

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Жук Тамара Владимировна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ
ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ И ТРУБНЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ
К ПРОГРАММЕ ЭКО**

3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки)

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Яворская Светлана Дмитриевна

Барнаул – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Ожирение и бесплодие: доказанное и изучаемое (обзор литературы)	13
1.1 Клинические эффекты ожирения на женское бесплодие.....	13
1.2 Ожирение и ВРТ.....	15
1.3 Особенности нутриентного статуса пациенток с бесплодием и ожирением....	18
1.4 Роль оксидативного стресса в патогенезе infertility у пациенток с ожирением.....	25
1.5 Возможности прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием и ожирением к программам ВРТ.....	28
Глава 2. Материалы и методы исследования	34
2.1 Этапы и дизайн исследования.....	34
2.2 Авторская программа прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением к ЭКО.....	39
2.3 Методы общей лабораторной диагностики и специфических маркеров пациенток с бесплодием и ожирением, планирующих ЭКО.....	42
2.4 Методы статистической обработки.....	47
Глава 3. Оценка исходов ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия в зависимости от исходного индекса массы тела	49
3.1 Медико-социальная характеристика пациенток групп сравнения.....	49
3.2 Результаты протоколов ЭКО у пациенток групп сравнения.....	54
3.3 Оценка течения и исходов беременности у пациенток групп сравнения.....	58

Глава 4. Разработка и клиническая апробация прегравидарной подготовки пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия к программам ЭКО.....	61
4.1 Показатели нутриентного статуса, углеводного и липидного обмена пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия.....	61
4.2 Сравнительная характеристика маркеров оксидативного стресса, антиоксидантной защиты и воспаления у пациенток с трубным фактором бесплодия в зависимости от исходной массы тела.....	66
4.3 Алгоритм составления и оценка эффективности программы прегравидарной подготовки для пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением, планирующих вступить в программу ЭКО.....	68
4.3.1 Медико-социальная характеристика пациенток групп сравнения.....	69
4.3.2 Оценка антропометрических данных и метаболического статуса пациенток групп сравнения до и после проведения программ прегравидарной подготовки.....	73
4.3.3 Оценка клинической эффективности программы, персонифицированной прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением.....	79
4.3.4 Оценка вероятности наступления беременности в зависимости от биохимических показателей после программы прегравидарной подготовки.....	83
Заключение.....	86
Выводы.....	94
Практические рекомендации.....	95
Список используемых сокращений.....	96
Список литературы.....	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ожирение и бесплодие являются важными проблемами 21 века [99]. Частота пациенток с избыточной массой тела и нарушениями фертильности с каждым годом в мире и в России увеличивается [142]. Трубный фактор является наиболее частой причиной женского бесплодия и абсолютным показанием к проведению программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [11].

Развитие ВРТ дало шанс многим бездетным парам стать родителями. Однако при наличии сопутствующей патологии перед репродуктологом стоит непростая задача – довести пациентку до долгожданного результата – здоровый ребенок дома.

Данные научной литературы о влиянии ожирения на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий как в плане получения количества ооцитов, качества эмбрионов, так и в плане частоты наступления беременности и её исходов представлены в малом объеме и весьма противоречивы [46, 48, 139, 153, 158]. В ряде стран ожирение рассматривается как причина для отказа проведения программ ВРТ. Однако некоторые специалисты и ученые считают такой отказ, нарушающим права человека и неэтичным [84].

Согласно теории фетального программирования, здоровье будущего ребенка зависит от внутриутробного развития. Это означает, что состояние здоровья будущей мамы влияет на здоровье следующих поколений [175]. Доказано, что ожирение приводит к нарушению всего метаболизма человека, включая углеводный и липидный обмен, вызывает митохондриальную дисфункцию, нарушения обмена нутриентов, повышает уровень оксидативного стресса, в организме человека с избыточным весом создается среда повышенного воспаления [51, 65, 76, 141]. Наступление беременности при нарушениях гомеостаза матери, ассоциированных с ожирением, – угроза здоровью и жизни для матери, плода и новорожденного.

Учитывая концепцию профилактической медицины, персонифицированный подход к пациенту дает наилучший результат лечения [28]. Есть мнение, что рационально спланированная, с учетом индивидуальных факторов риска прегравидарная подготовка позволяет скорректировать имеющиеся нарушения здоровья и значительно снизить вероятность материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [128]. Программ прегравидарной подготовки с учетом индивидуального «метаболического профиля» пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия к программе ЭКО в настоящее время не существует, что и определило актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

В ряде исследований было показано, что ожирение негативно влияет на результативность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [147]. При этом негативное влияние является мультифакторным.

Как известно, ожирение ассоциировано со снижением овариального резерва, плохим ответом яичников на стимуляцию суперовуляции, низкой способностью ооцитов к оплодотворению, а также снижением качества эмбрионов [167]. Ооциты пациенток с ожирением имеют дисфункцию митохондриального аппарата, и чаще склонны к остановке дробления [62]. Среди пациенток с ожирением выше шанс на проведение повторных программ-стимуляции вследствие отсутствия эмбрионов, оставшихся после переноса, пригодных к криоконсервации [109]. Кроме того, при ожирении отмечаются нарушения рецептивности и децидуализации эндометрия [124].

Несмотря на перечисленные патогенетические обоснования формирования неудач в программах ВРТ, ряд исследований с этими заключениями не согласны и считают, что ожирение не влияет на эффективность программ ЭКО [79].

Спорным остается вопрос о том, что наличие избыточного количества жировой ткани всегда ассоциировано с метаболическими нарушениями, есть мнение о наличии «метаболически здорового» ожирения [122]. Таким образом, изучение метаболического статуса инфертильных пациенток с ожирением является перспективным направлением научных исследований. Оценка липидного и углеводного обмена, оксидативного стресса, нутриентного статуса, а также степень выраженности воспалительного ответа может помочь в составлении плана мероприятий по коррекции выявленных нарушений, составить программу прегравидарной подготовки, которая в перспективе позволит улучшить у инфертильных пациенток с ожирением исходы ЭКО.

Цель исследования

Повысить эффективность программ ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением путем проведения программы прегравидарной подготовки, составленной с учетом метаболического профиля пациентки.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ эффективности программ ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением и с нормальной массой тела.
2. Определить частоту дефицита витамина Д и железа, гипергомоцистеинемии у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением.
3. Оценить активность показателей оксидативного стресса, антиоксидантной защиты и воспаления, у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением.

4. Разработать и провести клиническую апробацию программы прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением, вступающих в циклы ЭКО, оценить её эффективность.

Научная новизна исследования

Расширены представления о влиянии ожирения на эффективность программ ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия.

Уточнены данные метаболического портрета пациенток с ожирением и бесплодием. Определено, что концентрация маркера оксидативного стресса 8-OHdG $\geq 0,284$ нг/мл является предиктором неэффективности ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением.

Разработан алгоритм программы прегравидарной подготовки для пациенток с ожирением (заявка на изобретение «Способ составления персонифицированной программы прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием и ожирением к вспомогательным репродуктивным технологиям» (приоритет № 2022117392 от 27.06.2022)).

Доказано, что прегравидарная подготовка пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия по разработанному алгоритму с учетом коррекции индивидуальных метаболических показателей позволяет повысить эффективность ЭКО в данной группе пациенток по показателю – срочные роды здоровым новорожденным в 3,3 раза.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Установлено, что «метаболический статус» пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия ассоциирован с дефицитом витамина Д (80 %),

железа (72 %), повышенным уровнем гомоцистеина (56 %) и маркера оксидативного стресса 8-OHdG, а также нарушениями углеводного и липидного обмена.

Создана и клинически апробирована программа прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением к программам ЭКО, показана её эффективность в плане завершения срочными родами здоровыми новорожденными.

Установлено, что концентрация маркера оксидативного стресса $8\text{-OHdG} \geq 0,284$ нг/мл (чувствительность модели 82,1 %; специфичность 85,0 %) может рассматриваться в виде предиктора неэффективности ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением.

Методология и методы исследования

Научно-исследовательская работа была исполнена в период 2016-2022 годы на кафедре акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (зав. кафедрой – д.м.н., профессор О. В. Ремнева).

Для достижения поставленной цели и решения задач диссертационное исследование спланировано и проведено в три этапа:

– ретроспективное исследование, направленное на уточнение роли ожирения для эффективности программ ЭКО (проведен сравнительный анализ результатов у пациенток с трубным фактором бесплодия, имеющих и не имеющих ожирение);

– проспективное сравнительное исследование временных серий с целью оценки нутриентного и оксидативного статуса, липидного и углеводного обмена у пациенток с ожирением и нормальной массой тела;

– проспективное нерандомизированное исследование, направленное на анализ эффективности разработанной программы прегравидарной подготовки.

Объектами исследования явились пациентки с трубным фактором бесплодия и ожирением, которым с целью реализации репродуктивных планов требовалось проведение ЭКО. В работе были использованы общеклинические, биохимические, ультразвуковые и статистические методы исследования и анализа.

Прегравидарная подготовка пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия проведена по разработанному авторами алгоритму с учетом индивидуальных метаболических показателей, с последующей оценкой результативности программ ЭКО.

Положения, выносимые на защиту:

1. Эффективность программ ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением по частоте наступления беременности в 1,4 раз, по частоте срочных родов живыми здоровыми новорожденным в 2,8 раз ниже, чем у пациенток с нормальной массой тела.

2. Пациентки с трубным фактором бесплодия и ожирением, планирующие ЭКО, имеют особый «метаболический статус» в виде дефицита витамина Д и железа, повышенного уровня гомоцистеина и оксидативного стресса, в сочетании с нарушениями углеводного и липидного обменов.

3. Программа прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением повышает эффективность программ ЭКО по показателю «срочные роды здоровым новорожденным» в 3,3 раза. Уровень маркера оксидативного стресса 8-OHdG $<0,284$ нг/мл является предиктором готовности пациенток с ожирением и трубным фактором к программе ЭКО.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов, обоснование выводов и практических рекомендаций установились достаточным количеством единиц наблюдения (в исследовании приняли участие 331 женщина с трубным фактором бесплодия, планирующих ЭКО), использованием метода математического анализа, а также современных методов статистической обработки данных. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2019 для работы с электронными таблицами и IBM SPSS Statistics v.27

Личный вклад автора в исследование

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах научно-исследовательской работы. Планирование диссертационного исследования, включая определение основной идеи и методологии, проводились совместно с научным руководителем. Диссертантом работы проанализированы отечественные и зарубежные литературные данные по изучаемой теме, составлены группы наблюдения, сформирована электронная база данных, проведен анализ медицинской документации, клинических и лабораторных показателей и их статистическая обработка. Соискателем осуществлено ведение 100 % пациенток на прегравидарном этапе, с последующим участием в проведение программ ЭКО в 60 % случаев. Совместно с научным руководителем проведена систематизация и интерпретация полученных при анализе результатов, подготовка публикаций и докладов, оформление диссертационной работы.

Внедрение в практику и апробация результатов исследования

Разработанная авторская программа прегравидарной подготовки получила коммерческое название «В союзе с пациентом», после клинической апробации была внедрена в работу «Сибирского института репродукции и генетики человека» (СИРГ) города Барнаула.

Основные положения диссертационного исследования включены в образовательные процессы кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России и используются при обучении клинических ординаторов, врачей акушеров-гинекологов в рамках программ профессиональной переподготовки.

Материалы диссертации доложены на: XVIII городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь – Барнаулу» (2016 г.); Международной научно-практической конференции «Перинатология в Сибири: достижения и проблемы (г. Барнаул, 2017 г.); 10 Всероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и конверсии» (г. Сочи, 9-12 сентября 2017 г.); Краевой итоговой научно-практической конференции «Медицинская помощь в родовспоможении – новые подходы в обеспечении качества» (г. Барнаул, 30 марта 2018 г.); 11 Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и конверсии» (г. Сочи, 9-12 сентября 2018 г.); Краевой научно-практической конференции «Современные проблемы акушерско-гинекологической практики и пути их решения», (г. Барнаул, 22-23 ноября 2018 г.); XXII Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (г. Кемерово, 18-21 апреля 2018 г.); Всероссийской конференции «Гормонозависимые заболевания в 21 веке: современные методы лечения, прегравидарная подготовка, ведение беременности» (г. Новосибирск, 24 мая 2022 г.).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 5 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, в том числе 3 – в международном журнале базы SCOPUS.

Получено Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2019621353 «Оценка влияния индивидуальной программы прегравидарной подготовки у пациенток с ожирением, планирующих ЭКО» (заявка № 2019621261, дата поступления 15.07.2019 г., дата государственной регистрации в Реестре баз данных 23.07.2019 г.).

Патент «Способ составления персонифицированной программы прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием и ожирением к вспомогательным репродуктивным технологиям» (приоритет № 2022117392 от 27.06.2022 г.).

Структура и объем диссертации

Диссертация построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемых сокращений и списка литературы. Работа изложена на 121 странице машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами и 9 рисунками. Список литературы включает 192 источника, изданных в последние 5 лет (28 отечественных и 164 зарубежных авторов).

ГЛАВА 1

ОЖИРЕНИЕ И БЕСПЛОДИЕ: ДОКАЗАННОЕ И ИЗУЧАЕМОЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Клинические эффекты ожирения на женское бесплодие

Проблема демографии в России продолжает оставаться напряженной уже в течение 100 лет. Низкая рождаемость, высокая смертность, рост частоты бесплодных пар – остаются нерешенными проблемами общества и здравоохранения [12].

Развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) дало шанс многим бездетным парам стать родителями. Однако, несмотря на достижения современной медицины, количество бесплодных пар и протоколов ВРТ ежегодно растет без тенденции к снижению. Согласно отчету Российской Ассоциации Репродукции Человека, прирост программ ВРТ только с 2018 по 2019 гг. составил 4,2 %. Программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ) позволяют преодолеть бесплодие любого генеза [6]. Однако несмотря на это во многих регионах России, в том числе и в Алтайском крае сохраняется отрицательный прирост населения [10].

Одной из наиболее распространённых соматических патологий, негативно отражающихся на репродуктивном здоровье женщин и мужчин, является ожирение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2018), 650 млн (13 %) населения страдают ожирением (11 % мужчин и 15 % женщин), более 1,9 млрд (39 %) взрослых, старше 18 лет (39 % мужчин и 40 % женщин) имеют избыточный вес. С 1975 по 2018 гг. количество человек, имеющих ожирение, во всем мире выросло более чем втрое, а распространенность метаболического синдрома во многих странах составляет 10-30 % [9]. Согласно последним данным Национального центра статистики здравоохранения США,

распространенность тяжелого ожирения ($\text{ИМТ} > 40 \text{ кг / м}^2$) значительно выше у женщин (11,5 %), чем у мужчин (6,9 %) [154].

По данным Росстата, Алтайский край является лидером среди субъектов Российской Федерации по частоте ожирения уже более чем в течение 5 последних лет [25]. С каждым годом распространенность ожирения среди женщин репродуктивного возраста неуклонно растет [39].

Избыточный вес отрицательно сказывается на репродуктивном потенциале, что в первую очередь связано с функциональными изменениями в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Женщины с ожирением часто имеют более высокий уровень циркулирующего инсулина, который, как известно, является стимулом для увеличения выработки андрогенов яичниками. Андрогены ароматизируются в эстрогены на периферии из-за избытка жировой ткани, это приводит к запуску отрицательной обратной связи и влияет на выработку гонадотропинов, нарушая физиологичный процесс гормональной регуляции. Возникает нарушение стероидогенеза в яичниках, что клинически проявляется в виде ановуляции и нарушении менструальной функции [35]. Гиперинсулинемия играет важную роль в патогенезе синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), который характеризуется олигоменореей и гиперандрогенизмом. Женщины с ожирением часто демонстрируют более тяжелый фенотип СПКЯ [23, 54]. Накопление жировой ткани в избытке приводит к нарушению фертильности в основном из-за хронической ановуляции. Важно отметить, что существует несколько факторов, которые влияют на процесс ановуляции, часто они происходят одновременно: окислительный стресс, который влияет на состав фолликулярной жидкости, изменения в метаболизме половых гормонов, а также формирование резистентности к инсулину [110]. Экспериментально было показано, что инсулин оказывает таргетное действия на стероидогенез, через свой собственный рецептор, он стимулирует тека-клетки, которые производят андрогены, а также стимулирует рост стромальных клеток [98]. Другой предполагаемый механизм гиперандрогении, вызванный гиперинсулинемией, происходит через инсулиноподобный фактор роста-I (IGF-I), который секретируется тканью яичников, его рецепторы также расположены на

интерстициальных и стромальных клетках. Инсулин усиливает активность лютеонизирующего гормона (ЛГ) на клетках гранулезы, оказывая два различных эффекта на преовуляторный фолликул, а именно активацию стероидогенеза и ингибирование митоза, таким образом, сдерживая терминальную дифференцировку этих клеток, в результате усиленного стероидогенеза из-за инсулина и его взаимодействия с ЛГ. Неблагоприятная среда может вызывать блокировку роста фолликула, преждевременную лютеинизацию, приводить к нарушению менструального цикла и ановуляции [142]. Интересен факт, что часть женщин с ожирением остаются субфертильными даже при отсутствии овуляторной дисфункции. Исследования показали снижение плодовитости у женщин с ожирением и нормальными циклами, в которых вероятность спонтанного зачатия линейно снижалась с каждой точкой ИМТ > 29 кг / м² [171].

В случае наступления беременности профицит массы тела до и на фоне беременности – это серьезный риск для здоровья матери и плода. Среди женщин с ожирением выше шанс ранней спонтанной потери беременности, а также выше частота пороков развития, проявляющаяся в основном патологией нервной трубки и пороками сердца [158, 130]. На поздних сроках беременности при ожирении возрастает риск развития гестационного сахарного диабета (ГСД), преэклампсии (ПЭ), артериальной гипертензии (АГ), плацентарной недостаточности, преждевременной отслойки плаценты, многоводия, антенатальной гибели плода, макросомии, выше вероятность кесарево сечения, а также риски развития анестезиологических и послеродовых осложнений [5, 15, 36, 39].

1.2 Ожирение и ВРТ

Существуют данные, что среди женщин с ожирением снижена результативность программ ЭКО, и им необходимо большее количество попыток для наступления беременности [108]. В ряде стран ИМТ является одним из пропускных критериев для вступления в программы ВРТ. Так, например, в Англии и Шотландии допустимый предел ИМТ составляет не ниже 19 и не выше 30. В

Северной Ирландии и Новой Зеландии порог по ИМТ – 35 [84]. Кроме того, некоторые комиссии накладывают ограничение по ИМТ и на партнера-мужчину [169]. Zhao Z. et al. в исследовании оценили комбинированное и независимое влияние ИМТ как у мужчин, так и у женщин на совокупные исходы беременности после ВРТ. В исследование было включено 15 972 пары. Авторы обнаружили, что показатели наступления беременностей еще больше снижаются, если оба партнера имеют избыточный вес [172]. Поэтому одним из оснований для отказа в проведении программ ВРТ женщинам с ожирением может быть то, что они не являются результативными. Как обсуждалось выше, беременность у пациенток с ожирением связана с более высоким риском осложнений, которые угрожают здоровью матери, снижается вероятность живорождения и появляются потенциальные риски в долгосрочной перспективе для рожденного доношенного здорового ребенка [36, 153]. Согласно одному из последних метаанализов (2019), уровень живорождаемости у женщин с ожирением, проходящих ЭКО, статистически значимо снижен (RR = 0,85) по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. Повышение ИМТ было связано с увеличением частоты выкидышей (12,6 % у женщин с нормальной массой тела против 22,2 % у женщин с ИМТ ≥ 40 кг/м²) у женщин, которые зачали с помощью ЭКО / ИКСИ [83].

Негативные последствия ожирения на функцию яичников и качество ооцитов обсуждается в литературе [167]. В яичнике цитокины играют важную роль, в некоторых исследованиях показана связь с результативностью программ ЭКО [27]. На клеточном уровне ожирение вызывает липотоксичность, приводящую к повышению уровня провоспалительных цитокинов в системном кровообращении. Эти цитокины приводят к воспалительному эффекту в тканях-мишенях. Известно, что яичники имеют хорошую васкуляризацию и могут подвергаться воспалительной атаке, что приводит к изменению состава фолликулярной жидкости, которая является микроокружающей средой для ооцита. У полных женщин метаболомика фолликулярной жидкости изменяется различными путями, особую роль играет развитие оксидативного стресса [134,

143]. Увеличение ИМТ приводит к снижению количества ооцитов, зигот и бластоцист [167].

Появляются доказательства нарушения восприимчивости эндометрия у пациентов с ожирением, проходящих ЭКО. Используя методы функционального геномного анализа для изучения паттернов экспрессии генов эндометрия, Comstock et al. продемонстрировали дисрегуляцию генов, кодирующих цитокины и иммунные клетки во время окна имплантации у женщин с ожирением [69]. На уровне органелл ожирение связано с оксидативным стрессом эндоплазматического ретикулума и с митохондриальной дисфункцией [56].

Одним из способов начать распутывать разносторонние эффекты ожирения на яйцеклетку и эндометрий являются исследования с участием суррогатных носителей (матерей). Ранее встречались работы, в которых было показано отрицательное влияние высокой массы тела суррогатных матерей на частоту имплантации [67]. Однако Fuchs Weizman et al. в своем исследовании показали, что частота наступления клинической беременности, живорождений и выкидышей существенно не различаются между суррогатными носителями в зависимости от их ИМТ [70]. Аналогичные результаты в отношении беременности и живорождаемости были описаны с циклами донорства ооцитов, включающими когорты с нормальным весом и ожирением [52].

Несмотря на то, что такой подход является многообещающим, приведенные выше результаты являются предварительными и должны интерпретироваться с осторожностью, поскольку исследования были ограничены небольшим числом участников с тяжелым ожирением. Поэтому необходимы дополнительные исследования, направленные на уточнение связи ожирения и бесплодия, влияния ожирения у бесплодных пациенток на эффективность ЭКО.

