effect of number of embryos transferred and plurality at conception / B. Luke, J.E. Stern, M. Kotelchuck et al. // Fertil Steril. – 2015. - №1. – P.79-86.
137. Luke B. Is the wrong question being asked in infertility research? / B. Luke, J.E. Stern, M.D. Hornstein, M. Kotelchuck et al.// J Assist Reprod Genet. – 2016. – Vol.33. - №1. – P. 3-8.

138. Luke B. Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology / B. Luke, D. Gopal, H. Cabral et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol.217. - №3. – P.327-347..
139. Mandic-Maravic M. Interaction of glutathione S-transferase polymorphisms and tobacco smoking during pregnancy in susceptibility to autism spectrum disorders / V. Mandic-Maravic, V. Coric, M. Mitkovic et al. // *Scientific Reports.* – 2019. - №9. – P.1-9.
140. Méar L. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses / L. Méar, M. Herr, A. Fauconnier et al.// *Hum Reprod Update.* – 2020. – Vol.26. - №1. – P.73-102.
141. Meczekalski B. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment/ B. Meczekalski // *J Endocrinol Invest.* - 2016. – Vol.39. - №11. – P.1259-1265.
142. Minasi M.G. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study / M.G. Minasi, A. Colasante, T. Riccio et al.// *Hum Reprod.* – 2016. -№10. - P.2245-54.
143. Ministry of Health, Labor and Welfare. Japanese national vital statistics of Japan .-Tokyo,2013.- 56p.
144. Morris M.E. Evaluation and management of infertility in females of advancing age / M. E. Morris // *Literature review current through.* – 2021. - 456p.
145. Murugappan G. Karyotype of first clinical miscarriage and prognosis of subsequent pregnancy outcome / G. Murugappan, S.A. Leonard, H. Newman et al.// *Reprod Biomed Online.* – 2021. - №6. - P.1196-1202.
146. Nair R.R. Association of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with early pregnancy loss in an Indian population and a meta-analysis / R.R. Nair, A. Khanna, K. Singh // *Reprod Biomed Online.* – 2013. – Vol.26. - №4. – P.313-322.
147. Niessen, K. Motherhood at the Age of 35 and Over: The Risk of Advanced Maternal Age as Perceived by Women - a Literature Study / K. Niessen, T. Werner-

- Bierwisch, S. Metzging et al.// *Z Geburtshilfe Neonatol.* – 2017. – Vol. 221. - №3. – P.111-121.
148. Nieto M.C. Impact of aging on obstetric outcomes: defining advanced maternal age in Barcelona / M.C. Nieto, E.M. Barrabes, S.G. Martínez et al. // *BMC Pregnancy and Childbirth.* – 2019. – Vol.342. - №19. – P.1-10.
149. Ornoy A. Diabetes during Pregnancy: a maternal disease complicating the course of pregnancy with long-term deleterious effects on the offspring. a clinical review / A. Ornoy, M. Becker, L. Weinstein-Fudim et al. // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol.22. - №6. – P.2965.
150. Ottosen L.D. Pregnancy Prediction Models and eSET Criteria for IVF Patients–Do We Need More Information? / L.D. Ottosen, U. Kesmodel, J. Hindkjaer et al. // *J Assist Reprod Genet.* – 2007. -№1. – P.29–36.
151. Phipps E.A. Preeclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies / E.A. Phipps, R. Thadhani et al. // *Nat Rev Nephrol.* - 2019. – Vol.15. - №5. – P.275-289.
152. Pinheiro R.L. Advanced maternal age: adverse outcomes of pregnancy, a meta-analysis / R.L. Pinheiro, A.L. Areia, A. Mota Pinto et al. // *Acta Med Port.* – 2019. – Vol.32. - №3. – P.219-226.
153. Pizzino G. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health / G. Pizzino, N. Irrera, M. Cucinotta et al.// *Oxid Med Cell Longev.* – 2017. – Vol.4.- P. 84-763.
154. Prater M. RNA-Seq reveals changes in human placental metabolism,transport and endocrinology across the first–second trimester transition / M. Prater, R.S. Hamilton, H. W. Yung et al.// *Biology Open.* – 2021. - №10. – P.1-17.
155. Rana S. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives / S. Rana, E. Lemoine, J.P. Granger et al. // *Circ Res.* – 2019. – Vol.124. - №7. – P.1094-1112.
156. Ray J.G. Mortality in infants affected by preterm birth and severe small-for-gestational age birth weight / J.G. Ray, A.L. Park, D.B. Fell// *Pediatrics.* – 2017. – 140. – P.201-718.

157. Richards M.K. Primary cesarean section and adverse delivery outcomes among women of very advanced maternal age / M.K. Richards, M.R. Flanagan, A.J. Littman et al. // J Perinatol. – 2016. – Vol.36. - №4. – P.272-277.
158. Richter L.L. Temporal trends in neonatal mortality and morbidity following spontaneous and clinicianinitiated preterm birth in Washington State, USA: a population-based study / L.L. Richter, J. Ting, G.M. Muraca et al. // BMJ. – 2019. – Vol.9. – P.230-304.
159. Ried K. Quality of life, coping strategies and support needs of women seeking Traditional Chinese Medicine for infertility and viable pregnancy in Australia: A mixed methods approach / K. Ried., A. Alfred // BMC Wom. Hlth. - 2013. – Vol.13. - №1. – P.17.
160. Ruth C Fretts. Effects of advanced maternal age on pregnancy. - This topic last updated. – 2019. - <https://www.uptodate.com/contents/effects-of-advanced-maternal-age-on->
161. Ruth C Fretts. Effects of advanced maternal age on pregnancy. - This topic last updated. - 2019. - <https://www.uptodate.com/contents/effects-of-advanced-maternal-age-on-pregnancy?search=%D1%87%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%82%D0%B0%20%D0%B1%D0%B5%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%BE%D0%B4%D0%BD%D1%8B%D1%85%20%D0%B1%D1%80%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%B2%20%D0%B2%20%D0%BC%D0%B8%D1%80%D0%B5&topicRef=5411&source=see-link>
162. Sanchez Ortiz S. Validation study on the frequency and natural history of miscarriages using the spanish primary care database bifap / S. Sanchez Ortiz, C. Huerta, A. Llorente-García et al.// A Healthcare (Basel). – 2021. – Vol.9. - №5. - P.596.
163. Santulli P. Protein oxidative stress markers in peritoneal fluids of women with deep infiltrating endometriosis are increased / P. Santulli, S. Chouzenoux, M. Fiorese et al.// Human Reproduction. - 2015. –Vol.30. - №1. – P.49–60.

164. Sarikabadayi Y.U. Umbilical cord oxidative stress in infants of diabetic mothers and its relation to maternal hyperglycemia / Y.U. Sarikabadayi, O. Aydemir, C. Aydemir et al. // *J Pediatr Endocrinol Metab.* - 2011. – Vol.24. – P.671-674.
165. Sauer M.V. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health / M.V. Sauer // *Fertil Steril.* – 2015. - №5. –P. 1136-1143.
166. Sheen J.J. Maternal age and risk for adverse outcomes / J.J. Sheen, J.D. Wright, D. Goffman et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol.219. - №4. – P.3901-39015.
167. Sheen J.J. Maternal age and risk for adverse outcomes / J.J. Sheen, J.D. Wright, D. Goffman et al. // *Am J Obstet Gynecol.* - 2018. - Vol.219. - №4. – P.3901-39015.
168. Shigeki K. Impact of advanced maternal age on adverse infant outcomes: A Japanese population-based study / K. Shigeki, A. Hisatomi, F. Takako et al. // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2019. – Vol.242. - P.178–181.
169. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine / H. Sies // *Redox Biol.* - 2015. - №4. – P.180-183.
170. SOGC Genetics Committee. No-271-Delayed Child-Bearing // *J Obstet Gynaecol. Can.*- 2017. – Vol.39. - №11. – P.500–515.
171. Song C. The variations of metabolic detoxification enzymes lead to recurrent miscarriage and their diagnosis strategy / C. Song, W. Shang // *Adv Exp Med Biol.* – 2021. – Vol.1300. - P259-280.
172. Steiner A.Z. Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort / A.Z. Steiner, A.M. Jukic // *Fertility and Sterility.* – 2016. – Vol.105. - №6. – P.1584-1588.
173. Stern J.E. Influence of placental abnormalities and pregnancy-induced hypertension in prematurity associated with various assisted reproductive technology techniques / J.E. Stern, C.L. Liu, S.S. Hwang et al. // *J Clin Med.* – 2021. – Vol.10. - №8. – P.1681.