1.3 Особенности нутриентного статуса пациенток с бесплодием и ожирением

В настоящее время современное научное сообщество уделяет особое внимание изучению влияния нутриентов на организм человека, в том числе и при различных патологических состояниях. Развитие заболевания сопровождается изменением в биохимии человеческого организма и сопряжено с изменением в статусе витаминов и минералов [44]. На сегодняшний день некоторые жирорастворимые витамины приравниваются к гормоноподобным веществам [18]. Нутриенты являются необходимыми компонентами для поддержания нормального гомеостаза организма как дефицит, так и их избыток может оказывать неблагоприятное влияние, приводя к прогрессированию патологических процессов [40]. Коррекция нутриентного статуса является обязательным этапом подготовки к беременности всех женщин, при этом стоит отметить, что наличие соматической патологии может вносить свои коррективы. Согласно данным литературы, ожирение сопряжено с дефицитом витаминов и минералов, часть из них связаны и с нарушением фертильности, что позволяет предположить наличия взаимосвязей в формировании этих двух патологических состояний [44].

Ожирение оказывает влияние на репродукцию человека, витамина Д, также играет важную роль как для мужской, так и для женской фертильности [188]. Распространенность дефицита витамина Д колеблется от 8 до 90 % в Европе, достигая больше 50 % в западноевропейских популяциях [184]. Недостаточность витамина Д среди детского и взрослого населения России достигает 80 % [8].

Витамин Д является жирорастворимым гормоном, обладающим плеiotропным действием. Он вырабатывается эндогенно через дермальный синтез, в результате воздействия на кожу ультрафиолетовых лучей спектра В. Диета считается плохим источником витамина Д, однако он может быть получен при использовании добавок эргокальциферола или холекальциферола [136]. После приема внутрь или синтеза в коже, липофильный неактивный витамин Д обратимо связывается с витамином D, связывающим белком (VDBP) и в меньшей степени с

альбумином. Затем он транспортируется в печень, где подвергается ферментативному превращению в 25-гидроксивитамин D (25(OH)D). После гидроксилирования в печени метаболиты снова обратимо связываются с VDBP и транспортируются в почки для активации [161]. VDBP играет фундаментальное значение для поступления 25(OH)D в клетки почечных канальцев. В почках 25(OH)D гидроксилируется 1 α -гидроксилазой (CYP27B1) до 1,25-дигидроксивитамин D (1,25 (OH)₂D), эта фракция является активной формой витамина D [45]. Фракция 1,25(OH)₂D₃ связывается с ядерным рецептором витамина D (VDR), присутствующим в большинстве клеток и тканей человека, (в том числе в печени, кишечнике, почках, плаценте, эндометрии, гипофизе, яичниках и β -клетках поджелудочной железы), чтобы осуществлять свои биологические функции [138].

Ожирение может способствовать низким концентрациям витамина D, из-за его накопления в жировой ткани, что приводит к обкрадыванию витамина D в системе кровообращения [156]. Фермент, который катализирует гидроксилирование витамина D в его активные формы, вырабатывается в более низких концентрациях у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами, у которых вес в норме [50]. Рецепторы VDR регулируют гены, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов, это объясняет потенциальную роль дефицита витамина D в патогенезе метаболического синдрома [45].

Aghadavod et al. в своем исследовании оценивали экспрессию VDR в клетках гранулезы яичников, показали сильную отрицательную корреляцию ИМТ с низкой экспрессией VDR у пациентов с СПКЯ и избыточным весом по сравнению с пациентами с СПКЯ и нормальным весом [81]. Дефицит витамина D обеспечивает потенциальную патогенетическую связь с бесплодием [188]. Эксперименты *in vitro* позволили оценить роль витамина D в фертильности, продемонстрировав его участие в регуляции имплантации эмбриона и фолликулогенезе [182]. Нарушение созревания яйцеклеток, задержка развития фолликулов могут быть результатом нарушения гомеостаза кальция и паратиреоидного гормона, этот процесс развивается вторично вследствие дефицита витамина D [78]. У женщин витамин D играет важную роль в плацентарном стероидогенезе и децидуализации эндометрия.

Гормоны, включая эстрадиол, прогестерон, хорионический гонадотропин человека и плацентарный лактоген человека, также регулируются системой витамина Д и важны для материнской иммунотолерантности, регуляции маточно-плацентарного кровотока и неоваскуляризации [187].

Недавние исследования показали, что недостаточность витамина Д отрицательно влияет на фертильность и наступление клинической беременности у женщин, подвергающихся ЭКО. Авторы считают, что эффект опосредуется как на уровне яичников, так и на уровне эндометрия. Было продемонстрировано, что пациентки с низким уровнем витамина Д реже достигали стадии переноса эмбрионов и имели более низкие шансы на успешную имплантацию [189]. Основываясь на данных, представленных в систематическом обзоре и метаанализе 11 когортных исследований, включающих 2700 женщин, изучающих связь между статусом витамина Д и результатами ВРТ, сообщалось о более высоких показателях живорождения у женщин с достаточным содержанием витамина Д по сравнению с женщинами у которых был выявлен дефицит [186].

Еще одним важным нутриентом, отвечающим за здоровье матери и ребенка, является фолиевая кислота. Значение фолиевой кислоты с точки зрения нормального течения беременности и развития плода достаточно изучены. В акушерской практике дотация фолиевой кислоты женщинам, планирующим беременность, является первым и обязательным пунктом. Главной задачей врача является создание оптимального фолатного статуса у женщин до и во время беременности [145].

Фолаты являются водорастворимыми, незаменимыми, химическими соединениями на основе фолиевой кислоты. Они участвуют во многих обменных процессах, одним из которых являются синтез нуклеотидов и репликация дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Эти процессы важны для поддержания процессов физиологического деления и нормального роста всех клеток в организме, именно поэтому фолатный статус имеет огромное значение для роста и развития будущего ребенка. Эмбриональные клетки и ткани хориона относятся к быстро пролиферирующим, они очень чувствительны к дефициту фолатов.

Нарушение работы генома клеток трофобласта в процессе деления и дифференцировки приводит к дефектам эмбриогенеза, что может сопровождаться формированием пороков развития у плода и осложненного течения беременности. Доказано, что дефекты формирования нервной трубки напрямую зависят от дефицита фолиевой кислоты [82]. Еще в 2004 году согласно данным института Национального обследования здоровья и питания (NHANES) было показано, что увеличение ИМТ женщин детородного возраста связано с более низким уровнем фолиевой кислоты в плазме [129]. Также имеются исследования о положительной связи между ожирением у матери и риском врожденных пороков и дефектов у плода [90]. Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) утверждает, что прием фолиевой кислоты не ограничивается только профилактикой пороков развития у плода [86]. Доказано, что дополнительный прием фолатов снижает риск преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела, синдромом Дауна, пороком сердца и аутизмом [82]. FIGO относит женщин с ожирением в группу высокого риска по дефициту фолиевой кислоты, на основании этого они рекомендуют им более высокие дозы фолатов на этапе прегравидарной подготовки [87].

Важно отметить, что фолаты наравне с другими витаминами группы В играют важную роль в процессе метилирования и отвечают за уровень гомоцистеина. Гомоцистеин – это серосодержащая незаменимая аминокислота, образующаяся в результате метаболизма метионина, он играет жизненно важную роль в поддержании клеточного гомеостаза человека. Весь цикл преобразования гомоцистеина заключается в повторном метилировании до метионина через фолат-зависимый путь или через путь β -синтазы цистатионина в ходе транссульфурации до цистатионина [104].

Основными факторами, приводящими к повышению гомоцистеина, являются: мальабсорбция фолиевой кислоты и витамина В12, системные воспалительные заболевания, наследственные дефекты ферментов, участвующих в метаболизме метионина (метилентетрагидробиоптеринредуктазы, цистатионин- β -синтазы, метионин синтазы), малоподвижный образ жизни, курение, употребление

кофе, прием некоторых лекарственных препаратов (фибратов, метотрексата, изониазида, леводопа, теофиллина, фенитоина, закиси азота, триметоприма) [102]. Люди с ожирением входят в группу риска по гипергомоцистеинемии. Исследования показали, что у пациентов с ожирением плазменные уровни гомоцистеина выше, в то время как уровни фолиевой кислоты, витамина В12 и NO ниже, чем у лиц с нормальной массой тела [105]. Нормальной концентрацией общего гомоцистеина в плазме крови принято считать уровень <15 мкмоль/л [102]. Однако тенденция современных исследований в этой области приводит более низкие пределы нормы уровня гомоцистеина. Имеются данные, что повышение гомоцистеина выше 10 ммоль/л свидетельствует о наличии нарушений в фолатном цикле и высоком риске формирования пороков плода и осложнений беременности [60, 72]. В одном из исследований было продемонстрировано, что повышение уровня гомоцистеина $>8,5$ нмоль/л, связано с риском потери беременности на ранних сроках [106].

Высокие концентрации гомоцистеина способны снижать эффекты NO, повышать активность металлопротеина, вызывать развитие оксидативного стресса, митохондриальной и эндотелиальной дисфункции [155]. Исходя из этого, повышенный уровень гомоцистеина оказывает негативное влияние на репродуктивную систему и лежит в основе формирования некоторых осложнений беременности. Концентрация гомоцистеина коррелирует с качеством сперматозоидов, яйцеклеток и эмбрионов [126, 177]. В исследовании La Vecchia, среди 269 бесплодных женщин 69 % имели высокий уровень гомоцистеина в плазме крови [91]. Кроме того, было обнаружено, что более низкие уровни гомоцистеина коррелируют с большей вероятностью наступления клинической беременности и лучшей оценкой эмбрионов при ЭКО [63, 103]. Таким образом, доказано, что высокие уровни гомоцистеина в фолликулярной жидкости влияют негативно на женскую репродуктивную систему, через повышение продукции воспалительных цитокинов, усиление окислительного стресса и нарушения метилирования [73].

Кроме того, гомоцистеин способствует апоптозу клеток, формируя дисфункцию трофобласта. Также он уменьшает синтез NO эндотелиальными клетками и индуцирует накопление тромбоцитов, повышая тромбообразование, что в свою очередь влияет на плацентарную перфузию. Высокий уровень гомоцистеина связан с осложнениями беременности, включая привычное невынашивание, преэклампсию, преждевременные роды, отслойку плаценты, ограничение роста плода и гестационный сахарный диабет [140].

Еще одной серьезной проблемой наравне с распространенностью дефицита витамина Д и фолатов является дефицит железа. Общее содержание железа в организме составляет примерно 4 г у мужчин и 2,5 г у женщин. Это железо делится между тремя активными фракциями: гемоглобин 65 %, миоглобин 10 % и ферменты 5 %. Остальное (20 % от общего количества) остаются неактивным и представлены в депо железа в виде ферритина и гемосидерина. Железо является переходным металлом и выполняет множество функций в более чем 180 биохимических реакциях в организме человека. Поэтому дефицит железа на всех уровнях – латентный дефицит железа (ЛДЖ), дефицит железа с микроцитозом или гипохромией, а также железодефицитной анемией, обязательно следует лечить [58].

Железодефицитные состояния имеет около 3,6 млрд человек, в половине случаев речь идет ЛДЖ [24]. Женщины репродуктивного возраста относятся к группе риска по железодефицитным состояниям. Распространенность железодефицитной анемии у беременных в России достигает 30-50 % [21]. Дефицит железа приводит к развитию железодефицитной анемии, которая приводит к формированию проблем со здоровьем, особенно среди беременных женщин [47, 151].

Существует связь между ожирением и риском развития дефицита железа. Эта связь наблюдается среди детей, подростков и взрослых [42]. Основным механизмом, связывающим ожирение и дефицит железа, является асептическое системное воспаление, которое наблюдается у пациентов с ожирением. У людей с избыточной массой тела и ожирением сывороточный гепсидин и сывороточный

интерлейкин-6 значительно выше, чем у людей с нормальным весом [170]. Гепсидин синтезируется в печени в результате стимуляции провоспалительными цитокинами. Недавнее исследование показало, что женщины с избыточным весом и ожирением имеют более высокий уровень гепсидина, маркеров воспаления, при этом у них отмечается более низкий статус железа в крови, даже при приеме его дополнительно, что указывает на низкую абсорбцию [173]. Лучшее понимание взаимосвязи между ожирением и дефицитом железа было получено, когда исследователи начали измерять маркеры воспаления и сывороточный гепсидин в дополнение к различным маркерам статуса железа [160].

Было отмечено, что фракционное поглощение железа отрицательно коррелирует с С-реактивным белком (СРБ) и ИМТ, уровнем сывороточного железа и трансферрином, в то время как ИМТ положительно коррелировал с сывороточным СРБ [38]. Аналогичным образом Kaner et al., исследовали взаимосвязь между дефицитом железа и ожирением у турецких женщин с избыточным весом и ожирением и сообщили, что риск дефицита железа может быть более вероятным при ожирении из-за повышенного уровня воспаления [117].

Таким образом, асептическое воспаление может маскировать дефицит железа в организме пациентов с ожирением. Однозначного стандарта для диагностики дефицита железа на фоне воспаления в настоящее время нет [114, 164]. Оценка распространенности латентного дефицита железа у женщин репродуктивного возраста с бесплодием описан в незначительном количестве публикаций и приблизительно составляет 30-60 % [141]. Низкие запасы железа в организме имеют не только негативные клинические проявления (слабость, утомляемость, снижение когнитивных функций, снижение иммунитета), но могут увеличить риск осложнений родов и перинатальных исходов [4, 115].

Железо играет важную роль в регуляции репродуктивной системы. В исследовании посвященном изучению состава фолликулярной жидкости было показано, что высокое содержание железосодержащего белка – лактоферрина было сопряжено с высокой скоростью оплодотворения и с хорошим качеством эмбрионов в программах ЭКО [53].

Подводя итоги проведённого анализа литературы по взаимосвязи ожирения и проблем репродукции, можно сказать следующее, что ожирение, являясь коморбидным патологическим состоянием, запускает в организме целый каскад биохимических изменений, которые приводят к риску развития нутриентного дефицита. В то же время дефицит некоторых нутриентов (витамина Д, железа, фолатов) усугубляет течение ожирения. Так формируется порочный круг, который тяжело поддается коррекции. В свою очередь и ожирение, и дефицит нутриентов – это значимые факторы риска инфертильности, в том числе и при решении проблемы бесплодия с помощью ЭКО, а при наступлении беременности ожирение и дефицит нутриентов ведет к разнообразным осложнениям периода гестации, родов, негативно отражается на здоровье новорожденных.

1.4 Роль оксидативного стресса в патогенезе инфертильности у пациенток с ожирением

Жировая ткань является полноценной железой, секретирующей большое количество биологически активных и гормональных веществ. Накопление в жировых клетках триглицеридов запускает процесс пролиферации, что сопровождается увеличением липидных капель и нарушением функции клеточных органелл. Формируется эндоплазматический стресс, который нарушает функцию клеток [125]. Накопление триглицеридов приводит к тому, что адипоцит становится больше физиологических размеров и в нем запускается процесс апоптоза [95]. Накопление телец апоптоза в межклеточном пространстве инициирует процесс воспаления. В паракринных клетках соединительной ткани усиливается синтез медиаторов воспаления, это постепенно приводит к развитию системного воспалительного ответа [34]. Таким образом, избыточное накопление жировой ткани становится основой для поддержания в организме хронического асептического воспаления [144]. Отложение жира в брюшной полости и в области внутренних органов приводит к развитию липотоксичности, которая является одной из главных причин оксидативного стресса [146].

Процесс воспаления и оксидативного стресса протекают параллельно. Повышение провоспалительных цитокинов приводит к активации никотинамидадениндинуклеотидфосфат-восстановленного-оксидазного (НАДФН-оксидазного) комплекса. НАДФН-комплекс является первичным источником запуска синтеза активных форм кислорода. Производство активных форм кислорода способствует формированию воспалительного ответа, запускает процесс митохондриального повреждения ДНК, что сопровождается истощением аденозинтрифосфата (АТФ) [94]. В плазме нарастает количество фрагментов митохондрий, которые являются индукторами системного воспаления [33]. Наличие корреляции между маркерами воспаления, оксидативного стресса и метаболического синдрома хорошо изучены. Некоторые ученые заявляют, что маркеры оксидативного стресса являются ранними маркерами метаболического синдрома [26, 107].

Доказана негативная роль оксидативного стресса на репродуктивную систему. Было обнаружено, что оксидативный стресс может повреждать яйцеклетки и ухудшать их способность к оплодотворению, приводить к фрагментации эмбриона и формированию многочисленных аномалий развития. Кроме того, оксидативный стресс считается одной из важных причин спонтанного и повторного выкидыша, высокий уровень активных форм кислорода снижает вероятность на успех ЭКО [181]. Формирование избыточного оксидативного стресса в яичниках является фактором, снижающим фертильность за счет развития в ооцитах митохондриальной дисфункции. Избыток прооксидантов блокирует АТФ и приводит к митохондриальной дисфункции. Качество ооцитов напрямую связано с работой митохондрии, формирование митохондриальной дисфункции неизбежно приводит к снижению качества ооцитов [162].

Основным биомаркером окислительного повреждения ДНК клеток является 8-гидроксидегуаназин (8-OHdG) [29, 80]. Согласно последним публикациям, 8-OHdG может расцениваться как потенциальный маркер гестационного сахарного диабета. Высокий уровень 8-OHdG на ранних сроках беременности является фактором, стимулирующим развитие гестационного сахарного диабета, тогда как

высокий уровень 8-OHdG, который остается после беременности, может индуцировать развитие сахарного диабета 2 типа [30]. Кроме того, маркер 8-OHdG ассоциирован с прогрессированием аутоиммунного тиреоидита во время беременности [31].

Al-Saleh et al. в 2021 году опубликовали результаты своего исследования, в котором они изучали статус оксидативного стресса у 599 пар, проходящих программу ЭКО. Биомаркеры оксидативного стресса, такие как малоновый диальдегид, 8-OHdG, перекись водорода, каталаза и общая антиоксидантная активность определяли в фолликулярной жидкости и семенной плазме. Для оценки ассоциаций между уровнями биомаркера оксидативного стресса и каждым гормоном использовалась отдельная многомерная линейная регрессия. Полученные результаты показали, что биомаркеры окислительного стресса и повреждения ДНК играют определенную роль в нарушении секреции половых гормонов у женщин и их партнеров-мужчин в результате повышения активных форм кислорода, либо из-за снижения антиоксидантной защиты. Увеличение каталазы в фолликулярной жидкости было связано со снижением риска плохого оплодотворения, а высокий уровень антиоксидантной активности в фолликулярной жидкости коррелировал с повышением шанса наступления беременности в программах ЭКО [149].

Таким образом, ожирение является негативным фоном для женской репродуктивной системы. Пациентки с ожирением входят в группу риска по неблагоприятным перинатальным исходам, материнской заболеваемости и смертности. Улучшить репродуктивное здоровье женщины, снизить частоту осложнений для матери и плода у пациенток с ожирением возможно только путем проведения прегравидарной подготовки. Целью которой является восстановление нормального гомеостаза клеток и организма в целом. Маркеры оксидативной и антиоксидантной системы являются показателями состояния общего гомеостаза человека, можно предположить, что оценка соотношения маркеров оксидативного стресса и антиоксидантной защиты могут быть информативны и в отношении оценки качества прегравидарной подготовки у женщин с ожирением.

1.5 Возможности прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием и ожирением к программам ВРТ

Современная медицина строится на принципах 5П-медицины (5ПМ): предиктивная, превентивная, партисипативная, персонализированная, прецизионная. Развитие 5ПМ предполагает создание диагностических и лечебных методик, в которых основное внимание уделяется изменчивости проявлений болезни в зависимости от индивидуальных особенностей пациента [100].

Знания генетики, физиологии и биохимии человеческого организма позволяют устанавливать критерии, к которым должен стремиться врач при лечении пациента. На смену эры патерналистской медицины приходит медицина взаимодействия пациента и врача [28]. Исследования показали, что повышенное внимание врача к пациенту является важным этапом для вовлечения пациента в лечение, особенно это актуально для тех, кто нуждается в длительной помощи [88]. Эффективная коммуникация играет ключевую роль в развитии отношений между врачом и пациентом, она важна для развития доверия [150]. Формирование комплаенса между врачом и пациентом является важным этапом на пути к здоровью. Патерналистическая модель отношений между врачом и пациентом подразумевает, что все решения принимает врач, и он же несет за них ответственность, пациенту отводится пассивная роль участника. Данная модель взаимоотношений показала низкую эффективность. Особенно в аспектах долгосрочных результатов лечения [163]. Развитие превентивной медицины дало толчок многим специалистам пересмотреть свою клиническую практику в сторону тесных взаимоотношений с пациентом на пути к его здоровью. Врач позиционирует себя как проводник-наставник, главной задачей которого является не просто назначить лечение, а провести модификацию образа жизни, которая привела пациента к патологии [118]. Истинная коррекция хронических неинфекционных заболеваний возможна, только в рамках превентивного подхода.

Ожирение – это то заболевание, успех лечения которого в большей степени зависит от самого пациента. Снижение мотивационных черт характера на фоне

ожирения, которые возникают по причине изменения нейронной пластичности, создают серьезную преграду на пути к выздоровлению. Доказано, что для формирования стойкой мотивации у пациентов по изменению образа жизни необходимо в течение первых 6 месяцев провести не менее 14 индивидуальных или групповых консультаций. Частый контакт имеет решающее значение для индукции клинически значимой потери веса, что подтверждается рандомизированным контролируемым исследованием [133].

Снижение массы тела является ключевой целью прегравидарной подготовки пациенток с ожирением. Учитывая опыт специалистов в области коррекции ожирения, можно предположить, что индивидуальное сопровождение пациенток с ожирением на прегравидарном этапе позволит достичь лучших результатов в аспекте коррекции образа жизни и массы тела.