174. Sultana Z. Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes / Z. Sultana, K. Maiti, J. Aitken et al. // *American Journal of Reproductive Immunology*. - 2017. - Vol.77. - №5. - P. 78-102.
175. Sutton A. The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability / A. Sutton, A. Imbert, A. Igoud et al. // *Pharmacogenet Genomics*. - 2005. - Vol.15. - №5. - P.311-319.
176. Tochimitsu M. Increased risk pregnancy-induced hypertension and operative delivery after conception induced by in vitro fertilization/intracitoplasmic sperm injection women aged 40years and older / M. Tochimitsu, T. Nagamatsu, T. Nagasaka et al.// *Fertil. Steril*. - 2014. - Vol.102. - №4. - P.1065-1070.
177. Vakifahmetoglu-Norberg H. The role of mitochondria in metabolism and cell death / H. Vakifahmetoglu-Norberg, A.T. Ouchida, E. Norberg // *Biochem Biophys Res Commun*. - 2017. - Vol.482. - № 3. - P.426-431.
178. Van Noord-Zaadstra B.M. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy / B.M. van Noord-Zaadstra, C.W. Looman, H. Alsbach et al. // *BMJ*. - 1991. - Vol.302. - P.1361-1365.
179. Vermey B.G. Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and meta-analysis / B.G. Vermey, A. Buchanan, G.M. Chambers et al. // *BJOG*. - 2019. - Vol.126. - №2. - P.209-218.
180. Voigt M. Age-specific preterm birth rates after exclusion of risk factors — ananalysis of the German Perinatal Survey / M. Voigt, V. Briese, M. Carstensen et al.// *Z Geburtsh Neonatal*. - 2010. - Vol.214. - P.161-166.
181. Waldenström U. Advanced maternal age increases the risk of very preterm birth, irrespective of parity: a population-based register study / U. Waldenström, S.Cnattingius, L. Vixne et al. // *BJOG*. - 2017. - Vol.124. - №8. - P.1235-1244.
182. Wang X. Mitochondrial Metal Ion Transport in Cell Metabolism and Disease / X. Wang, P. An, Z. Gu et al.// *Int J Mol Sci*. - 2021. -Vol.22. - №14. - P.7525.



183. Wanga X. Maternal diabetes induces autism-like behavior by hyperglycemia-mediated persistent oxidative stress and suppression of superoxide dismutase 2 / X. Wanga, J. Lub, W. Xie et al. // PNAS/ - 2019. - Vol.116. - №47. – P.23743–23752.
184. Wendy K. Overview of infertility. - This topic last updated / K.Wendy, M.D.Hornstein. - 2020. - <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infertility>.
185. WuT. Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes / T.Wu, B.Yin, Y.Zhu et al. //Mol Cytogenet. – 2016. - №9. – P.79.
186. Yogev Y. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age / Y. Yogev, N. Melamed, R. Bardin et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2010. – Vol.203. - №6. – P.558.
187. Yoldemir T. Fertility in midlife women / T. Yoldemir// Climacteric. -2016. – Vol.19. - №3. – P.240-246.
188. Zhang Q. Association of number and quality of embryos transferred with early pregnancy loss in infertile women at an advanced age undergoing frozen-thawed embryo transfer / Q. Zhang, J. Zhang, X. Zho et al. // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2021. – Vol.41. - №7. -P.1050-1055.