Индивидуальный подход важен не только в плане сопровождения пациента на этапе снижения веса, но и в составлении терапии, это касается и программ прегравидарной подготовки. Общая концепция прегравидарной подготовки хорошо разработана и представлена в клиническом протоколе Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) [20]. Однако стоит заметить, что подбор индивидуальных доз нутриентов может улучшить исходы беременности [137]. Важно не допустить отсутствия компенсации существующих дефицитов на этапе прегравидарной подготовки, а также не допустить передозировки нутрицевтических компонентов. Например, как дефицит, так и избыток железа связан с повышением уровня оксидативного стресса [68]. Баланс железа в организме играет весомую роль, особенно среди беременных женщин, ведь речь идет не только о здоровье матери, но и здоровье плода. Рутинное назначение железа беременным и женщинам, планирующим беременность даже в профилактической дозе, рекомендованной ВОЗ, без учета изначального статуса железа не приветствуется многими авторами, так как перегрузка железом ассоциирована с патологией беременности, новорождённых, а также негативным влиянием на репродуктивную систему [116]. Трудность в постановке диагноза может возникнуть при наличии латентного дефицита железа. Ферритин считает

ключевым показателем, позволяющим оценить уровень запаса железа в организме, однако повышение данного белка также сопряжено с воспалением. Это означает, что в группе пациенток с ожирением уровень ферритина может быть ложно завышен и может не отражать истинный статус железа в организме. Для достоверной интерпретации уровня ферритина его следует оценивать совместно с маркерами воспалительного ответа (ИЛ-6, СРБ, ФНО-а). В неясных ситуациях может быть полезно повторное измерение параметров на фоне снижения веса или дополнительное измерение других маркеров, отвечающих за обмен железа (гепсидин, рецептор растворенного трансферина) [58]. В случае диагностики дефицита железа у пациенток с ожирением, предпочтение в выборе терапии стоит отдавать пероральному приему препаратов с обязательным условием снижения массы тела. Высокий уровень гепсидина, который синтезируется в печени вследствие стимуляции факторами воспаления, снижает абсорбцию железа из кишечника, следовательно, пациенткам с ожирением может потребоваться больше времени для компенсации дефицита. Внутривенная и внутримышечная терапия препаратами железа у пациенток с ожирением не желательна, так как такой способ лечения сопряжен с повышением уровня оксидативного стресса и с еще большим потенцированием процессов воспаления [75].

Женщины с ожирением входят в группу высокого риска по дефициту фолатов, наблюдалась отрицательная корреляция между увеличением ИМТ и уровнем фолатов в плазме, но без корреляции между ИМТ и концентрацией фолата в эритроцитах [89]. Согласно рекомендациям FIGO и Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС), пациентки с ожирением должны получать более высокие дозы фолиевой кислоты (1000-5000 мкг), на этапе прегравидарной подготовки [20, 87]. Однако не стоит забывать о том, что прием неоправданно высоких доз фолиевой кислоты чреват негативными последствиями, среди которых, согласно литературным данным, встречается: риск развития дефицита В12, повышение риска некоторых видов рака, риск развития заболеваний гиперчувствительности и щитовидной железы, аномальное развитие гиппокампа, мозжечка, поведенческие изменения, ухудшение памяти [120, 191].

Избыток фолиевой кислоты может приводить к развитию так называемого «фолиевого парадокса», когда избыток экзогенной фолиевой кислоты в плазме крови будет ингибировать фолат-транспортные ферменты, угнетая тем самым метаболизм биологически эндогенных фолатов [92].

Поэтому проблема оптимальной длительности и доз приема фолиевой кислоты на этапе планирования беременности и при беременности остается актуальной. Оценка статуса фолатов затруднительна. Наиболее точным маркером является оценка фолиевой кислоты в эритроците, однако данный анализ не введен в рутинную практику. Уровень фолиевой кислоты в плазме крови считается мало достоверным и не отражает истинный статус фолиевой кислоты в организме. Гомоцистеин является косвенным маркером, отражающим статус фолатного цикла [131]. Кроме того, повышение его уровня является прямым назначением для лечения высокими дозами фолатов [93].

Рутинное назначение профилактических доз витамина D пациенткам с ожирением на прегравидарном этапе может не привести к компенсации дефицита [132]. В исследованиях показано, что пациентки с ожирением нуждаются в более высоких дозах витамина D, кроме того, им необходимо больше времени для того, чтобы довести его до нормы [145]. Анализ крови на 25(OH)D позволяет точно подобрать необходимую дозу как для профилактики, так и для лечения.

Коррекция веса и инсулинорезистентности на этапе прегравидарной подготовки позволяет снизить риски развития ГСД, макросмии новорожденных, ПЭ, АГ беременных, а кроме того, позволяет повысить результативность программ ЭКО [14, 112]. Снижение инсулинорезистентности связано с коррекцией веса, но в случае наличия предиабета одного снижения веса бывает недостаточно [2]. В такой ситуации следует рассмотреть вопрос о целесообразности назначения препаратов, включающих компонент для снижения аппетита и инсулиносенситайзер. Комбинация сибутрамина и метформина хорошо себя зарекомендовала в клинической практике [7]. Решение о необходимости назначения комбинированных препаратов должно приниматься совместно с врачом эндокринологом. Оценка статуса углеводного обмена на прегравидарном этапе

среди пациенток с ожирением позволяет выявить пограничное состояние предиабета либо сахарного диабета, а, следовательно, своевременно провести лечебные мероприятия.

Прегравидарная подготовка в группе пациенток с ожирением, планирующих ЭКО, должна быть направлена не только на профилактику акушерских и перинатальных рисков, но и способствовать повышению шанса наступления беременности в данной группе пациенток. Повторные неудачи ЭКО сопряжены с негативными последствиями. Неудача приводит к разочарованию, тяжелым переживаниям, иногда к депрессии и формированию хронического стресса. Во время протокола все силы пары направлены на результат, скрупулезное следование протоколу, томительное ожидание цифр хорионического гонадотропина (ХГЧ). При этом важно чтобы не допускалась мысль о том, что зачатие может не состояться. Такой настрой необходим, так как неуверенность в успехе может отрицательно влиять на результат [16].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что роль ожирения для реализации репродуктивной функции как в естественном, так и при экстракорпоральном оплодотворении является не решенным вопросом; установлено, что ожирение ассоциируется с нарушениями нутриентного и метаболического статуса, что само по себе может причиной инфертильности, но данных о метаболическом и нутриентном статусе пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и ожирением, планирующих ЭКО, в научной литературе практически отсутствуют. Существует мнение, что прегравидарная подготовка любой пациентки повышает шанс на успешное зачатие и рождение здорового ребенка, однако программ прегравидарной подготовки пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и ожирением к программам ЭКО, составленных с учетом их исходного метаболического статуса, на современном этапе не разработано и не внедрено в рутинную практику врача акушера-гинеколога. Все вышеперечисленные дискуссионные вопросы требуют дальнейшего изучения и решения.

Материалы главы 1 отражены в публикациях:

1. ОЖИРЕНИЕ, РЕПРОДУКЦИЯ И ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС / Жук Т.В., Яворская С.Д., Востриков В.В. // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14. – № 4. – С. 16-22.

2. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕСПЛОДНОГО БРАКА В РЕГИОНЕ С МАЛОЙ ПЛОТНОСТЬЮ НАСЕЛЕНИЯ / Салдан И.П., Востриков В.В., Маркова Е.А., Кузнецова Т.А., Жук Т.В., Болгова Т.А. // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25. – № 1. – С. 49-59.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа исполнена в период 2016-2022 гг. на кафедре акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (зав. кафедрой – д.м.н., профессор О. В. Ремнева), в соответствии с планом научно-исследовательской работы Алтайского государственного медицинского университета (номер государственной регистрации АААА-А19-119100990009-1). Клиническая база для реализации практической составляющей работы – это Сибирский институт репродукции и генетики человека (директор – Дубровин М.А., главный врач – к.м.н., Востриков В.В.).

Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол № 14 18.11.2016 г.). На этапе включения в исследование все пациентки заполняли информированное согласие на участие в научно-исследовательской работе и использование их биологического материала согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра.

2.1 Этапы и дизайн исследования

Научно-исследовательская работа включила в себя три этапа исследования: ретроспективный и два проспективных (Рисунок 1). В исследовании приняли участие 331 (218+53+60) женщин с трубным фактором бесплодия, планирующих ЭКО. Все пациентки, включенные в исследование, были обследованы согласно действующему на период набора первичного материала приказа Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования

вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Критерии включения и исключения для всех этапов исследования были идентичны.

Критерии включения:

- возраст 18-35 лет;
- бесплодие трубного происхождения;
- ИМТ 18,5 – 24,9 (группа сравнения)
- ИМТ больше 30 (основная группа)
- программа ЭКО
- подписанная форма информированного согласия.

Критерии исключения:

- другие методы ВРТ (ИКСИ, внутриматочная инсеминация, программы с участием суррогатных матерей, программы донации ооцитов, донации спермы);
- мужской фактор бесплодия;
- отмена переноса эмбриона;
- антимюллеров гормон (АМГ) ниже 1 нг/мл;
- тяжелая экстрагенитальная патология;
- опухоли яичников, миома матки, распространенная форма эндометриоза, требующие оперативного лечения;
- врожденные пороки развития матки;
- СПКЯ

Все три этапа исследования носили сравнительный характер и имели две группы сравнения: А – основная группа – пациентки с ожирением (ИМТ \geq 30) и

трубным фактором бесплодия; Б – группа сравнения – пациентки с нормальной массой тела (ИМТ= 18,5-24,9) и трубным фактором бесплодия.

Первый (ретроспективный) этап (2016-2018 гг.) – сравнительная оценка эффективности протоколов ЭКО пациенток с трубным фактором бесплодия в зависимости от их исходной массы тела.

Для решения поставленной задачи был проведен ретроспективный анализ медицинской документации 218 пациентов, взятых в программу ЭКО.

В зависимости от величины ИМТ все пациентки, включенные в исследование, были разделены на 2 группы сравнения: 1А (основная) – 106 пациенток с ИМТ ≥ 30 ; 1Б (сравнения) – 112 пациенток с ИМТ = 18,5 – 24,9.

Сравнительный анализ данных пациентов основной и контрольной групп проведен по следующим направлениям: оценка социального статуса, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, протоколов стимуляции суперовуляции в программах ЭКО, эмбриологических протоколов, частоты наступления беременности и их исходов.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ (2016-2021 гг.)



Рисунок 1 – Этапы и дизайн исследования

Второй (проспективный) этап (2018-2020 гг.) включал в себя решение нескольких задач:

- оценка уровня маркеров оксидативного стресса 8-OHdG, воспаления (СРБ), антиоксидантной системы (общей антиоксидантной способности) у пациенток с трубным фактором бесплодия, планирующих ЭКО, имеющих ожирение или нормальную массу тела;

- оценка уровня витамина Д, гомоцистеина и ферритина у пациенток с трубным фактором бесплодия, планирующих ЭКО, имеющих ожирение или нормальную массу тела;

- оценка липидного и углеводного обмена (инсулина плазмы крови, глюкозы, гликолизированного гемоглобина (HbA1c), холестерин триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), с последующим расчетом индекса инсулинорезистентности (НОМА) и индекса атерогенности) у пациенток с трубным фактором бесплодия, планирующих ЭКО, имеющих ожирение или нормальную массу тела.

Исследовательскую группу составили 53 пациентки: 2А (n=25) - с ИМТ ≥ 30 (основная); 2Б (n=28) – с ИМТ = 18,5- 24,9 (сравнения).

Исследование в малой группе проведено с целью изучения и обоснования концепции разработки прегравидарной подготовки у пациенток с бесплодием и ожирением. Согласно литературным данным, пациентки с трубным фактором бесплодия входят в группу риска по хроническому эндометриту [1, 17]. Учитывая этот факт, пациентки, вошедшие в данное исследование, были обследованы на предмет хронического эндометрита и при его выявлении прошли курс терапии. Забор крови на все биохимические маркеры осуществлялся однократно, перед вступлением пациенток в протокол стимуляции суперовуляции.

Третий (проспективный) этап (2018-2021 гг.) – разработка и клиническая апробация программы, персонализированной прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением, планирующих ЭКО.

Программа прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением была составлена с учетом действующих на тот момент клинических рекомендаций «Прегравидарная подготовка» (МАРС, 2016) и данных, полученных после проведения и анализа результатов первого и второго этапов исследования. Основными целевыми точками программы были снижение массы тела, нормализация метаболического статуса, включая окислительно-восстановительный и витаминно-микронутриентный статус.

Для клинической апробации и оценки эффективности программы прегравидарной подготовки инфертильных пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия были отобраны 60 пациенток, которые обратились в Сибирский институт репродукции и генетики с целью проведения ЭКО.

После предварительного собеседования и подписания информированного согласия на участие в клиническом исследовании, с учетом приверженности пациенток к форме и объему прегравидарной подготовки, были сформированы 2 группы сравнения: 3А (основная) – 30 пациенток, которые дали согласие на применение авторской программы; 3Б (сравнения) – 30 пациенток, которым проведена стандартная прегравидарная подготовка согласно (МАРС, 2016) в виде рекомендаций по питанию и модификации образа жизни, без индивидуального сопровождения, дотация витаминов и микронутриентов в виде ежедневного приема комбинированных витаминно-минеральных комплексов (Элевит Пронаталь, Байер АГ) [19].

Длительность программ прегравидарной подготовки у пациенток основной группы составила от 3 до 6 месяцев, у пациенток группы сравнения – 3 месяца.

Конечными точками оценки клинической эффективности программ прегравидарной подготовки считали: 1 – частоту наступления беременности; 2 – срочные роды здоровым новорожденным.

2.2 Авторская программа прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением к ЭКО

Учитывая литературные и собственные данные (ретроспективный этап исследования) о неблагоприятном влиянии на эффективность программ ЭКО ожирения, первым и основным шагом программы прегравидарной подготовки явились мероприятия по снижению массы тела. Все пациентки находились на персонифицированном сопровождении по модификации образа жизни с акцентом на изменение рациона питания и увеличением физической активности.

Персонифицированное сопровождение включало два этапа:

1 этап (обучение): длительность его составляла 2 недели, в течение этого срока пациенты ежедневно информировали врача о составе своего рациона питания, а также количестве физической активности и режиме сна.

2 этап (контроль): подразумевал отчет пациента 1 раз в неделю, который включал в себя фиксацию веса, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), жалоб и оценку общего самочувствия.

Лекарственное сопровождение подбиралось индивидуально с учетом индивидуальных показателей уровня гомоцистеина, витамина Д, ферритина, С-реактивного белка, углеводного и липидного статуса пациентки.

Согласно базовым клиническим рекомендациям «Прегравидарная подготовка» (МАРС, 2016), в программу прегравидарной подготовки были включены 250 мкг йода. Подбор дозы фолиевой кислоты зависел от уровня гомоцистеина.

Если у пациентки был установлен уровень гомоцистеина >10 мкмоль/л, то принималось решения о необходимости назначения более высоких доз фолиевой кислоты.

- >10 мкмоль/л – фолиевая кислота 4000 мкг в сутки курсом 8 недель.

Контроль крови на гомоцистеин, принятие решения о коррекции дозы.

- <10 мкмоль/л – фолиевая кислота 1000 мкг в сутки, до наступления беременности. Контроль крови на гомоцистеин в рамках исследования по завершению прегравидарной подготовки.

При установленном дефиците витамина Д коррекция дефицитного состояния проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями «Дефицит витамина Д у взрослых: диагностика, лечение и профилактика» (2015) [3].

- <20 нг/мл- витамин Д 10 000 МЕ в сутки, курсом 8 недель. Контроль крови на 25-ОН-Д, принятие решения о коррекции дозы.

- 20-29 нг/мл-витамин Д 10 000 МЕ в сутки, курсом 4 недель. Контроль крови на 25-ОН-Д, принятие решения о коррекции дозы.

- >30 нг/мл-витамин Д 4000 МЕ в сутки, курсом 4 недель. До наступления беременности. Контроль крови на 25-ОН-Д в рамках исследования по завершению прегравидарной подготовки.

Коррекция дефицита железа и его профилактика проводились в соответствии с клиническими рекомендациями [22].

При уровне ферритина:

- <30 нг/мл необходима коррекция латентного дефицита железа. Назначался препарат двухвалентного железа по 100 мг/сутки (в пересчёте на элементарное железо) 2 раза в день, курсом 8 недель. Контроль ферритина, принятие решения о коррекции дозы.

- >30 нг/мл – дотация железа не нужна. Контроль ферритина, в рамках исследования через 8 недель и по завершению программы прегравидарной подготовки.

- Если уровне СРБ 10 мг/л и более вопрос о необходимости дотации железа решался при уровне ферритина <50 нг/мл, с учетом рекомендаций гематолога.

Панель по оценке метаболического и углеводного обмена позволила принять решение о необходимых назначениях лекарственной терапии, направленной на снижение аппетита и коррекцию углеводного обмена.

При выявлении «предиабета» (уровень глюкозы плазмы крови – 6,1–6,9 ммоль/л и/или значения гликозилированного гемоглобина (HbA1c) 5,7–6,4%) пациенткам, после консультации эндокринолога назначалась терапия комбинацией препаратов Метформин (850 мг) + Сибутрамин (10 мг). Терапия проводилась на старте программы, курсом от 1 до 3-х месяцев.

Схема программы прегравидарной подготовки представлена на рисунке 2.



Рисунок 2 – Алгоритм программы прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением к программам ЭКО

2.3 Методы общей лабораторной диагностики и специфических маркеров пациенток с бесплодием и ожирением, планирующих ЭКО

Пациентки, вступающие в программы ЭКО, были обследованы по Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» от 23 августа 2012 г.

Пациенткам с ожирением назначалось дополнительно обследование в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 752н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при ожирении», включающее в себя:

- исследование уровня инсулина плазмы крови;
- исследование уровня глюкозы;
- исследование уровня HbA1c;
- анализ крови по оценке липидного обмена (общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), индекс атерогенности).

Дополнительно в рамках проведения данного диссертационного исследования были проведены следующие лабораторные исследования в группах: определение концентрации антиоксидантов (общей антиоксидантной способности), маркера оксидативного стресса 8-OHdG, концентрации СРБ, гомоцистеина, ферритина, витамина Д (25-OH-D). Забор материала и лабораторная диагностика проводилась на базе СИРГ. Кратность забора крови различалась по группам (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Характеристика забора крови на маркеры по группам

Группа	До/После	Обследование по приказу 107н	Обследование по стандарту 752н	Общая антиоксидантная активность	8-OHdG	Ферритин	СРБ	Гомоцистеин	Витамин Д
2А	-	+	+	+	+	+	+	+	+
2Б	-	+	-	+	+	+	+	+	+
3А	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3Б	-	+	+	+	+	-	+	-	-

Такие показатели как ферритин, гомоцистеин, витамин Д у некоторых пациентов оценивались на промежуточном этапе, с целью динамической оценки проводимой коррекции дефицитов нутриентов и дальнейшим подбором рабочей дозы. Контрольный забор крови на маркеры воспаления, оксидантного и антиоксидантного статуса проводился на этапе вступления в программу прегравидарной подготовки и перед вступлением в протокол ЭКО. Диагностика проводилась методами биохимической реакции иммуноферментного анализа на аппарате «Multiskan Plus Plate Reader» Thermo Fisher Scientific (Type 355, Serial 355019186) и аппарате «Mindray Chemistry Analyzer» Model: BS-380 методом турбидиметрии.

Оценка общей антиоксидантной способности

Набор Antioxidant Assay Kit (Item: 709001; Batch: 0519127) «Имуноферментный набор для определения общей антиоксидантной способности» был использован для измерения общей антиоксидантной способности в сыворотке крови человека. Водно- и жирорастворимые антиоксиданты не разделяются при выполнении тестирования данным методом, так оценивается объединенная антиоксидантная активность всех компонентов (супероксид дисмутаза, каталаза и глутатион пероксидаза; макромолекулы

(альбумин, церулоплазмин и ферритин); ряд небольших молекул (аскорбиновая кислота, СС-токоферол, р-каротин, восстановленный глутатион, мочевая кислота и билирубин). Метод основан на способности антиоксидантов, присутствующих в образце, ингибировать окисление АВТS (2,2'-азино-бис-[3-этилбензтиазолин сульфонат]) до АВТS^{**+} метмиоглобином. Количество образовавшегося АВТS^{**+} может быть определено измерением абсорбции при длине волны 750 нм или 405 нм. При используемых условиях реакции антиоксидантов, присутствующих в образце, снижают абсорбцию при длине волны 750 нм или 405 нм пропорционально их концентрации. Способность антиоксидантов, присутствующих в образце, предотвращать окисление АВТS* сравнивается со способностью тролокса, водорастворимого аналога токоферола, и оценивается в миллимолярных эквивалентах тролокса. Антиоксидантная способность человеческой плазмы составляет 0,5-2 мМ тр/л.

Оценка маркера оксидативного стресса 8-ОН-2-деоксигуанозина

Набор DNA Damage ELISA Kit (Cat.no.: ADI-EKS-350; Lot.no.: 11011707G) «Иммуноферментный набор для специфического определения и измерения уровня 8-ОН-2-деоксигуанозина в моче, сыворотке и слюне» основан на быстром и чувствительном конкурентном иммуноферментном методе и предназначен для количественного определения 8-гидрокси-деоксигуанозина (8-ОНdG). В методе «Assay Designs DNA Damage ELISA» используются моноклональные антитела к 8-ОНdG, для связывания, на конкурентной основе, с 8-ОНdG из образца, стандарта, или предварительно нанесенного в лунки 96 луночного планшета. Анти-ОНdG, связавшиеся с 8-ОНdG образца или стандарта, удаляются при промывке, тогда как антитела, захваченные иммобилизованным 8-ОНdG, выявляются вторыми антителами, конъюгированными с HRP. В методе используется субстрат тетраметилбензидин и абсорбция измеряется на микропланшетном фотометре при длине волны 450 нм. Интенсивность желтого окрашивания обратно

пропорциональна концентрации 8-OHdG. Референтные значения для сыворотки 0,1-0,3 нг/мл.

Оценка уровня ферритина

Набор для определения ферритина FER Ferritin Kit (Particle-enhanced Immunoturbidimetric Assay Method) (REF0203; Lot:046119002), усиленный частицами. Иммунотурбидиметрический метод предназначен для определения уровня ферритина в сыворотке крови. В результате взаимодействия антител к ферритину, покрывающих латексные частицы, с антигеном в пробе происходит агглютинация. Процесс агглютинации определяется по изменению оптической плотности пробы, степень которого пропорциональна концентрации ферритина в пробе. Фактическое значение концентрации определяется затем по калибровочной кривой, сформированной при анализе калибровочных проб с известной концентрацией вещества. Референтный интервал для женщин 15-150 нг/мл.

Оценка С-реактивного белка (CRP)

Набор для определения CRP C-Reactive Protein Kit (REF: CRP0103; Lot:14892004) предназначен для количественного определения концентрации СРБ в сыворотке методом фотометрии. Концентрация СРБ определяется путём измерения поглощения иммунокомплекса антител с СРБ, присутствующим в пробе, поглощение повышается прямо пропорционально концентрации СРБ. В качестве образцов используется сыворотка. Анализатор автоматически вычисляет концентрацию СРБ в каждой пробе по калибровочной кривой, полученной в процессе калибровки. Референтный интервал <5,0 мг/л.

Оценка 25-ОН-D

Набор 25-ОН Витамин D 25-ОН Vitamin D (total) (REF: EIA-5396; Lot:00K111-2) ИФА предназначен для количественного определения общего 25-ОН Витамин D (Витамин D₂ и витамин D₃) иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке (человека). 25-ОН Витамин D ИФА-тест для твердофазного иммуноферментного анализа, основанный на принципе конкурентного связывания. На первом этапе образцы должны быть предварительно обработаны в отдельных пробирках с денатурирующим буфером для извлечения аналита, так как большая часть циркулирующего 25-ОН Витамина D связана в крови с VDBP (Белок связывающий Витамин D) в естественных условиях. После нейтрализации добавляются биотинилированный 25-ОН витамин D (ферментный конъюгат) и меченый пероксидазой стрептавидин (ферментный комплекс). После аккуратного перемешивания раствор переносится в лунки микропланшета. Эндогенный 25-ОН витамина D из образца конкурирует с биотинилированным 25-ОН-витамином D₃ за связывание с VDBG, который сорбирован в лунках микропланшета. Связанный 25-ОН витамин D обнаруживается с помощью ферментного комплекса. Для этого проводят инкубацию с последующей стадией промывки для удаления несвязанных компонентов. Цветную реакцию начинают добавлением субстрата фермента и останавливают после определенного времени. Интенсивность окраски обратно пропорциональна концентрации 25-ОН витамина D в образце. Референтный интервал представлен в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Референтные интервалы уровня витамина Д

Статус Витамина Д	25-ОН Витамин Д (нг/мл)	25-ОН Витамин Д (нмоль/л)
Отсутствие/дефицит	<10	<25
Недостаточность	10-29	25-72,5
Достаточность	30-100	75-250
Токсичность	>100	>250

Оценка уровня гомоцистеина

Набор для гомоцистеина (Кат. № : 046-001260-00) (метод ферментативного химического анализа) предназначен для определения его уровня в сыворотке или плазме крови. Ферментативный анализ основан на сопряжении ряда ферментативных процессов и косвенном определении гомоцистеина. При этом линейность результатов сохранялась от 5 до 80 мкМ/л с пределом чувствительности 1,82 мкМ/л. Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию гомоцистеина каждой пробы после выполнения калибровки. Референтные интервалы: сыворотка/плазма 5-15 мкмоль/л.

2.4 Методы статистической обработки

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2019 для работы с электронными таблицами и IBM SPSS Statistics v.27.

Проверка количественных признаков на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка.

В случае, если распределение признака отличается от нормального, количественные данные представлены при помощи медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3).

Для представления качественных признаков использовали относительные показатели (доли, %) с указанием абсолютных величин.

Сравнение двух независимых групп по одному или нескольким признакам, имеющим хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, или если вид распределений не анализировался, проводилось путем проверки статистической гипотезы о равенстве средних рангов с помощью критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test).

Сравнение номинальных данных двух независимых групп проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона (Pearson's chi-squared test).

В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом числе наблюдений хотя бы в одной ячейке менее 10, но более 5, рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йейтса (Yates's correction for continuity).

Если число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера (Fisher's exact test).

При сравнении 3-х и более зависимых выборок, распределение которых отличалось от нормального, проводилось с применением W-критерий Уилкоксона (Wilcoxon's signed-rank test), а для качественных критериев Мак-Немана.

С целью оценки вероятности наступления беременности нами был проведен ROC-анализ и рассчитаны величины AUC, характеризующие прогностическую значимость показателей.

ГЛАВА 3

ОЦЕНКА ИСХОДОВ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С ТРУБНЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

Хорошо известно, что исходный вес женщины оказывает значимое влияние на работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Дефицит веса ($ИМТ \leq 18,5$) или ее профицит, особенно ожирение ($ИМТ \geq 30$) могут быть самостоятельными причинами ановуляции и эндокринного бесплодия [59]. Данные научной литературы о влиянии ожирения на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий как в плане получения количества ооцитов и их качества, так и в плане частоты наступления беременности и её исходов представлены в малом объеме и противоречивы [46].

Для объективного понимания значимости исходного веса пациентки на эффективность ВРТ на первом этапе нашего исследования мы провели ретроспективный анализ карт и протоколов ЭКО пациенток с трубным фактором бесплодия. В анализ была включена медицинская документация 218 пациенток, которые по ИМТ были стратифицированы в две группы сравнения: группа 1А – 106 пациенток с ожирением ($ИМТ \geq 30$), группа 1Б – 112 пациенток с нормальной массой тела ($18,5 \geq ИМТ \leq 24,9$).

3.1 Медико-социальная характеристика пациенток групп сравнения

Все пациентки на момент включения в исследование находились в возрасте, соответствующему по шкале STRAW +10 репродуктивному периоду (раннему или расцвету). Средний возраст в группах значимо не различался, медиана для группы 1А составила 32 года ($Q1-Q3 = 29-34$), медиана для группы 1Б составила 31 год ($Q1-Q3 = 29-33$) ($p=0,221$).

На момент обращения в клинику ВРТ по поводу бесплодного брака все пациентки 1А группы страдали ожирением ($ИМТ \geq 30$), а пациентки 1Б группы имели нормальную массу тела ($18,5 \leq ИМТ \leq 24,9$). Медиана массы тела в группе 1А составила 89 кг ($Q1-Q3 = 80-92$), в группе 1Б 62 кг ($Q1-Q3 = 54-69$) ($p < 0,001$). Ожирение 1 степени установлено у 59 пациентов (55,7 %), второй степени – у 35 (33,0 %), третьей степени – у 12 (11,3 %).

При оценке репродуктивного статуса установлено, что пациентки двух групп сравнения, без значимых различий в группах, чаще имели вторичное бесплодие, чем первичное (Таблица 3.1). Длительность бесплодия в группах сравнения значимо не различалась: в группе 1А медиана составила 6 лет ($Q1-Q3 = 3-8$), а группе 1Б – 4 года ($Q1-Q3 = 2-8$) ($p=0,108$). Однако при изучении структуры бесплодия в сравниваемых группах установлены изначальные статистически значимые различия по фактору, классифицирующему бесплодие. Чисто трубное бесплодие значимо чаще имело место в группе пациенток с нормальной массой тела – 1Б (55,7 % и 86,6 %), тогда как пациентки с ожирением (группа 1А) значимо чаще имели сочетанное бесплодие (трубное и эндокринное (ановуляция) – (44,3 % и 13,4 %) ($p < 0,001$).

Таблица 3.1 – Структура бесплодия в группах сравнения

Признак	Группы				p
	1А (n=106)		1Б (n=112)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Первичное бесплодие	40	37,7	47	42	0,524
Вторичное бесплодие	66	62	65	58	
Только трубный фактор бесплодия	59	55,7	97	86,6	0,001
Сочетание трубного и эндокринного фактора	47	44,3	15	13,4	

При оценке социального статуса пациенток групп сравнения различий не было (Таблица 3.2). Большая часть пациенток групп сравнения были городскими жительницами (72,6 % и 81,3 %), меньшая часть пациенток постоянно проживала в сельской местности (27,4 % и 18,3 %) ($p=0,131$). Большинство женщин были работающими.

Таблица 3.2 – Социальная характеристика пациенток групп сравнения

Признаки	Группы				p
	1А (n=106)		1Б (n=112)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Место жительства					
Сельская местность	29	27,4	21	18,3	0,131
Город	77	72,6	91	81,3	
Характеристика труда					
Умственный труд	70	66	79	70,5	0,764
Физический труд	16	15,1	14	12,5	
Не работает	20	18,9	19	17	

При оценке соматического здоровья пациенток групп сравнения (Таблица 3.3) установлено, что пациентки 1А группы значимо чаще, чем их ровесницы с нормальной массой тела (группа 1Б) имели гипертензию, хронические заболевания лор-органов и желудочно-кишечного тракта с преимущественным поражением гепатобилиарной системы и кишечника, эндокринную патологию, ассоциирующуюся с гипофункцией щитовидной железы и гиперпролактинемией центрального генеза.

Таблица 3.3 – Структура соматической патологии в анамнезе пациенток групп сравнения

Анамнестические данные	Группы женщин				p
	1А (n=106)		1Б (n=112)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (K29; K25; K26; K21)	26	24,5	22	19,6	0,384
Синдром раздраженного кишечника (K58)	13	12,3	18	16,1	0,421
Болезни желчного пузыря (K80; K81)	22	20,8	6	5,4	0,001
Цистит (N30)	13	12,3	18	16,1	0,421
Мочекаменная болезнь (N20)	5	4,7	4	3,6	0,671
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (N11)	6	5,7	11	9,8	0,252
Хронический синусит (J32)	14	13,2	10	8,9	0,313
Хронический тонзиллит (J35.0)	46	43,4	27	24,1	0,003
Варикозное расширение вен нижних конечностей (I83)	12	11,3	7	6,3	0,185
Эссенциальная гипертензия (I10.0)	8	7,5	0	0	0,003
Миопия (H52.1)	11	10,4	15	13,4	0,492
Хронические болезни нижних дыхательных путей (J40; J45)	4	3,8	7	6,3	0,404
Заболевания щитовидной железы (E03.8; E06.3 E01.0; E02;)	35	33	14	12,5	<0,001
Микроаденома гипофиза (D35)	4	3,8	0	0	0,038

При оценке гинекологического анамнеза пациенток групп сравнения также установлен ряд статистически значимых отличий (Таблица 3.4). Пациентки с ожирением (1А группа) значимо чаще, чем пациентки 1Б группы в анамнезе имели нарушения менструального цикла по типу олигоменореи и патологию эндометрия, проявляющуюся в виде полипа эндометрия и гиперпластического процесса, а также оперативные вмешательства на яичниках.

Таблица 3.4 – Структура гинекологических заболеваний в анамнезе пациенток групп сравнения

Анамнестические данные	Группы женщин				p
	1А (n=106)		1Б (n=112)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Олигоменорея (N91.5)	24	22,6	10	8,9	0,005
Доброкачественная дисплазия молочных желез (N60)	44	41,5	48	42,9	0,840
Сальпингит и оофорит (N70)	40	37,7	34	30,4	0,250
Воспалительные болезни матки (N71.0)	83	78,3	85	75,9	0,672
Миома матки (D25.0)	16	15,1	14	12,5	0,578
Полип эндометрия (N84.0)	11	10,4	1	0,9	0,002
Гиперпластический процесс эндометрия (N85.0)	19	17,9	8	7,1	0,016
Эндометриоз матки (N80.0)	4	3,8	7	6,3	0,404
Оперативные вмешательства на яичнике	30	28,3	12	10,7	0,001

При оценке акушерского анамнеза пациенток групп сравнения единственным значимым отличием была большая частота своевременных родов у пациенток с ожирением (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Данные акушерского анамнеза пациенток групп сравнения

Анамнестические данные	Группы женщин				p
	1А (n=106)		1Б (n=112)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Медицинский аборт (О04)	28	26,4	29	26,9	0,930
Внематочная беременность (О00)	29	27,4	31	27,7	0,958
Выкидыши и/или неразвивающаяся беременность (О03; О02.1)	19	17,9	14	12,5	0,264
Преждевременные роды (О60)	2	1,9	1	0,9	0,529
Своевременные роды (О80)	24	22,6	14	12,5	0,049

Таким образом, пациентки групп сравнения были сопоставимы по возрасту, социальному статусу и длительности бесплодия. При одинаковой частоте первичного и вторичного бесплодия, пациентки с ожирением чаще, чем пациентки с нормальной массой тела имеют в анамнезе нарушения соматического и гинекологического здоровья.

3.2 Результаты протоколов ЭКО у пациенток групп сравнения

Основные принципы выбора протокола стимуляции яичников включают: безопасность, эффективность, пациентоориентированность. В репродуктологии эффективность протоколов ВРТ, в том числе и ЭКО оценивают по разным показателям, но основным считается кумулятивная частота родов здоровым новорождённым [176].

Пациентоориентированность подразумевает индивидуальный подбор протокола с учетом длительности стимуляции суперовуляции, комфортного количества визитов к врачу и стоимости лечения.

Выбор протоколов стимуляции суперовуляции в группах сравнения значительно не отличался (Таблица 3.6). Начальная доза гонадотропина подбиралась индивидуально. В обеих группах врачами чаще назначался длинный протокол стимуляции суперовуляции, на втором месте по назначению был протокол с антагонистами. Протокол с агонистами – гонадотропин релизинг гормона (ГнРГ) (короткий) был проведен всего лишь 3 пациенткам из всей выборки.

Таблица 3.6 – Выбор протокола стимуляции суперовуляции пациенток групп сравнения

Анамнестические данные	Группы женщин				p
	1А (n=106)		1Б (n=112)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Протокол с агонистами (длинный протокол)	68	64,2	81	72,3	0,397
Протокол с антагонистами	36	34	30	26,8	
Протокол с агонистами (короткий протокол)	2	1,8	1	0,9	

При оценке длительности стимуляции были выявлены статистические различия. Медиана длительности стимуляции для группы 1А составила 12 дней (Q1-Q3 = 11-13), для группы 1Б – 11 дней (Q1-Q3 = 10-14) (p=0,009). Стоит отметить, что увеличение количества дней стимуляции приводит к увеличению общей дозы гонадотропинов в цикле. Так, в первой группе медиана общей дозы гонадотропинов составила 2475,0 МЕ (Q1-Q3 = 2200-3150), а во второй – 2450,0 МЕ (Q1-Q3 = 2062,5 -2737,5) (p=0,043).

В группе пациенток с ожирением при пункции фолликулов было получено меньшее число ооцитов, чем в группе сравнения. В группе 1А отмечено в среднем 9 (Q1-Q3 = 4-13) полученных ооцитов в цикле стимуляции, а в группе 1Б – 15 ооцита (Q1-Q3 = 8-18) (p=0,001). При морфологической оценке полученных ооцитов, также были выявлены статистически значимые различия. В группе пациенток с ожирением, статистически значимо чаще встречались АTR-

атрезивные (дегенеративные) ооциты, непригодные для оплодотворения (таблица 3.7). MI, GV ооциты, относятся к категории незрелых, GV для оплодотворения не подходят, ооциты на стадии мейоза 1 (MI) могут дозреть в чашке Петри, но согласно данным мировой литературы, зиготы, полученные после такого оплодотворения, не дают хороших эмбрионов [183].

Таблица 3.7 – Частота встречаемости ооцитов непригодных для оплодотворения у пациенток групп сравнения

Морфологическая оценка ооцитов	Группы женщин				p
	1А (n=106)		1Б (n=112)		
	Абс.	%	Абс.	%	
ATR	38	35,8	10	8,9	<0,001
GV	20	18,9	23	20,5	0,757
MI	54	50,9	52	46,4	0,505

Важными аспектами определения эффективности программ ЭКО является количество и качество полученных эмбрионов, день переноса эмбрионов, а также факт наступления биологической (положительный ХГЧ) и фактической беременности (развитие маточной беременности. по данным ультразвуковой диагностики (УЗИ)). Оценка эмбриологических протоколов пациенток групп сравнения выявила значимые отличия по количеству оплодотворений (оплодотворенных яйцеклеток), медиана для группы 1А составила 6,5 эмбрионов (Q1-Q3 = 3-10), а в группе 1Б – 9 эмбрионов (Q1-Q3 = 5,5-14) (p<0,001). Качество эмбрионов оценивалось на разных стадиях развития в соответствии с международными классификациями и зависело от дня переноса [96, 178, 179].

По такому показателю, как количество эмбрионов на перенос статически значимых различий в группах сравнения не установлено, при этом была выявлена разница между днями переноса. На 3 сутки перенос эмбрионов был сделан 51 пациентке (48,1 %) группы 1А и 20 пациенткам (17,9 %) 1Б группы. Перенос на 5 сутки произведен 55 пациенткам (51,9 %) 1А группы и 92 (82,1 %) – 1Б (p <0,001) (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Характеристика количества и качества эмбрионов на перенос, а также дня переноса эмбрионов в программах ЭКО пациенток групп сравнения

Анамнестические данные	Группы женщин				p
	1А (n=106)		1Б (n=112)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Количество эмбрионов на перенос					0,247
Перенос 1 эмбриона	17	16	12	10,7	
Перенос 2 эмбрионов	89	84	100	86,7	
День переноса					<0,001
3 сутки	51	48,1	20	17,9	
5 сутки	55	51,9	92	82,1	
Качество эмбрионов на перенос					<0,001
Отличное (a; B11A; B12A; AA;	37	34,9	88	78,6	
Хорошее (b; B11B; B12B; BB; AB; BA;)	54	50,9	19	17	
Удовлетворительное (c; B11C; B12C; BC; CB; CC;)	15	14,2	5	4,5	

Качество эмбрионов, оцененное как отличное, на перенос отмечено в 2,2 раза чаще в группе пациенток, имеющих нормальную массу тела (37 (34,9 %) и 88 (78,6 %) ($p < 0,001$). Соответственно пациентки с ожирением значительно чаще имели эмбрионы хорошего (54 (50,9 %) и 19 (17,0 %)) или удовлетворительного качества на перенос (15 (14,2 %) и 5 (4,5 %) ($p < 0,001$) (Таблица 3.8).

Неотъемлемой частью программ вспомогательных репродуктивных технологий является криоконсервация оставшихся эмбрионов. Криоконсервация позволяет увеличить шанс на наступление беременности в паре, в случае первичной неудачи после переноса в цикле стимуляции [119]. В группе 1А криоконсервация эмбрионов присутствовала у 41 пациентки (38,7 %), в 1Б – у 89 (79,5 %) ($p < 0,001$). Данный факт свидетельствует о снижении шанса проведения программы разморозки с криоконсервированными эмбрионами, в группе пациенток с ожирением в случае неудачной попытки ЭКО, а, следовательно, таким

пациенткам будет необходима повторная программа стимуляции суперовуляции. Медиана количества криоконсервированных эмбрионов в группе 1А составила 4 (Q1-Q3 = 3-6), в 1Б – 4 (Q1-Q3 = 3-7) ($p=0,919$).

Завершающим этапом первичной оценки эффективности программ ЭКО является определение уровня положительного ХГЧ и подтверждение клинической беременности по УЗИ. Клиническая беременность значительно реже зафиксирована в 1А группе (пациентки с ожирением) – 30 (28,3 %) и 46 (41,1 %) ($p=0,048$).

Таким образом, в цикле стимуляции овуляции пациенткам с ожирением в отличие от пациенток с нормальной массой тела требуется более высокая общая доза гонадотропинов (2475,0 МЕ и 2450,0 МЕ; $p=0,043$), они имеют более низкий овариальный ответ яичников на стимуляцию (9 и 11,5; $p=0,001$); высока частота получения ооцитов, не пригодных к оплодотворению (35,8 % и 8,9 %; $p<0,001$). Морфологически отличное качество эмбрионов встречается в 2,2 раза реже (34,9 % и 78,6 %; $p <0,001$), что заставляет чаще осуществлять перенос эмбрионов на 3 сутки (48,1 % и 17,9; $p<0,001$), снижена возможность криоконсервации эмбрионов (38,7 % и 79,5 %; $p<0,001$). Перечисленная совокупность факторов негативно отражается на эффективности программ ЭКО у пациенток с ожирением в плане наступления клинической беременности (28,3 % и 41,1 % $p=0,048$).

3.3 Оценка течения и исходов беременности у пациенток групп сравнения

При анализе течения и исходов наступившей беременности у пациенток групп сравнения установлены следующие статистически значимые отличия (Рисунок 3).

Досрочное завершение беременности в виде ранних репродуктивных потерь (6(20 %) и 3(6,5 %); $p=0,075$), преждевременных родов (15(50 %) и 4 (8,7 %); $p <0,001$), чаще имело место в 1А группе (пациентки с ожирением), чем в группе 1Б (нормальная масса тела). Кроме того, в группе пациенток с ожирением

зафиксировано 3 (10 %) случая антенатальной гибели плода в сроках 35-36,5 недель беременности ($p=0,029$). Бездетными, из-за ранних и поздних репродуктивных потерь остались в группе 1А 12 пациенток (40 %) и в группе 1Б 3 пациентки (6,5 %) ($p < 0,001$). Беременность закончилась срочными родами живыми новорожденными только в 30 % случаев (9 пациенток) в группе 1А против 84,8 % (39 пациенток) случаев в группе 1Б ($p < 0,001$).

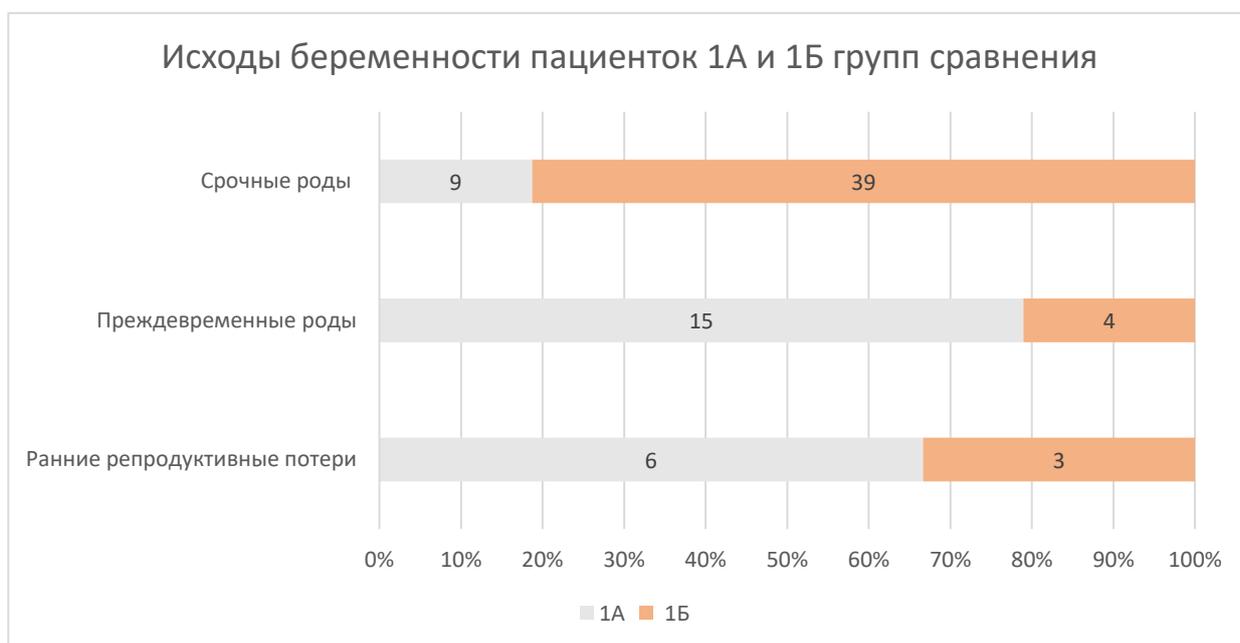


Рисунок 3 – Исходы клинической беременности у пациенток групп сравнения

Таким образом, беременность, наступившая после ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением, заканчивается своевременными родами живыми здоровыми новорожденными в 2,8 раз реже, чем в группе пациенток с исходно нормальной массой тела (30 % и 84,8 %; $p < 0,001$). Пациентки с ожирением составляют группу риска по преждевременным родам (15 (50 %) и 4 (8,7 %); $p < 0,001$), антенатальной гибели плода (10 % и 0 $p=0,029$).

Материалы главы 3 отражены в публикациях:

1. ПРЕДИКТОРЫ НЕУДАЧ ПРОГРАММ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ И ПРОФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА / Жук Т.В., Яворская С.Д., Востриков В.В. // Бюллетень медицинской науки, 2017. – № 3 (7). – С. 58-59.
2. ОСОБЕННОСТИ ПРОГРАММ ВРТ У ПАЦИЕНТОК С ПРОФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА / Жук Т.В., Востриков В.В., Немцева Г.В.// В сборнике: Версии и контраверсии современной гинекологии и репродуктивной медицины. Материалы Всероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов. Читинская государственная медицинская академия. – 2018. – С. 24-26.
3. ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ И ОЖИРЕНИЕМ / Жук Т.В., Яворская С.Д., Востриков В.В., Немцева Г.В.// Российский вестник акушера-гинеколога, 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 66-69.

ГЛАВА 4

РАЗРАБОТКА И КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ И ТРУБНЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ К ПРОГРАММАМ ЭКО

Прегравидарная подготовка особенно у пациенток с бесплодием в сочетании с соматической патологией, на сегодняшний день является обязательным этапом на пути к здоровому материнству. Тенденция к персонализированному подходу в медицине становится все более актуальной, ведь каждый пациент имеет свой метаболический статус. В мировой литературе есть данные, что пациенты с ожирением чаще подвержены дефициту нутриентов, состав и уровень которых в организме будущей матери играет важную роль в процессе формирования плаценты и плода [44]. Оценка уровня оксидативного стресса и витаминно-нутриентного статуса каждой конкретной пациентки позволяет формировать индивидуальные рекомендации и обеспечивать персонализированный подход.

На первом этапе проспективного исследования мы провели сравнительную оценку маркеров оксидативного стресса, антиоксидантной системы, воспалительного ответа и нутриентного статуса пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением либо нормальной массой тела.

На втором этапе разработали с учетом «метаболического статуса» пациенток программу прегравидарной подготовки и провели её клиническую апробацию.

4.1 Показатели нутриентного статуса, углеводного и липидного обмена пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия

Исследование проведено в малых группах, которые включали пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением (2А п=25), и пациенток с трубным фактором бесплодия и нормальной массой (2Б п=28) тела, вступающих в программу ЭКО.

Для изучения были определены концентрации витамина Д, ферритина, гомоцистеина, так как именно эти показатели отражают статус содержания нутриентов, которые являются наиболее важными для эмбрионального развития и протекания нормальной беременности [41].

При анализе результатов мы ориентировались не только на данные референтных значений нашей лаборатории, но и на показатели оптимальных диапазонов, согласно действующим клиническим рекомендациям по витамину Д, железодефицитной анемии [3, 22]. Учитывалось то, что нормальный лабораторный референс по гомоцистеину (5-15 мкмоль\л) рассчитан на здоровую популяцию разной гендерной принадлежности. Литературные данные говорят о том, что с точки зрения успешной реализации репродуктивной функции, уровень гомоцистеина имеет другой критический уровень. Снижение концентрации гомоцистеина в фолликулярной жидкости может значительно улучшить зрелость яйцеклеток и качество эмбрионов. [157]. В ряде исследований продемонстрировано, что повышение уровня гомоцистеина выше 10 мкмоль\л ассоциировано с неблагоприятными перинатальными исходами и снижением эффективности в программах ЭКО [60, 63,72].

Результаты исследования по данным показателям представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Показатели нутриентного статуса пациенток 2А и 2Б групп

Маркеры	Референс		Группы женщин				p
			2А (n=25)		2Б (n=28)		
	Лаборатория	Литература	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Ферритин (нг/мл)	15-150	>30	67	29-86	31	21-43	0,006
Витамин Д (нг/мл)	30-100	30-150	22	18-25	32	26,5-43,5	0,002
Гомоцистеин (мкмоль/л)	5-15	<10	11	8-16,3	7,95	6,95-9,65	0,002

Медиана ферритина в группе пациенток с ожирением составила 67 нг/мл (Q1-Q3 = 29-86), при этом латентный дефицит железа (уровень ферритина <30 нг/мл) установлен в 28 % случаев (7 пациенток). В группе пациенток с нормальной массой тела этот показатель оказался равен 31 нг/мл (Q1-Q3 = 21-43), при этом латентный дефицит железа был установлен в 64,4 % случаев (18 пациенток) (Рисунок 4).

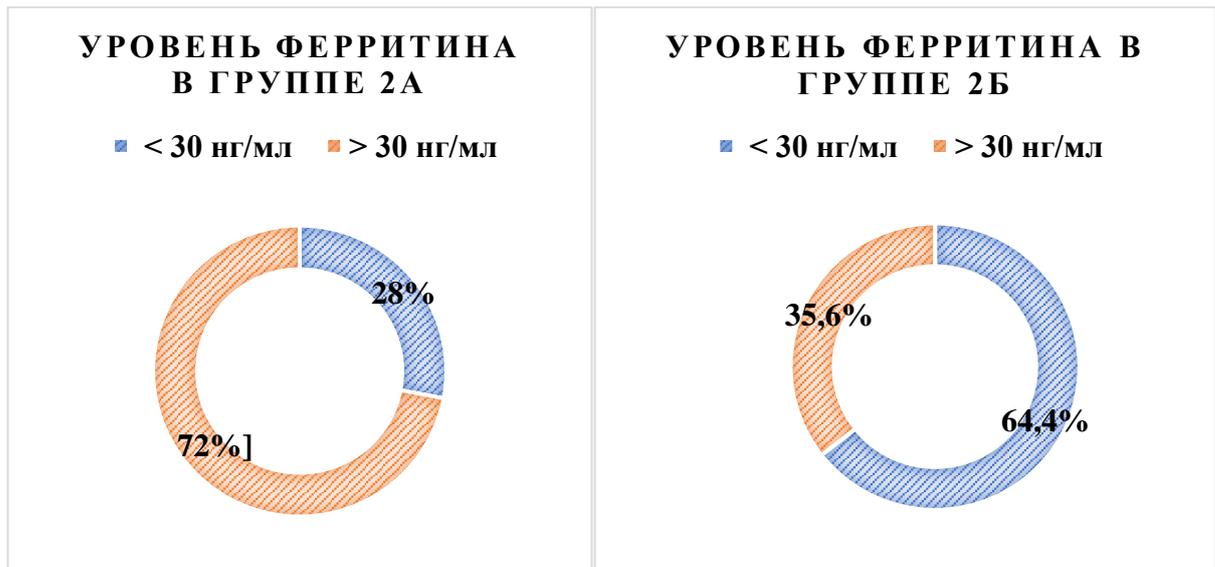


Рисунок 4 – Частота латентного дефицита железа у пациенток групп сравнения

В группе 2А снижение уровня витамина 25 (ОН)Д ниже 20 нг/мл (дефицит) имело место в 28 % (7) случаев, в пределах 21 нг/л – 29 нг/мл (недостаток) в 52 % (13) случаев. Медиана значения уровня витамина 25 (ОН)Д составила 22 нг/мл (Q1-Q3 = 18-25) что, согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциацией эндокринологов соответствует критерию «недостаточности» витамина Д [3]. В целом сниженные целевые показатели уровня витамина 25 (ОН)Д имело место в 80 % (20) случаев. Анализ уровня витамина 25 (ОН)Д в группе 2Б показал, что ниже 20 нг/мл (дефицит) имело место в 14,2 % (4) случаев, в пределах 21 нг/л – 29 нг/мл (недостаток) в 21,4 % (6) случаев. Сниженные целевые показатели уровня витамина 25 (ОН)Д в группе 2Б имело место в 35,6 % (10) случаев (Рисунок 5).

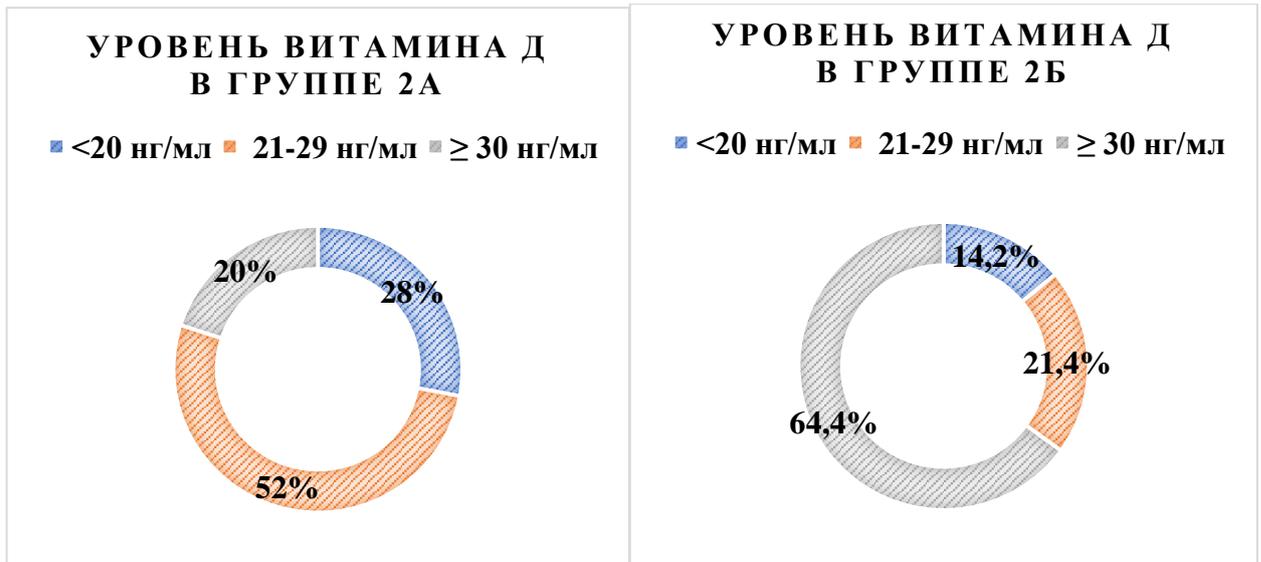


Рисунок 5 – Частота дефицита витамина Д в группах сравнения

Гипергомоцистеинемия (уровень гомоцистеина >15 мкмоль/л) была диагностирована у каждой третьей пациентки с ожирением и трубно-перитонеальным бесплодием 32 % (8), медиана значения уровня гомоцистеина у пациенток с ожирением составила 11 мкмоль/л (интерквартильная широта от 8 до 16,3 мкмоль/л). У каждой четвертой пациентки (24 % – 6 пациенток) уровень гомоцистеина превышал 10 ммоль/л, что свидетельствует о наличии дефицита фолатов и отражает начальные признаки нарушений в процессе метилирования [131, 185].

Таким образом, 56 % (14) пациенток с ожирением составили группу риска по дефициту фолиевой кислоты. В группе пациенток с нормальной массой тела показатели гомоцистеина были статистически значимо ниже, медиана составила 7,95 мкмоль/л (интерквартильная широта от 6,95 до 9,65 мкмоль/л). Гипергомоцистеинемия в группе 2Б не была диагностирована ни у одной пациентки, уровень гомоцистеина выше 10 ммоль/л был диагностирован в 21,4 % (6) случаев (Рисунок 6).

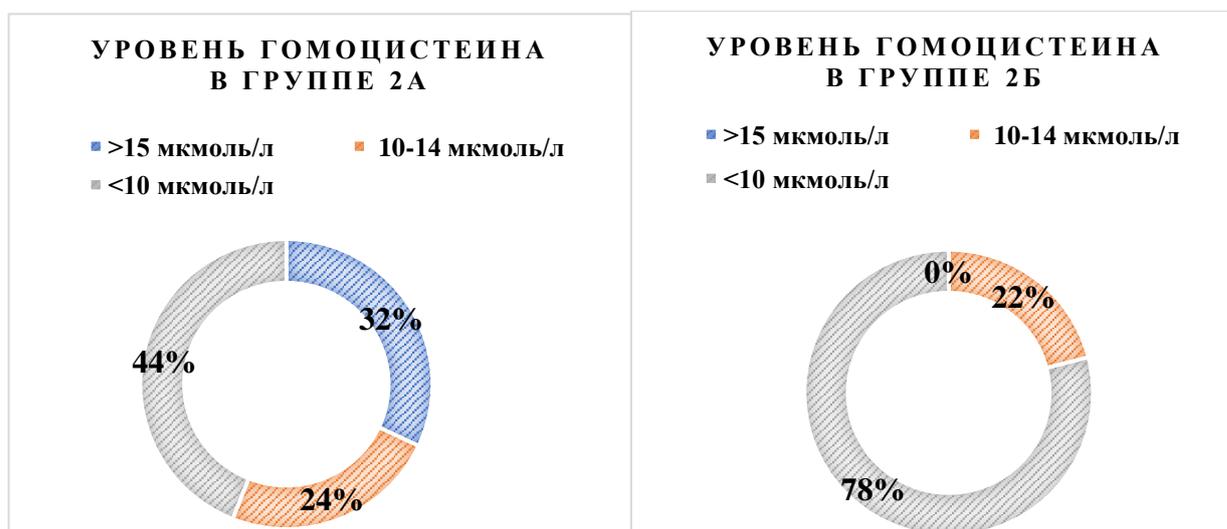


Рисунок 6 – Оценка уровня гомоцистеина у пациенток групп сравнения

Известно, что пациентки с ожирением входят в группу риска по развитию гестационного сахарного диабета, развитие которого негативно сказывается на перинатальных исходах [97]. Оценка углеводного (определение уровня глюкозы, инсулина, расчет индекса НОМА) и липидного обмена (оценка уровня общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, индекс атерогенности) на этапе прегравидарной подготовки позволяет своевременно провести превентивную коррекцию и в последующем снизить акушерские риски как для матери, так и для плода. Показатели углеводного и липидного обмена пациенток групп сравнения представлен в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Показатели углеводного и липидного обмена пациенток 2А и 2Б групп (остановка)

Анамнестические данные	Группы женщин				p
	2А (n=25)		2Б (n=28)		
	Медиана	Интерквартир широта	Медиана	Интерквартир широта	
1	2	3	4	5	6
Глюкоза (ммоль/л)	5	4,7-5,5	4,9	4,6-5,2	0,371
Инсулин (мкЕ/мл)	14,8	12-20	6,7	5,7-8,3	<0,001

Продолжение таблицы 4.2

1	2	3	4	5	6
Индекс НОМА	3,1	2,5-4,5	1,4	1,1-1,9	<0,001
Гликированный гемоглобин (%)	5,7	5,2-5,9	4,9	4,8-5,1	<0,001
Общий холестерин (ммоль/л)	5,5	4,9-6	4,7	4,3-5,2	0,001
ЛПНП (ммоль/л)	3,4	2,9-3,7	2,2	1,9-3,0	<0,001
ЛПВП (ммоль/л)	1,17	1-1,4	1,4	1,2-1,6	0,014
Триглицериды (ммоль/л)	1,6	1-2,2	0,9	0,6-1,5	0,002
Индекс атерогенности	3,3	2,4-4,2	2,3	1,9-2,6	<0,001

Согласно проведенному исследованию, в группе пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия имели место выраженные нарушения со стороны углеводного обмена, характеризующиеся как предиабет в 60 % (15) случаев и дислипидемия в 68 % (17).

4.2 Сравнительная характеристика маркеров оксидативного стресса, антиоксидантной защиты и воспаления у пациенток с трубным фактором бесплодия в зависимости от исходной массы тела

Большое количество современных научных работ посвящено изучению влияния оксидативного стресса на репродуктивную систему. Доказана отрицательная роль повышенного оксидативного стресса на половые клетки [37]. Соответственно можно предположить, что коррекция оксидативного стресса оказывает благоприятное влияние на репродуктивную систему.

Нами проведено проспективное исследование в малой группе по оценке уровня таких маркеров как: 8-OHdG, общая антиоксидантная способность и СРБ реактивный белок, у 53 пациенток с трубным фактором бесплодия, из них 25

пациенток имели ожирение (группа 2А), 28 пациенток – нормальную массу тела (группа 2Б). По результатам исследования в группах сравнения установлены значимые статистические различия (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Показатели оксидативного стресса, антиоксидантной защиты и воспаления пациенток 2А и 2Б групп

Маркеры	Референс	Группы женщин				p
		2А (n=25)		2Б (n=28)		
	Лабораторные данные	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
8-ОНdG (нг/мл)	0,1-0,3	0,36	0,28-0,45	0,18	0,15-0,28	<0,001
Общая антиоксидантная способность (мМтр/л)	0,5-2	1,5	0,92-1,8	2,26	1,02-2,62	0,015
СРБ (мг/л)	<5	5,9	3-6,3	1,1	0,7-1,9	<0,001

В группе пациенток с ожирением выявлено повышенное содержание СРБ и 8-ОНdG, при этом отмечается более низкое содержание показателя общей антиоксидантной активности в сравнении с группой пациенток, масса тела которых находится в пределах нормы.

Таким образом, в ходе проведения первого этапа проспективного исследования мы установили, что пациентки с ожирением и трубным фактором бесплодия имеют особенный “метаболический статус” в виде нарушений со стороны баланса нутриентов, липидного, углеводного и оксидативного обмена. У пациенток с ожирением латентный дефицит железа встречается в 28 % случаев, гипергомоцистемия в 32 % случаев, недостаток витамина Д – в 80 % случаев. Несмотря на молодой возраст, пациентки с ожирением и трубным фактором бесплодия составляют группу повышенного риска по нарушениям липидного и углеводного обмена. В отличие от группы пациенток с нормальной массой тела они

имеют повышенные показатели оксидативного стресса и воспаления, более низкие показатели общей антиоксидантной активности. Перечисленные факторы могут негативно сказываться на эффективность программ ЭКО как в аспекте наступления беременности, так и в аспекте благополучного его вынашивания и рождения здорового ребенка.

4.3 Алгоритм составления и оценка эффективности программы прегравидарной подготовки для пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением, планирующих вступить в программу ЭКО

Авторская программа прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением была составлена с учетом действующих клинических рекомендаций «Прегравидарная подготовка» (МАРС, 2016) и результатов собственных (предыдущих) этапов исследования. Основными акцентами программы было снижение массы тела, нормализация обменных процессов и витаминно-микронутриентного статуса.

С целью клинической апробации и оценки эффективности программы прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением были отобраны 60 пациенток, которые обратились в Сибирский институт репродукции и генетики человека, для проведения ЭКО.

На первичном приеме пациенткам предлагалась на выбор два варианта проведения программы прегравидарной подготовки с учетом приверженности пациенток к форме и объему прегравидарной подготовки пациентки вступали в группу 3А либо 3Б.

Первый вариант (группа 3А) включал в себя разработанный нами алгоритм составления программы прегравидарной подготовки, с учетом метаболического статуса пациентки. Длительность программы была вариабельной и зависела от выраженности метаболических нарушений и времени их коррекции. Пациенткам,

которые сделали выбор в пользу первого варианта прегравидарной подготовки были обеспечены индивидуальным сопровождением врача на протяжении всей программы.

Второй вариант (группа 3Б) прегравидарной подготовки включал прием комбинированного витаминно-минерального комплекса (Элевит Пронаталь, Байер АГ) длительностью 3 месяца и пациенткам на руки отдавались рекомендации по рациональному питанию, физической нагрузке, с акцентом на снижение веса перед вступлением в программу ЭКО.

С целью составления прегравидарной подготовки пациентки группы 3А дополнительно, вне протоколов ЭКО, были обследованы на уровень ферритина, витамина Д, гомоцистеина, 8-OHdG, определена общая антиоксидантная способность, СРБ, показатели углеводного и липидного спектра крови.

По результатам первичного обследования, пациенткам были составлены рекомендации по разработанному нами алгоритму.

Учитывая то, что пациенткам группы 3А проводилась персонифицированная, с учетом их исходного метаболического статуса, прегравидарная подготовка, а пациенткам группы 3Б – стандартная, средняя продолжительность прегравидарной подготовки в группе 3А медиана составила 6 месяцев (Q1-Q3 = 3-6), в группе 3Б – 3 месяца ($p < 0,001$).

4.3.1 Медико-социальная характеристика пациенток групп сравнения

Пациентки групп сравнения были строго отобраны в соответствии с заявленными критериями включения и исключения. Средний возраст для пациенток двух групп был 30 лет (Q1-Q3 = 27-34) ($p = 0,976$). Вес, рост, индекс массы тела, окружность талии, окружность бедер статистически не отличались. Антропометрические характеристики представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Антропометрические характеристики группы сравнения

Показатель	Группы женщин		
	3А (n=30)	3Б (n=30)	p
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	
Вес (кг)	88 (79-93)	85 (80-92)	0,62
Рост (м)	1,64 (1,59-1,71)	1,64 (1,59-1,68)	0,87
ИМТ	31,5 (30,4-34,5)	31,2 (30,2-32,4)	0,54
ОТ (см)	95,5 (89-101)	94,5 (90-100)	0,75
ОБ (см)	115 (109-121)	114 (108-122)	0,68

Оценка структуры бесплодия показала отсутствие отличий между группами сравнения (Таблица 4.5). Длительность бесплодия в группах сравнения также значимо не различалась: в группе 3А медиана составила 5 лет (Q1-Q3 = 3-7), а в группе 3Б – 6 лет (Q1-Q3 = 4-8) (p=0,079).

Таблица 4.5 – Структура бесплодия в группах сравнения

Признак	Группы				p
	3А (n=30)		3Б (n=30)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Первичное бесплодие	14	46,7	15	50	0,796
Вторичное бесплодие	16	53,3	15	50	
Только трубный фактор	16	53,3	18	60	0,602
Сочетание трубного и эндокринного фактора	14	46,7	12	40	

При оценке социального статуса пациенток групп сравнения установлено, что исследуемые группы статистически значимо отличались по месту жительства. Пациентки группы 3А чаще проживали в городе, чем пациентки группы 3Б. Трудовая характеристика пациенток была сопоставима между собой (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Социальная характеристика пациенток групп сравнения 3А и 3Б

Признаки	Группы				p
	3А (n=30)		3Б (n=30)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Место жительства					
Сельская местность	2	6,7	10	33,3	0,01
Город	28	93,3	20	66,7	
Характеристика труда					
Умственный труд	17	56,7	23	76,7	0,237
Физический труд	5	16,7	2	6,7	
Не работает	8	26,7	5	16,7	

Клиническая характеристика пациенток сравниваемых групп не выявила существенных различий по структуре и частоте соматической патологии (Таблица 4.7) и акушерско-гинекологическому анамнезу (Таблицы 4.8 и 4.9).

Таблица 4.7 – Структура соматической патологии в анамнезе пациенток групп сравнения

Анамнестические данные	Группы женщин				p
	3А (n=30)		3Б (n=30)		
	Абс.	%	Абс.	%	
1	2	3	4	5	6
Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (K29; K25; K26; K21)	10	33,3	4	13,3	0,67
Синдром раздраженного кишечника (K58)	3	10	1	3,3	0,301
Болезни желчного пузыря (K80; K81)	11	36,7	8	26,7	0,405
Цистит (N30)	7	23,3	5	16,7	0,519
Мочекаменная болезнь (N20)	3	10	1	3,3	0,301
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (N11)	2	6,7	0	0,0	0,150
Хронический синусит (J32)	5	16,7	1	3,3	0,085

Продолжение таблицы 4.7

1	2	3	4	5	6
Хронический тонзиллит (J35.0)	9	30	5	16,7	0,222
Варикозное расширение вен нижних конечностей (I83)	6	20	4	13,3	0,488
Эссенциальная гипертензия (I10)	5	16,7	2	6,7	0,228
Миопия (H52.1)	9	30	4	13,3	0,117
Хронические болезни нижних дыхательных путей (J40; J45)	3	10	1	3,3	0,301
Заболевания щитовидной железы (E03.8; E06.3 E01.0; E02;)	8	26,7	6	20	0,542

Таблица 4.8 – Структура гинекологической патологии в анамнезе пациенток групп сравнения

Анамнестические данные	Группы женщин				p
	3А (n=30)		3Б (n=30)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Олигоменорея (N91.5;)	8	26,7	8	26,7	1,0
Доброкачественная дисплазия молочных желез (N60)	19	63,3	15	50	0,297
Сальпингит и оофорит (N70)	12	40	19	63,3	0,071
Воспалительные болезни матки (N71)	11	36,7	17	56,7	0,121
Миома матки (D25)	5	16,7	4	13,3	0,718
Полип эндометрия (N84)	8	26,7	6	20	0,542
Гиперпластический процесс эндометрия (N85.0)	4	13,3	4	13,3	1,0
Эндометриоз матки (N80.0)	3	10	4	13,3	0,688
Оперативные вмешательства на яичнике	8	26,7	7	23,3	0,766

Таблица 4.9 – Данные акушерского анамнеза пациенток групп сравнения

Анамнестические данные	Группы женщин				p
	3А (n=30)		3Б (n=30)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Медицинский аборт (O04)	6	20	6	20	1,0
Внематочная беременность (O00)	10	33,3	7	23,3	0,39
Выкидыши и/или неразвивающаяся беременность (O03; O02.1)	4	13,3	6	20	0,488
Преждевременные роды (O60)	2	6,7	2	6,7	1,0
Своевременное роды (O80)	6	20	4	13,3	0,488

Таким образом, пациентки групп сравнения были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, экстрагенитальной патологии, гинекологическому и акушерскому анамнезу, а также длительности и классификации бесплодия. Пациентки, которые выбирали участие в персонифицированной программе подготовки (группа 3А), чаще проживали в городе, пациентки группы сравнения (3Б) – в сельской местности.

4.3.2 Оценка антропометрических данных и метаболического статуса пациенток групп сравнения до и после проведения программ прегравидарной подготовки

Средняя продолжительность прегравидарной подготовки различалась среди групп сравнения. В группе 3А медиана составила 6 месяцев (Q1-Q3 = 3-6), в группе 3Б продолжительность была для всех стандартна и составила 3 месяца (p < 0,001).

Медиана снижения веса в группе 3А составила 10 кг (Q1-Q3 = 7-12). В группе 3Б только 36,6 % (11) пациенткам удалось снизить вес, так медиана снижения веса в этой группе была равна нулю (Q1-Q3 = 0-2) (p < 0,001). Сравнение

антропометрических показателей до и после программы прегравидарной подготовки представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Антропометрические показатели пациенток групп сравнения до и после программы прегравидарной подготовки

Фактор	3А		3Б		Р
	До программы (p1) Me (Q1-Q3)	После программы (p2) Me (Q1-Q3)	До программы (p3) Me (Q1-Q3)	После программы (p4) Me (Q1-Q3)	
Вес	88 (79-93)	78,5 (70-86)	85 (80-92)	85 (80-91)	p1-p2<0,001 p3-p4=0,003 p1-p3=0,62 p2-4=0,015
ИМТ	31,5 (30,4-34,5)	28,4 (27-31,5)	31,2 (30,2-32,4)	31 (30,1-32,4)	p1-p2<0,001 p3-p4=0,003 p1-p3=0,62 p2-p4<0,001
ОТ	95,5 (89-101)	87 (81-94)	94,5 (90-100)	94,5 (90-99)	p1-p2<0,001 p3-p4=0,004 p1-p3=0,75 p2-4=0,006
ОБ	115 (109-121)	105 (101-114)	114 (108-122)	106 (101-112)	p1-p2<0,001 p3-p4=0,011 p1-p3=0,68 p2-4=0,684

В таблице 4.10 наглядно видно, что пациентки, которые находились на персонализированной программе прегравидарной подготовки, имели более выраженную динамику в аспектах снижения веса, коррекции ИМТ, уменьшения ОТ и ОБ, чем пациентки группы контроля.

Оценка нутриентного статуса пациенток группы 3А проводилась перед вступлением в программу прегравидарной подготовки, а далее согласно алгоритму, с обязательным контролем перед вступлением в программу ЭКО. Некоторые пациенты проходили диагностику по анализу нутриентного статуса на

промежуточном этапе в процессе прохождения прегравидарной подготовки. Это было необходимо для принятия решения о коррекции дозы.

В рамках наших рекомендаций все пациентки в обязательном порядке получали препараты йодида калия в дозе 250 мкг в сутки. У 56,6 % (17) пациенток был диагностирован уровень гомоцистеина выше 10 мкмоль/л, следовательно, им назначалась фолиевая кислота в дозе 4000 мкг 1 раз в сутки, курсом на 8 недель, после чего проводился контроль уровня гомоцистеина и решался вопрос о пересмотре дозы фолиевой кислоты. У 3 (43,3 %) пациенток уровень гомоцистеина был ниже 10 мкмоль/л, им была назначена фолиевая кислота в дозе 1000 мкг 1 раз в сутки, курсом на 12 недель, по окончании приема осуществлялся контроль крови на гомоцистеин.

Анализ крови на витамин Д показал, что в 23,3 % (7) случаев уровень витамина Д был ниже 20 нг/мл, что свидетельствовало о выраженном дефиците, данным пациенткам была назначена терапия – витамин Д 10 000 МЕ в сутки, курсом 8 недель, после приема, контроль крови на 25-ОН-D, принятие решения о коррекции дозы. Уровень витамина Д в пределах 20-29 нг/мл был диагностирован в 63,3 % (19) случаев, им была назначена терапия витамином Д 10 000 МЕ в сутки, курсом 4 недель, после приема, контроль крови на 25-ОН-D, принятие решения о коррекции дозы. Нормальный уровень витамина Д зафиксирован только в 13,3 % (4) случаев – назначена профилактическая доза витамина Д 4000 МЕ в сутки на весь прегравидарный период.

Латентный дефицит железа был выявлен в 30 % (9) случаев, им была назначена терапия препаратом двухвалентного железа по 100 мг/сут. (в пересчёте на элементарное железо) 2 раза в день, курсом 8 недель. Контроль ферритина, принятие решения о коррекции дозы. Пациенткам с нормальным уровнем ферритина (21 – 70 %), терапия препаратами железа не назначалась, им проводился контроль уровня ферритина, через 8 недель прегравидарной подготовки в рамках нашего исследования с целью промежуточного контроля.

Результаты коррекции нутриентного статуса внутри группы 3А представлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Показатели нутриентного статуса пациенток группы 3А до и после программы прегравидарной подготовки

Показатели	Референс		Группа 3А		Р
	Лаборатория	Литература	До программы Ме (Q1-Q3)	После программы Ме (Q1-Q3)	
Ферритин (нг/мл)	15-150	>30	60 (28,1-79)	41 (36-51)	0,214
Витамин Д (нг/мл)	30-100	30-150	60 (28,1-79)	41 (36-51)	<0,001
Гомоцистеин (мкмоль/л)	5-15	<10	11,4 (8,7-13,1)	8,6 (6,9-9,6)	<0,001

У всех пациенток по завершении программы прегравидарной подготовки была достигнута полная коррекция изучаемых нутриентов. Однако стоит отметить факт, что при повторной оценке уровня ферритина, через 2 месяца прегравидарной подготовки в 30 % (9) случаев на фоне снижения веса был диагностирован латентный дефицит железа, после чего пациенткам была назначена терапия для коррекции уровня железа. Данный феномен с клинической точки зрения нами был расценен, как снижение уровня ферритина вследствие уменьшения асептического воспаления, на фоне снижения веса. Известно, что ферритин является маркером воспаления и может быть ложно завышен у пациенток с ожирением [114, 164].

Показатели оксидативного стресса, антиоксидантной защиты и воспаления пациенток групп сравнения представлены в таблице 4.12.

Таблица 4.12 – Показатели оксидативного стресса, антиоксидантной защиты и воспаления пациенток 3А и 3Б групп

Показатели	Референс	3А		3Б	Р
	Лабо- раторные данные	До программы (p1) Ме (Q1-Q3)	Перед ЭКО (p2) Ме (Q1-Q3)	Перед ЭКО (p3) Ме (Q1-Q3)	
С реактивный белок (мг/л)	<5	4 (2,8-6)	2,1 (1,4-4,2)	3,4 (2,4-6,8)	p1-p2=0,007 p1-p3=0,668 p2-p3=0,021
8-ОНdG (нг/мл)	0,1-0,3	0,4 (0,3-0,5)	0,3 (0,2-0,4)	0,4 (0,3-0,5)	p1-p2=0,001 p1-p3=0,511 p2-p3=0,005
Общая антиоксидант. активность (ммТр/л)	0,5-2	1,8 (1,7-1,9)	1,7 (1,4-1,9)	1,8 (1,0-1,9)	p1-p2=0,283 p1-p3=0,153 p2-p3=0,332

При сравнении уровня маркеров оксидативного стресса (8-ОНdG) и воспаления до- и после прегравидарной подготовки в группе 3А отмечается нормализация параметров до оптимального лабораторного уровня, что указывает на положительную динамику в сторону нормализации метаболических процессов в данной группе пациенток.

При сравнении показателей между двумя группами сравнения, перед вступлением в протокол ЭКО установлено, что пациентки группы сравнения (3Б) имели более высокие показатели оксидативного стресса и воспаления, чем пациентки основной группы (3А).

При старте программы прегравидарной подготовки нарушения углеводного обмена, характеризующиеся как предиабет (HbA1c 5,7-6,4 %) было диагностировано у 50 % (15) пациенток группы 3А, им была рекомендована консультация эндокринолога, а также назначен комбинированный препарат для помощи в нормализации веса и углеводного обмена содержащий: Метформин (850 мг) + Сибутрамин (10 мг). Прием препарата осуществлялся в рамках инструкции по применению с учетом рекомендаций врача-эндокринолога. После

завершения программы прегравидарной подготовки у всех пациенток группы 3А были достигнуты положительные результаты: снижение уровня гликированного гемоглобина, глюкозы, инсулина, индекса инсулинорезистентности, а также триглицеридов. У пациенток контрольной группы полной коррекции липидного и углеводного обмена достигнуто не было (Таблица 4.13).

Таблица 4.13 – Показатели углеводного и липидного обмена пациенток групп 3А и 3Б групп

Показатели	3А		3Б	Р
	До программы (p1) Me (Q1-Q3)	Перед ЭКО (p2) Me (Q1-Q3)	Перед ЭКО (p3) Me (Q1-Q3)	
Глюкоза (ммоль/л)	5,4 (5,2-5,8)	5,1 (4,8-5,4)	4,9 (4,5-5,3)	p1-p2=0,002 p1-p3=0,001 p2-p3=0,027
Инсулин (мкЕ/мл)	14,2 (10,4-16)	9,2 (7,6-10,8)	14,5 (11-20)	p1-p2<0,001 p1-p3=0,367 p2-p3=0,0001
Индекс НОМА	3,2 (2,5-3,9)	2,2 (1,6-2,6)	3,0 (2,5-4,5)	p1-p2<0,001 p1-p3=0,853 p2-p3<0,001
Глик. гемоглобин (%)	5,7 (5,4-5,9)	5,4 (5,1-5,5)	5,6 (5,2-6)	p1-p2<0,001 p1-p3=0,398 p2-p3=0,035
Общий холестерин (ммоль/л)	4,7 (4,3-5,5)	4,5 (3,9-4,9)	5 (4,8-5,5)	p1-p2=0,062 p1-p3=0,003 p2-p3=0,001
ЛПНП (ммоль/л)	3 (2,6-3,6)	3 (2,6-3,5)	3 (2,6-3,6)	p1-p2=0,523 p1-p3=0,994 p2-p3=0,767
ЛПВН (ммоль/л)	1,2 (1,1-1,4)	1,3 (1,1-1,6)	1,2 (1,1-1,4)	p1-p2=0,385 p1-p3=0,994 p2-p3=0,311
Триглицериды (ммоль/л)	1,3 (0,9-1,8)	1 (0,8-1,3)	1,3 (0,9-1,9)	p1-p2=0,001 p1-p3=0,842 p2-p3=0,011
Индекс атероген.	3 (2,2-4,0)	2,8 (2-3,1)	3 (2,2-3,6)	p1-p2=0,005 p1-p3=0,994 p2-p3=0,125

Таким образом, программа прегравидарной подготовки по разработанному нами алгоритму у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением позволяет не только значительно снизить исходную массу тела, но и достигнуть положительной динамики в аспектах нормализации нутриентного, липидного и углеводного статуса, снизить уровень маркеров воспаления (СРБ) и оксидативного стресса (8-OHdG).

4.3.3 Оценка клинической эффективности программы персонифицированной прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением

После завершения программы прегравидарной подготовки пациентки групп сравнения вступали в программу ЭКО. Выбор протокола стимуляции суперовуляции в группах сравнения значительно не отличался (Таблица 4.14). Стартовая доза гонадотропина подбиралась индивидуально. В обеих группах врачами чаще назначался длинный протокол стимуляции суперовуляции, на втором месте по назначению был протокол с антагонистами.

Таблица 4.14 – Выбор протокола стимуляции суперовуляции пациенток групп сравнения

Анамнестические данные	Группы женщин				p
	3А(n=30)		3Б (n=30)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Протокол с агонистами (длинный протокол)	17	56,7	21	70	0,284
Протокол с антагонистами	13	43,3	9	30	

Медиана длительности стимуляции для группы 3А составила 10 дней (Q1-Q3 = 9-12), для группы 3Б – 12 дней (Q1-Q3 = 11-13) (p=0,007). Увеличение количества дней стимуляции приводит к увеличению общей дозы гонадотропинов в цикле. В

группе 3А, медиана общей дозы гонадотропинов составила 2137,5 МЕ (Q1-Q3 = 2025-2700), а в 2Б – 2550 МЕ (Q1-Q3 = 2250-2775) ($p=0,021$). При пункции фолликулов в первой группе отмечено в среднем 8 (Q1-Q3 = 5-10) полученных ооцитов в цикле стимуляции, а во второй группе – 10 ооцитов (Q1-Q3 = 6-15) ($p=0,199$). Морфологическая оценка полученных ооцитов представлена в таблице 4.15. В группе пациенток 3Б статистически значимо чаще встречались АTR-атретичные (дегенеративные) и МI (незрелые) ооциты.

Таблица 4.15 – Частота встречаемости ооцитов непригодных для оплодотворения у пациенток групп сравнения

Морфологическая оценка ооцитов	Группы женщин				p
	3А (n=30)		3Б (n=30)		
	Абс.	%	Абс.	%	
АTR	9	30	26	86,7	<0,001
GV	5	16,7	9	30	0,222
MI	8	26,7	17	56,7	0,018

Оценка эмбриологических протоколов пациенток групп сравнения выявила значимые отличия по количеству оплодотворений (оплодотворенных яйцеклеток), медиана для группы 3А составила 5 эмбрионов (Q1-Q3 = 4-7), а в группе 3Б – 3 эмбриона (Q1-Q3 = 2-5) ($p=0,002$). Оценка качества эмбрионов оценивалась на разных стадиях развития в соответствии с международными классификациями и зависела от дня переноса [96, 178, 179].

На 3 сутки перенос эмбрионов был сделан 19 пациенткам (63,3 %) из группы 3Б и 7 пациенткам (23,3 %) – группы 3А. Перенос на 5 сутки произведен 11 пациенткам (36,7 %) группы 3Б и 23 (76,7 %) – группы 3А ($p=0,002$). Качество и количество эмбрионов на перенос в группах сравнения значимо не различались (Таблица 4.16).

Таблица 4.16 – Характеристика количества и качества эмбрионов на перенос, а также дня переноса эмбрионов в программах ЭКО пациенток групп сравнения

Анамнестические данные	Группы женщин				p
	3А (n=30)		3Б (n=30)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Количество эмбрионов на перенос					0,222
Перенос 1 эмбриона	5	16,7	9	30	
Перенос 2 эмбрионов	25	83,3	21	70	
День переноса					0,002
3 сутки	7	23,3	19	63,3	
5 сутки	23	76,7	11	36,7	
Качество эмбрионов на перенос					0,575
Отличное (а; В11А; В12А; АА;	9	30	9	30	
Хорошее (b; В11В; В12В; ВВ; АВ; ВА;)	20	66,7	18	60	
Удовлетворительное (с; В11С; В12С; ВС; СВ; СС;)	1	3,3	3	10	

В группе 3А криоконсервация эмбрионов присутствовала у 26 пациенток (86,7 %), в группе 3Б – у 12 (40 %) ($p < 0,001$).

Первичная точка эффективности программ ЭКО – определение уровня положительного ХГЧ и подтверждение клинической беременности по УЗИ. Положительный результат ХГЧ в 3А группе был получен у 12 (40 %) пациенток и у 8 (26,7 %) пациенток из группы 3Б ($p=0,273$). В последствии прогрессирующая маточная беременность по УЗИ была зафиксирована у всех этих пациенток двух групп сравнения.

Вторая точка эффективности программ ЭКО оценивается, исходя из числа родов здоровым доношенным ребенком. Исходы наступившей беременности у пациенток групп сравнения представлены на рисунке 7.

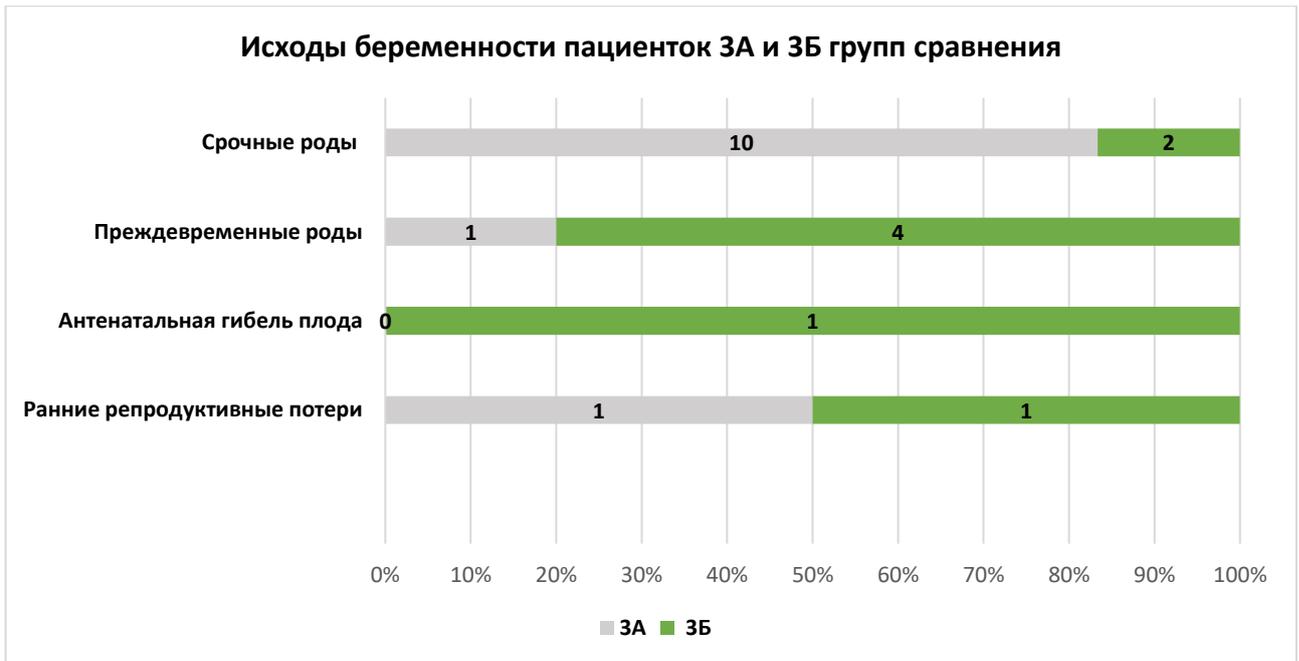


Рисунок 7 – Исходы клинической беременности у пациенток групп 3А и 3Б

Частота ранних репродуктивных потерь в группах сравнения значимо не различалась (1(8,3 %) и 1(8,3 %); $p=0,761$), но была выше, чем общепопуляционные показатели [32]. Антенатальная гибель плода в 37 недель имела место только в группе 3Б (0(0,0 %) и 1(8,3 %); $p=0,209$).

Частота преждевременных родов была статистически выше у пациенток группы 3Б (1 (8,3 %) и 4 (50%); $p=0,035$).

Беременность закончилась срочными родами живыми новорожденными у 10 (83,3 %) пациенток из группы 3А, и только у 2(25 %) в группе 3Б ($p =0,009$).

Оценка групп сравнения по исходам беременности позволяет сделать вывод о том, что программа прегравидарной подготовки, составленная с учетом метаболического статуса пациенток, по второй конечной точке эффективности программ ЭКО (срочные роды здоровым новорожденным) в группе пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия эффективнее стандартной программы прегравидарной подготовки в 3,3 раза.

4.3.4 Оценка вероятности наступления беременности в зависимости от биохимических показателей после программы прегравидарной подготовки

С целью оценки вероятности наступления беременности нами был проведен ROC-анализ всех биохимических показателей, которые измерялись у пациенток групп 3А и 3Б перед вступлением их в протокол ЭКО. В результате ROC-анализа, был получен 1 статистически значимый показатель.

При оценке вероятности наступления беременности в зависимости от значений 8-ОНдГ нг/мл после прегравидарной подготовки получена следующая ROC-кривая (Рисунок 9).

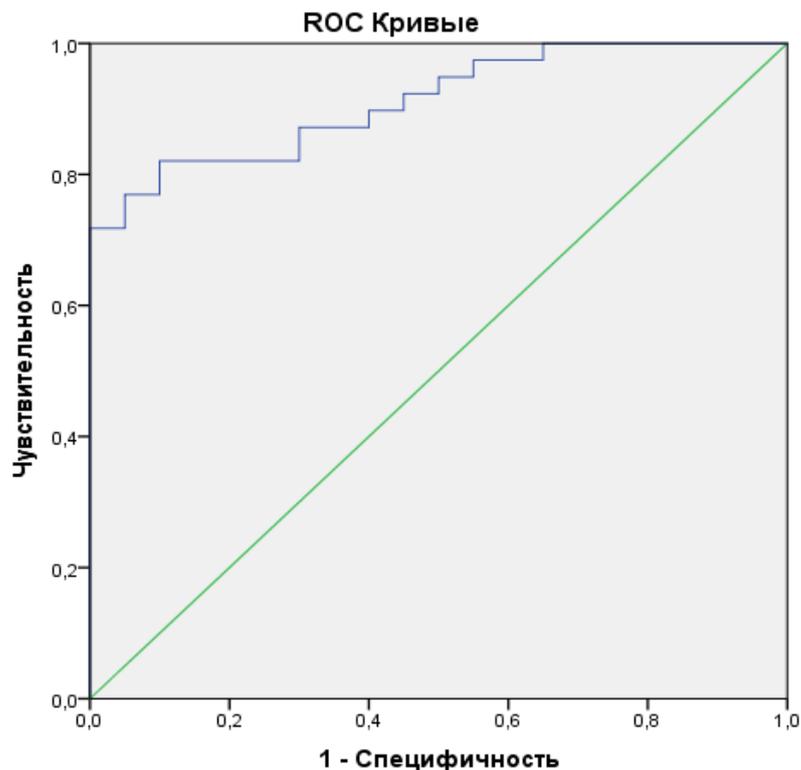


Рисунок 9 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наступления беременности от значений 8-ОНдГ нг/мл после прегравидарной подготовки

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением $AUC=0,912\pm 0,036$ (95% ДИ: 0,842-0,981). Модель была статистически значимой ($p<0,001$).

Значение 8-OHdG нг/мл в точке cut-off составило 0,284 нг/мл: при уровне 8-OHdG нг/мл, равным 0,284 нг/мл и более отмечался высокий риск ненаступления беременности, а при более низких значениях – риск ненаступления беременности признавался низким. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении 8-OHdG нг/мл составляла 82,1 % и 85,0 % соответственно.

При оценке вероятности наступления беременности в зависимости от значений гликированного гемоглобина после прегравидарной подготовки полученная ROC-кривая характеризовалась значением $AUC=0,654\pm 0,074$ (95 % ДИ: 0,509-0,800). Модель была статистически незначимой ($p=0,053$), при этом можно отметить тенденцию к прогностической значимости данного показателя, что требует дополнительных научных наблюдений.

Таким образом, персонифицированная с учетом индивидуального метаболического статуса пациентки программа прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением к ЭКО, в отличие от стандартной программы позволяет сократить количество дней на стимуляцию, а следовательно, снизить общую дозу гонадотропинов в цикле ЭКО; получить большее количество ооцитов, пригодных для оплодотворения, отобрать морфологически более перспективный эмбрион; чаще осуществить перенос на 5 сутки и провести криоконсервацию оставшихся эмбрионов; повысить эффективность ЭКО по показателю срочных родов здоровым новорожденным в 3,3 раза.

Предиктором готовности пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением к программе ЭКО является уровень $8\text{-OHdG}<0,284$ нг/мл (чувствительность модели 82,1 %; специфичность 85,0 %).

Материалы главы 4 отражены в публикациях:

1. ОПЫТ ПОДГОТОВКИ К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ / Жук Т.В., Яворская С.Д., Востриков В.В., Нагайцев В.М., Котов А.О. //Акушерство и гинекология. – 2020. – № 3. – С. 191-196.
2. Особенности нутриентного и метаболического статуса пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и ожирением /Медицина в Кузбассе. – 2022. – Т. 16, № 3. – С. 34-38.
3. Патент «Способ составления персонифицированной программы прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием и ожирением к вспомогательным репродуктивным технологиям» (приоритет № 2022117392 от 27.06.2022).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение и бесплодие являются нарастающими проблемами современности [55]. В 21 веке ожирение стало наиболее частой эндокринопатией у молодых женщин репродуктивного возраста разных стран и континентов [111]. Согласно прогнозам, к 2025 году более 21 % женщин репродуктивного возраста будут иметь диагноз «ожирение», что является серьезной угрозой демографии [192].

Во время беременности ожирение не только увеличивает риск развития неинфекционных заболеваний у матери, но и через эпигенетические механизмы передает эти риски будущему поколению, которые ассоциированы с развитием детского ожирения и СД 2 типа в более позднем возрасте, а также когнитивными и нервными нарушениями [85, 111, 159].

Известно, что с увеличением ИМТ возрастают риски неблагоприятных исходов во время беременности и родов, таких как преэклампсия, отслойка плаценты, макросомия, гестационная артериальная гипертензия и СД 2 типа, антенатальная и интранатальная гибель плода [39].

Безусловно, ожирение – это риск развития бесплодия в паре. При этом важно отметить, что согласно литературным данным, потеря массы тела, уже само по себе, способствует росту фертильности [49, 54]. Наличие инфертильности наделяет женщину статусом отягощённого гинекологического анамнеза, а наличие ожирения усложняет задачу, по преодолению бесплодия [5, 36, 39, 153].

Экстракорпоральное оплодотворение дает надежду многим бездетным парам шанс на рождение ребенка, но как показывает практика, в случае наличия ожирения хотя бы у одного из партнеров, программа не всегда заканчивается благополучно [64].

Актуальность вышеизложенной проблемы послужила основанием для начала диссертационного исследования. В настоящее время данные мировой литературы противоречивы, часть исследований показывает отрицательное влияние ожирения

на результативность программ ВРТ, в других исследованиях наоборот эта связь не прослеживается [84, 166, 167]. При этом большое количество публикаций включает оценку фактора ожирения у пациенток с СПКЯ, что вызывает ряд вопросов, относительно основного негативного фактора в этом случае [43,74].

Нам было важно оценить влияния именно фактора ожирения на эффективность программ ЭКО, для этого были разработаны жесткие критерии включения и исключения в исследование. Трубный фактор бесплодия является прямым показанием для проведения ЭКО, поэтому он был выбран как второй, после ожирения, основной критерий включения пациентов в исследование [11].

Полученные в ходе ретроспективного анализа – 218 медицинских карт и протоколов ЭКО – результаты показали, что у пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия значимо чаще имеет место сочетанный генез инфертильности (трубный и эндокринный фактор (ановуляция). Кроме того, пациентки с бесплодием и ожирением значимо чаще, чем пациентки с нормальной массой тела имеют нарушения соматического и гинекологического здоровья. Полученные данные согласуются с результатами других исследований по влиянию ожирения на репродуктивную систему женщины, в которых показано, что ожирение приводит к ановуляторной дисфункции и ассоциировано с рядом метаболических нарушений [54].

При анализе протоколов стимуляции овуляции мы установили, что пациенткам с ожирением в отличие от пациенток с нормальной массой тела требуется более высокая общая (2475,0 МЕ и 2450,0 МЕ; $p=0,043$) и эффективная (400,0 МЕ и 225,0 МЕ; $p < 0,001$) доза гонадотропинов, они имеют более низкий овариальный ответ яичников на стимуляцию (9 и 11,5; $p=0,001$), кроме того, у них высока частота получения ооцитов, не пригодных к оплодотворению (35,8 % и 8,9 %; $p < 0,001$), а морфологически отличное качество эмбрионов встречается в 2,2 раза реже (34,9 % и 78,6 %; $p < 0,001$), что заставляет чаще осуществлять перенос эмбрионов на 3 сутки (48,1 % и 17,9; $p < 0,001$). В то же время, согласно данным крупного метаанализа (2022), избыточный вес или ожирение оказывают слабое

негативное влияние на количество зрелых яйцеклеток; продолжительность стимуляции яичников; и дозировку гонадотропинов. Однако сами авторы заявляют, что полученные ими данные не убедительны и требуются дальнейшие исследования, позволяющие окончательно определить роль фактора ожирения на исходы ВРТ [148].

В нашем исследовании было показано, что в группе пациенток с ожирением снижена возможность криоконсервации эмбрионов (38,7 % и 79,5 %; $p < 0,001$), это позволяет предположить, что данной категории пациенток в случае неудачной попытки ЭКО, будет чаще требоваться повторная стимуляция суперовуляции. Перечисленная выше совокупность факторов негативно влияет на эффективность программ ЭКО у пациенток с ожирением в плане наступления беременности (28,3 % и 41,1 % $p=0,048$).

Как оценить эффективность любого метода ВРТ, в том числе и программ ЭКО? У репродуктологов имеется ряд параметров эффективности ВРТ (ЭКО) [176], однако для супружеской пары и врача главными являются: частота наступления беременности и её благополучное завершение рождением здорового новорожденного. В мире большой науки исследования подобного рода противоречивы. Ряд авторов заявляет об отсутствии разницы в аспекте наступления беременности в программах ЭКО у пациенток с ожирением [71], существуют исследования, доказывающие обратное [46, 121]. По данным когортного исследования, включающего 51 198 женщин, ИМТ выше нормы был независимым, негативным прогностическим фактором для наступления беременности в программах ЭКО, включая отмену цикла, малое количество яйцеклеток и эмбрионов [174].

Более четкая позиция сформирована относительно влияния ожирения на акушерские риски. Хуе Х et al. провели ретроспективное когортное исследование 14 782 пациенток, прошедших впервые ЭКО. Они оценивали совокупный коэффициент живорождения в соответствии с индексом массы тела. Это исследование продемонстрировало “перевернутую U-образную” связь между

массой тела и исходом ЭКО. Коэффициент живорождения уменьшался у женщин с недостаточным весом, достигал пика у женщин с нормальным и избыточным весом, а затем снижался у женщин с ожирением [61]. Romanski PA et al. в своем исследовании продемонстрировали, что после переноса эмбрионов частота наступления беременности среди женщин с ожирением и нормальной массой тела сопоставима, однако частота выкидышей и преждевременных родов у пациенток с ожирением выше, что приводит к более низкому показателю живорождения [127].

В нашем исследовании установлено, что пациентки с ожирением составляют группу повышенного риска по преждевременным родам (15(50 %) и 4 (8,7 %); $p < 0,001$), антенатальной гибели плода (10 % и 0 $p=0,029$). В целом эффективность программы ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением, по первой конечной точке (клиническая беременность, подтвержденная УЗИ) в 1,4 раз, по второй конечной точке (срочные роды здоровым новорожденным) в 2,8 раз ниже, чем у пациенток с исходно нормальной массой тела.

Согласно литературным данным, прегравидарная подготовка способна повлиять на течение беременности, а также материнские и перинатальные исходы [66]. В прегравидарной подготовке нуждается каждая пара, при этом спектр прегравидарных мероприятий у разного контингента женщин и мужчин может значительно отличаться. В первую очередь это связано с наличием различной соматической патологии. Тот факт, что пациентки с ожирением нуждаются в прегравидарной подготовке не вызывает сомнения [128, 190].

Согласно данным ряда исследователей, пациентки с ожирением входят в группу риска по дефициту важных нутриентов, которые играют важную роль в регуляции репродуктивной системы и развития нормальной беременности [113, 135].

В ходе проведения первой части проспективного этапа исследования нами было установлено, что пациентки с ожирением имеют особый «метаболический статус» в виде дефицита витамина Д в 80 % случаев, латентного дефицита железа в 28 %, повышенного уровня гомоцистеина (32 %), относятся к группе

повышенного риска по нарушению углеводного (60 %) и липидного обменов (68 %). Полученные данные не противоречат данным, полученным другими исследователями, изучавших нутриентный статус пациентов с ожирением. Так, например, в работе Rafiq, S (2018) было продемонстрировано, что ожирение может способствовать низким концентрациям витамина Д, из-за его накопления в жировой ткани, приводя к обкрадыванию витамина Д в системе кровообращения и способствовать прогрессированию развития нарушений углеводного обмена [156]. Недавние исследования показали, что дефицит витамина Д негативно влияет на качество ооцитов, сохранности овариального резерва, развитие эмбрионов, в целом значительно ухудшает прогноз ЭКО по частоте наступления беременности и её благополучного вынашивания [189].

Риски, связанные с дефицитом железа и фолатов в группе пациенток с ожирением, также описаны в литературе [42, 90, 173].

Кроме того, согласно нашим данным, пациентки с ожирением в отличие от группы пациенток с нормальной массой тела, имеют повышенные показатели оксидативного стресса и воспаления, более низкие показатели общей антиоксидантной активности. Ожирение, воспаление и оксидативный стресс – процессы тесно связанные на уровне биохимии и патогенеза [34, 94]. В настоящее время большое внимание уделяется изучению маркеров оксидативного стресса и их влияния на репродуктивную функцию, беременность, а также исходы ВРТ [149,180]. Данный факт подтверждает актуальность нашего исследования.

Считается, что врачи – акушеры-гинекологи являются специалистами, способными влиять на здоровье целых поколений, через качественное оказание медицинской помощи. Современная медицина требует большей вовлеченности врача в проблемы, связанные со здоровьем пациента. Мультисистемный подход лежит в основе профилактики и лечения многих заболеваний, ожирение не является исключением [57]. По мнению FIGO, прегравидарный период является ключевым этапом, когда должна проводиться коррекция веса женщин [128].

Полученные в ходе проведения первого проспективного этапа исследования результаты легли в основу разработки алгоритма составления персонализированной программы прегравидарной подготовки для пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия, планирующих проведение программы ЭКО, так как таких программ в доступной нам научной литературе мы не нашли.

На втором этапе проспективного исследования мы провели апробацию и оценку клинической эффективности разработанного алгоритма персонализированной программы прегравидарной подготовки. Апробация программы прегравидарной подготовки была проведена у 30 пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением (группа 3А). Группу сравнения составили 30 пациенток идентичных пациенток, имеющих трубный фактор бесплодия и ожирение, которые проходили прегравидарную подготовку в соответствии с рекомендациями, изложенными в действующем клиническом протоколе [20] без индивидуального сопровождения, лабораторной оценки метаболических маркеров и их индивидуальной коррекции (группа 3Б).

Продолжительность прегравидарной подготовки в группах сравнения значительно различалась. В группе 3А медиана составила 6 месяцев, в группе 3Б была стандартна – 3 месяца ($p < 0,001$). По итогу проведенных программ медиана снижения веса в группе 3А составила 10 кг ($Q1-Q3 = 7-12$). В группе 3Б только 36,6 % (11) пациенткам удалось незначительно снизить вес, но медиана снижения веса в этой группе была равна нулю ($Q1-Q3 = 0-2$). Выраженная динамика снижения веса в группе 3А безусловно связана с фактом, более длительного по времени проведенного прегравидарного этапа, а также с внедрением в программу индивидуального сопровождения врача.

Некоторые ученые считают, что пациентки с ожирением входят в группу риска по депрессивным состояниям, что сказывается на уровне их мотивации. В такой ситуации им необходимо сопровождение психолога, либо мотивационная поддержка от врача [123]. Согласно нашему опыту, полученному в ходе исследования, выдача на руки рекомендаций по питанию и здоровому образу

жизни не оказывает нужного эффекта. Пациентами это воспринимается как дружеский совет, а не обязательные пункты к выполнению.

Индивидуальное сопровождение по модификации образа жизни подразумевает 2 этапа. На первом этапе в течение 2 недель пациент ежедневно информирует врача о составе своего рациона питания, количестве физической активности и режиме сна. Врач, в формате онлайн, даёт рекомендации, и указывает на ошибки, которые допускает пациент при соблюдении рекомендаций. На втором этапе происходит мотивационный контроль со стороны врача. Пациент один раз в неделю высылает врачу в формате онлайн мини-отчет, указывая в нем жалобы, оценку общего самочувствия, вес, размеры талии и бедер, задает уточняющие вопросы. В ответ пациент получает мотивационные комментарии от врача. Очный осмотр пациента проводится с результатами контрольных лабораторных исследований, назначенных врачом при составлении программы. По нашему мнению, разработанный подход является чрезвычайно важным шагом на пути к внедрению во врачебную практику принципов современной предикторной медицины.

Помимо индивидуального сопровождения, пациенткам группы 3А был осуществлен подбор доз основных нутриентов в соответствии с их изначальным статусом. Таким образом, у всех пациенток группы 3А перед вступлением в протокол ЭКО была достигнута коррекция выявленных дефицитов. Кроме того, в обеих группах проводилась оценка маркеров оксидативного стресса (8-OHdG), антиоксидантной защиты, показателей углеводного и липидного обмена, а также маркера воспаления (СРБ). По завершении прегравидарной подготовки наиболее положительная динамика по коррекции метаболических показателей была достигнута в группе 3А.

Все пациентки групп сравнения по окончании прегравидарной подготовки вступили в протокол ЭКО. Анализ результатов проведенных программ показал, что персонализированная программа прегравидарной подготовки позволяет сократить количество дней на стимуляцию (10 и 12; $p=0,007$), а следовательно, снизить

общую дозу гонадотропинов в цикле ЭКО (2137,5 МЕ и 2250 МЕ; $p=0,02$); получить большее количество ооцитов, пригодных для оплодотворения, и отобрать морфологически более перспективный эмбрион; чаще осуществить перенос на 5 сутки (76,7 % и 36,7 %; $p=0,002$) и провести криоконсервацию оставшихся эмбрионов (86,7 % и 40,0 %; $p<0,001$). Предлагаемая нами программа прегравидарной подготовки, разработанная с учетом метаболического статуса пациенток, по показателю срочные роды здоровым новорожденным в группе пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия эффективнее стандартной программы прегравидарной подготовки в 3,3 раза (83,3 % и 25 %; $p=0,009$).

Предиктором готовности пациентки с ожирением и трубным фактором бесплодия к программе ЭКО следует считать концентрацию 8-ОНД $<0,284$ нг/мл (чувствительность 82,1 %; специфичность 85,0 %).

ВЫВОДЫ

1. Эффективность программ ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением по частоте наступления клинической беременности в 1,4 раза (28,3 % и 41,1 % $p=0,048$), по частоте срочных родов здоровым новорожденным в 2,8 раза ниже (30 % и 84,8 %; $p < 0,001$), чем у пациенток с нормальной массой тела.

2. Пациентки с трубным фактором бесплодия и ожирением входят в группу риска по дефициту витамина Д (80 % и 35,6 %; $p < 0,001$) и гипергомоцистеинемии (32 % и 0 %; $p < 0,05$), латентный дефицит железа – по показателю ферритина – у них имеет место в 2,3 раза реже, чем у пациенток с нормальной массой тела (28 % и 64,4 %; $p=0,018$).

3. Пациентки с трубным фактором бесплодия и ожирением имеют более высокую концентрацию СРБ (5,9 мг/л и 1,1 мг/л; $p < 0,001$) и маркера оксидативного стресса 8-OHdG (0,36 нг/мл и 0,18 нг/мл; $p < 0,001$), более низкий показатель общей антиоксидантной активности (1,5 мМтр/л и 2,26 мМтр/л; $p=0,015$).

4. Проведение программы прегравидарной подготовки у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением, составленной с учетом метаболического статуса пациентки, позволяет повысить эффективность ЭКО по показателю: срочные роды здоровым новорожденным в 3,3 раза (83,3 % и 25 %; $p = 0,009$).

5. Предиктором эффективности прегравидарной подготовки и готовности пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия к программе ЭКО следует считать уровень 8-OHdG $< 0,284$ нг/мл (чувствительность 82,1 %; специфичность 85,0 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все женщины репродуктивного возраста с ИМТ ≥ 30 должны быть осведомлены о влиянии ожирения на фертильность, результативность программ ВРТ, а также риски для здоровья матери и ребенка в случае наступления беременности на фоне ожирения.

2. Всем женщинам с ожирением следует предлагать программу персонифицированной прегравидарной подготовки с акцентом на снижение массы тела через модификацию образа жизни с обязательным сопровождением врача.

3. Сопровождение пациенток должно включать два этапа:

– 1 этап (обучение): длительность 2 недели, в течение этого срока пациенты ежедневно должны информировать врача о составе своего рациона питания, количестве физической активности и режиме сна.

– 2 этап (контроль): отчет пациента 1 раз в неделю, включающий в себя оценку жалоб и общего самочувствия, фиксацию веса, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ).

4. Всем пациенткам проводить оценку нутриентного статуса (витамина Д, железа, уровень гомоцистеина) с целью выявления дефицитных состояний и их коррекцию.

5. Всем пациенткам перед программой ЭКО следует определять уровень маркера оксидативного стресса. При уровне маркера 8-ОНдГ $< 0,284$ нг/м пациентку можно брать в цикл ЭКО. При уровне 8-ОНдГ $\geq 0,284$ нг/м следует продолжить коррекцию метаболических нарушений пациентки.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

1,25 (ОН)₂D-1,25-дигидрокси-витамин D

25 (ОН) D-25-гидроксивитамин D

8-ОНdG-8-гидроксидегуаназин

АГ – артериальная гипертензия

АМГ – антимюллеров гормон

АТФ – аденозинтрифосфата

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГнРГ – гонадотропин релизинг гормон

ГСД – гестационный сахарный диабет

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита

ИЛ-6 – интерлейкин 6

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛГ – лютеонизирующий гормон

ЛДЖ – латентный дефицит железа

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МАРС – Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной
медицины

НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный

ПЭ – преэклампсии

ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии

СД – сахарный диабет

СИРГ – Сибирский институт репродукции и генетики человека

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО-а – фактор некроза опухоли-а

ХГЧ – хорионический гонадотропин

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение человека

АВТС-2,2'-азино-бис – [3-этилбензтиазолин сульфонат]

АТР – атрезивный ооцит

AUC – area under curve, площадь под кривой ROC-кривой

СYP27B1-1 α -гидроксилаза

FIGO – Международная федерация акушеров-гинекологов

GV – незрелый ооцит на стадии зародышевого пузырька (герминативного везикула)

HbA1c – гликолизированный гемоглобин

НОМА – индекс инсулинорезистентности

IGF-I – инсулиноподобный фактор роста-I

in vitro – в пробирке

MI – незрелый ооцит на стадии метафазы 1-го деления мейоза, не имеет полярного тельца

Me – медиана

NHANES – институт Национального обследования здоровья и питания

Q1-Q3 – интерквартильный размах

ROC- характеристика кривая обнаружения (receiver operating characteristic analysis)

VDBP – витамин D, связывающий белок

VDR – ядерный рецептор витамина D

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ белкового состава внутриматочных смывов в прогнозе эффективности программ ЭКО при хроническом эндометрите / В. В. Лихачева, Я. Н. Третьякова, В. Н. Зорина и др. // Проблемы репродукции. – 2017. – № 4. – С. 74-80.
2. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(10(II)):60-67.
3. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов. – Москва, 2015. – 75 с.
4. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц / В. Л. Тютюнник, Н. Е. Кан, Н. А. Ломова, Р. С.-Э. Докуева // Медицинский совет. – 2017. – № 13. – С. 58-62.
5. К вопросу о прогнозировании формирования крупного плода у женщин с ожирением / И. В. Савельева, Е. А. Бухарова, О. В. Широкова, Н. В. Носова // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 35, № 4. – Р. 65-70.
6. Корсак, В. В. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2019 год / В. В. Корсак, А. А. Смирнова, О. В. Шурыгина // Проблемы репродукции. – 2021. – Т. 27, № 6. – С. 14-29.
7. Липчина, О. И. Коррекция метаболических нарушений и пищевого поведения у пациентов с ожирением на фоне приема комбинации препаратов Редуксин (Сибутрамин+МКЦ) и Метформин Всероссийской наблюдательной программы "Примавера" / О. И. Липчина // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2015. – № 2(11). – С. 44-48.

8. Малявская, С. И. Уровни витамина D у представителей различных групп населения города Архангельска / С. И. Малявская, Г. Н. Кострова, А. В. Лебедев // Экология человека. – 2018. – Т. 356, № 1. – С. 60-64.

9. Метаболический синдром: эпидемиология, критерии диагностики, расовые особенности / Л. В. Сутурина, Н. И. Вильсон, Л. В. Беленькая и др. // Acta biomedica scientifica. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 180-191.

10. Молчанова, И. В. Итоги деятельности акушерско-гинекологической службы Алтайского края за 2017 год / И. В. Молчанова. – Барнаул, 2018. – URL: <https://clck.ru/sFwNs> (дата обращения: 11.07.2022).

11. О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению: приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 г. № 803н. – URL: <https://base.garant.ru/74776088/?ysclid=16d2e27szk490177302> (дата обращения: 03.08.2022)

12. Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г.: указ Президента Российской Федерации №1351 от 09.10.07. – URL: <https://base.garant.ru/191961/> (дата обращения: 11.07.2022).

13. Ожирение и избыточный вес. – ВОЗ. – 09.06.2021. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 11.07.2022).

14. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с ожирением / И. В. Савельева, С. В. Баринов, С. И. Блауман и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т.17, № 5. – Р. 29-34.

15. Особенности формирования плацентарной недостаточности у беременных женщин с высоким индексом массы тела без гестационного диабета / Н. С. Даценко, А. В. Волчек, А. В. Якимова и др. // Акушерство и гинекология. – 2021. – №10. – С. 68-75.

16. Особенности эмоциональных нарушений у женщин старшего репродуктивного возраста в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ) и их психотерапевтическая коррекция / Ж. Р. Гарданова, В. И. Есаулов, В. И. Ильгов и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 17.
17. Оценка влияния клинических факторов на результативность программ экстракорпорального оплодотворения / В. В. Лихачева, А. Г. Маркдорф, Л. Г. Баженова и др. // Бюллетень Сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 49-59.
18. Плейотропные эффекты витамина D: необходимый элемент терапии при коморбидности / О. Ю. Климова, Н. Г. Бердникова, Р. Е. Казаков и др. // Consilium Medicum. – 2017. – Vol.19, № 9. – P.114-121.
19. Прегравидарная подготовка: доказанная польза. Эссенциальные микронутриенты в составе поливитаминных комплексов / В. Е. Радзинский, А. В. Соловьёва, О. А. Кузнецова, Т. В. Смирнова // Доктор. Ру. – 2020. – Т.19, № 6. – С. 30-35.
20. Прегравидарная подготовка: клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) / В. Е. Радзинский [и др.]. – Москва: StatusPraesens, 2016. – 80 с.
21. Резолюция совета экспертов по железодефицитной анемии у женщин // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 28-36.
22. Румянцев, А. Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии хронических заболеваний / А. Г. Румянцев, А. А. Масчан. – URL: <https://clck.ru/sGx3F> (дата обращения: 13.07.2022).
23. Содержание и прогностическое значение некоторых цитокинов в сыворотке крови и фолликулярной жидкости у женщин с синдромом поликистозных яичников / В. В. Лихачева, Л. Г. Баженова, Р. М. Зорина и др. // Медицина в Кузбассе. – 2017. – Т.16, № 4. – С. 34-38.

24. Тихомиров, А. Л. Некоторые аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний в практической деятельности на современном этапе / А. Л. Тихомиров, С. И. Сарсания, Е. В. Ночевкин // Трудный пациент. – 2021. – Т. 9, № 11. – С. 26-38.
25. Федеральная служба государственной статистики. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/70761a> (дата обращения: 03.08.2022).
26. Хроническое системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома, ассоциированного с гиперандрогенизмом (обзор литературы) / И. А. Игумнов, Э. М. Шарифулин, Л. В. Беленькая и др. // Патогенез. – 2020. – Т.18, № 3. – С.12-18.
27. Цитокины и регуляторно-транспортные белки в фолликулярной жидкости и сыворотке крови женщин при маточной форме бесплодия в программах экстракорпорального оплодотворения / В. В. Лихачева, Л. В. Ренге, Л. Г. Баженова и др. // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 3. – С. 28-34.
28. Щербо, С. Н. Лабораторная диагностика как основа 5П медицины / С. Н. Щербо, Д. С. Щербо // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. – 2019. – № 1. – С. 5-13.
29. 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine as Oxidative DNA Damage Biomarker of Medical Ionizing Radiation: A Scoping Review / M. AbuArrah, B. Yuli Setianto, A. Faisal et al. // J. Biomed. Phys. Eng. – 2021. – Vol.11, № 3. – P. 389-402.
30. 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine (8-oxodG) and 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) as a Potential Biomarker for Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Development / S. K. Urbaniak, K. Boguszewska, M. Szewczuk et al. // Molecules. – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 202.

31. 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG) and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as a Cause of Autoimmune Thyroid Diseases (AITD) During Pregnancy? / K. M. Halczuk, K. Boguszewska, S. K. Urbaniak et al. // *Yale J. Biol. Med.* – 2020. – Vol. 93, № 4. – P. 501-515.
32. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss / American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Gynecology // *Practice Guideline. Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol.132, № 5. – e197-e207.
33. Adipose oxidative stress and protein carbonylation / A. K. Hauck, Y. Huang, A. V. Hertz, D. A. Bernlohr // *J. Biol. Chem.* – 2019. – Vol. 294, № 4. – P.1083-1088.
34. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications / M. Longo, F. Zatterale, J. Naderi et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 9. – P. 2358.
35. Adiposity is associated with anovulation independent of serum free testosterone: A prospective cohort study / M. S. Bloom, N. J. Perkins, L. A. Sjaarda // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2021. – Vol. 35, № 2. – P.174-183.
36. Advances in assessing body composition during pregnancy / J. Most, K. L. Marlatt, A. D. Altazan, L. M. Redman // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 72. – P. 645-656.
37. Aitken, R. J. Impact of oxidative stress on male and female germ cells: implications for fertility / R. J. Aitken // *Reproduction.* – 2020. – Vol. 159, № 4. – P.189-201.
38. Alam, F. Increased body mass index may lead to hyperferritinemia irrespective of body iron stores / F. Alam, A. S. Memon, S. S. Fatima // *Pak. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 31. – P.1521-1526.

39. Angeliki, A. Maternal obesity and its association with the mode of delivery and the neonatal outcome in induced labour: Implications for midwifery practice / A. Angeliki, P. Dimitrios, T. Chara // *Eur. J. of Midwifery*. – 2018. – Vol. 2, № 4. – P. 4.
40. Anti-Inflammatory Nutrients and Obesity-Associated Metabolic-Inflammation: State of the Art and Future Direction / G. Grosso, D. Laudisio, E. Frias-Toral et al. // *Nutrients*. – 2022. – Vol.14, № 6. – P.1137.
41. Assessment of dietary intake and mineral status in pregnant women / R. Kocylowski, I. Lewicka, M. Grzesiak et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 297, № 6. – P.1433-1440.
42. Association between obesity and iron deficiency (Review) / N. M. Alshwaiyat, A. Ahmad, W. M. R. Wan Hassan, H. A. N. Al-Jamal // *Exp. Ther. Med.* – 2021. – Vol. 22, № 5. – P.1268.
43. Association between Pre-Pregnancy Overweightness/Obesity and Pregnancy Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. T. Yang, C. H. Liu, S. H. Ma et al. // *Int. J. Environ Res. Public Health*. – 2022. – Vol. 26. – P.19.
44. Association between vitamin deficiency and metabolic disorders related to obesity / S. Thomas-Valdes, M. G. V. Tostes, P. C. Anunciaçao et al. // *Crit. Rev. Food. Sci Nutr.* – 2017. – Vol. 57, № 15. – P. 3332-3343.
45. Association of vitamin D-binding protein and vitamin D₃ with insulin and homeostatic model assessment (HOMA-IR) in overweight and obese females / L. Setayesh, K. Casazza, N. Moradi et al. // *BMC Res Notes*. – 2021. – Vol.19. – Vol.14, № 1. – P.193.
46. Aydogan Mathyk, B. Obesity and IVF: weighing in on the evidence / B. Aydogan Mathyk, A. M. Quaas // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2021. – Vol. 38, № 2. – P. 343-345.

47. Bah, F. Food knowledge and practices related to anemic conditions among pregnant women in Kuala Terengganu, Malaysia / F. Bah, S. Harith, T. N. Farisni // Indonesian J. Pub. Health. – 2020. – Vol. 7. – P.19-28.
48. Banker, M. Effect of Body Mass Index on the Outcome of In-Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection in Women / M. Banker, D. Sorathiya, S. Shah // J. Hum. Reprod. Sci. – 2017. – Vol. 10, № 1. – P. 37-43.
49. Best, D. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence / D. Best, A. Avenell, S. Bhattacharya // Hum. Reprod Update. – 2017. – Vol. 23. – P. 681-705.
50. Bioavailable and free 25-hydroxyvitamin D and vitamin D binding protein in polycystic ovary syndrome: Relationships with obesity and insulin resistance / N. Naderpoor, S. Shorakae, S. K. Abell et al. // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2018. – Vol.177. – P. 209-215.
51. Blüher, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis / M. Blüher // Nat. Rev. Endocrinol. – 2019. – Vol. 15, № 5. – P. 288-298.
52. Body mass index is not associated with donor oocyte recipient success: an ideal study using a paired analysis of sibling-oocytes / R. Setton, A. Chung, L. Zimmerman et al. // F&S Reports. – 2020. – Vol.1, № 1. – P. 25-29.
53. Breymann, C. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management / C. Breymann, M. Auerbach // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2017. – Vol. 1. – P.152-159.
54. Broughton, D. E. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact / D. E. Broughton, K. H. Moley // Fertility and Sterility. – 2017. – Vol. 107, №. 4. – P. 840-847.
55. Carson, S. A. Diagnosis and Management of Infertility: A Review / S. A. Carson, A. N. Kallen // JAMA. – 2021. – Vol. 326, №1. – P. 65-76.

56. Cellular Stress Responses in Oocytes: Molecular Changes and Clinical Implications / W. F. A. Marei, J. L. M. R. Leroy et al. // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2022. – P. 1387. – P.171-189.
57. Clinical practice recommendations for the management of obesity in the United Arab Emirates / S. Abusnana, M. Fargaly, S. H. Alfardan et al. // *Obes. Facts.* – 2018. – Vol.11. – P. 413-428.
58. Clenin, G. E. The treatment of iron deficiency without anaemia (in otherwise healthy persons) / G. E. Clenin // *Swiss. Med. Wkly.* – 2017. – Vol. 14, № 147. – w14434.
59. Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion // *Fertil Steril.* – 2021. – Vol. 116, № 5. – P.1266-1285.
60. Correlation of Maternal Serum Homocysteine in the First Trimester with the Preeclampsia / F. Sun, W. Qian, C. Zhang et al. // *Med. Sci. Monit.* – 2017. – Vol.13, № 23. – P.5396-5401.
61. Cumulative Live Birth Rates According to Maternal Body Mass Index After First Ovarian Stimulation for in vitro Fertilization: A Single Center Analysis of 14,782 Patients / X. Xue, W. Shi, H. Zhou et al. // *Front. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 9, №11. – P.149.
62. Cumulus cell mitochondrial activity in relation to body mass index in women undergoing assisted reproductive therapy / V. K. Gorshinova, D. V. Tsvirkun, I. A. Sukhanova et al. // *BBA Clin.* – 2017. – Vol. 5, № 7. – P.141-146.
63. Chen L, Chen H, Wang X, Wei B, Wu Z, Chen S, Wang B, Huang H, Jin L. Association of homocysteine with IVF/ICSI outcomes stratified by MTHFR C677T polymorphisms: a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online.* 2021 Jul;43(1):52-61.

64. Daily Mail. NHS is refusing IVF to women if their husbands are too fat... but fertility experts accuse health bosses of 'Making up the Rules' Ben Spencer for the daily mail. – 2018. – URL: <https://www.dailymail.co.uk/health/article-5374287/NHS-refusing-IVF-women-husbands-fat.html> (дата обращения: 11.07.2022).

65. Das, M. Mitochondrial Dysfunction in Obesity and Reproduction / M. Das, C. Saucedo, N. J. G. Webster // *Endocrinology*. – 2021. – Vol.162, № 1. – P.158.

66. Degree of pregnancy planning and recommended pregnancy planning behavior among women with and without chronic medical conditions - A large hospital-based cross-sectional study / M. G. De Wolff, M. Johansen, A. L. Rom et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2021. – Vol. 100, № 6. – P.1051-1060.

67. Deugarte, D. A. Surrogate obesity negatively impacts pregnancy rates in third-party reproduction / D. A. Deugarte, C. M. Deugarte, V. Sahakian et al. // *Fertil Steril*. – 2010. – Vol. 93, № 3. – P.1008-1010.

68. Differences in the response to iron supplementation on oxidative stress, inflammation, and hematological parameters in nonanemic and anemic pregnant women / S. Rajendran, Z. Bobby, S. Habeebullah, S. Jacob et al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. – 2022. – Vol. 35, № 3. – P.465-471.

69. Does an increased body mass index affect endometrial gene expression patterns in infertile patients? A functional genomics analysis / I. A. Comstock, P. Diaz-Gimeno, S. Cabanillas et al. // *Fertil. Steril*. – 2017. – Vol. 107, № 3. – P.740-748.

70. Does body mass index impact assisted reproductive technology treatment outcomes in gestational carriers / N. Fuchs Weizman, M. K. Defer, J. Montbriand et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol*. – 2020. – Vol.18, № 1. – P. 35.

71. Druzhinina AS, Vitiازهva II, Dimitrova DA. Correlation of in vitro fertilization (IVF) infertility treatment outcomes and body weight index in women of reproductive age. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2021 Jan 25;67(1):76-82.

72. D'Souza, S. W. Homocysteine Metabolism in Pregnancy and Developmental Impacts / S. W. D'Souza, J. D. Glazier // *Front. Cell. Dev. Biol.* – 2022. – Vol. 30, № 10. – 802285.

73. Dvoran, M. An Interplay between Epigenetics and Translation in Oocyte Maturation and Embryo Development: Assisted Reproduction Perspective / M. Dvoran, L. Nemcova, J. Kalous // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 13, 10. – P.1689.

74. Effect of body mass index on the outcomes of controlled ovarian hyperstimulation in Chinese women with polycystic ovary syndrome: a multicenter, prospective, observational study / Y. Sheng, L. Guangxiu, L. Jiayin et al. // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2017. – Vol. 34. – P. 61-70.

75. Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China / S. Chang, L. Zeng, I. D. Brouwer et al. // *Pediatrics.* – 2013. – Vol.131. – e755-e763.

76. Effects of obesity and weight loss on mitochondrial structure and function and implications for colorectal cancer risk / S. P. Breininger, F. C. Malcomson, S. Afshar et al. // *Proc Nutr Soc.* – 2019. – Vol. 78, № 3. – P. 426-437.

77. Effects of Periconceptional Multivitamin Supplementation on Folate and Homocysteine Levels Depending on Genetic Variants of Methyltetrahydrofolate Reductase in Infertile Japanese Women / K. Kuroda, T. Horikawa, Y. Gekka et al. // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, №4. – P.1381.

78. Effects of Vitamin D on Fertility, Pregnancy and Polycystic Ovary Syndrome-A Review / S. Varbiro, I. Takacs, L. Tuu et al. // *Nutrients.* – 2022. – Vol.14, № 8. – P.1649.

79. Embryonic Development in Relation to Maternal Obesity Does Not Affect Pregnancy Outcomes in FET Cycles / A. Fawarseh, Y. Atzmon, N. Aslih et al. // *Healthcare.* – 2022. – Vol. 10, № 4. – P.703.

80. Esen Agar, B. The Effect of Iron Deficiency Anemia and Different Treatment Methods on DNA Damage: 8-hydroxy-2-deoxyguanosine Level / B. Esen Agar, S. Akarsu, S. Aydin // Glob. Pediatr. Health. – 2021. – Vol. 8. – 2333794X211041337

81. Evaluation of Relationship between Body Mass Index with Vitamin D Receptor Gene Expression and Vitamin D Levels of Follicular Fluid in Overweight Patients with Polycystic Ovary Syndrome / E. Aghadavod, H. Mollaei, M. Nouri, H. Hamishehkar // Int. J. Fertil. Steril. – 2017. – Vol.11. – P. 105-111.

82. Evidence based recommendations for an optimal prenatal supplement for women in the US: vitamins and related nutrients / J. B. Adams, J. K. Kirby, J. C. Sorensen et al. // Matern. Health. Neonatol. Perinatol. – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. 4.

83. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis / N. Sermondade, S. Huberlant, V. Bourhis-Lefebvre et al. // Hum. Reprod. Update. – 2019. – Vol. 25, № 4. – P. 439-451.

84. Fertility Fairness. NHS IVF Provision Report 2017. – URL: <https://fertilitynetworkuk.org/wp-content/uploads/2018/01/Fertility-Fairness-2017-Report-FINAL-VERSION.pdf> (дата обращения: 11.07.2022).

85. Fetal growth trajectories and their association with maternal and child characteristics / H. C. Bartels, C. O'Connor, R. Segurado et al. // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2020. – Vol. 33. – P. 2427-2433.

86. FIGO Pregnancy and NCD Committee. The first-trimester of pregnancy - A window of opportunity for prediction and prevention of pregnancy complications and future life / L. C. Poon, H. D. McIntyre, J. A. Hyett et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2018. – Vol.145. – P.20-30.

87. FIGO Working Group on Best Practice in Maternal-Fetal Medicine // Int. J. of Gynecology and Obstetrics. – 2015. – Vol. 128. – P. 80-82.

88. Filc, D. Equity and Distributive Justice in Health and Risk Message Design and Processing / D. Filc, N. Davidovitch. – Oxford Research Encyclopedia of Communication. – Oxford, 2017. – URL: <https://clck.ru/sGvxD> (дата обращения: 13.07.2022).
89. Folate and vitamin B12 levels in early pregnancy and maternal obesity / E.G. O'Malley, C. M. E. Reynolds, S. Cawley et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2018. – Vol. 231. – P.80-84.
90. Folate status in women of childbearing age with obesity: a review / S. Maffoni, R. De Giuseppe, F. C. Stanford, H. Cena // Nutr. Res Rev. – 2017. – Vol. 30, № 2. – P. 265-271.
91. Folate, homocysteine and selected vitamins and minerals status in infertile women / I. La Vecchia, A. Paffoni, M. Castiglioni et al. // Eur. J. Contracept Reprod Health Care. – 2017. – Vol. 22. – P.70-75.
92. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review / J. D. van Gool, H. Hirche, H. Lax, L. De Schaepdrijver // Reprod Toxicol. – 2018. – Vol. 80. – P.73-84.
93. Folic Acid Supplementation in Patients with Elevated Homocysteine Levels / A. D. Kaye, G. M. Jeha, A. D. Pham et al. // Adv. Ther. – 2020. – Vol. 37, № 10. – P. 4149-4164.
94. Forman, H. J. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy / H. J. Forman, H. Zhang // Nat. Rev. Drug. Discov. – 2021. – Vol. 20, № 9. – P. 689-709.
95. Frigolet, M. E. The colors of adipose tissue / M. E. Frigolet, R. Gutierrez-Aguilar // Gac. Med. Mex. – 2020. – Vol. 156, № 2. – P.142-149.
96. Gardner, D. K. In vitro culture of human blastocysts / D. K. Gardner, W. B. Schoolcraft // Toward Reproductive Certainty: Fertility and Genetics Beyond 1999 / Ed. R. Jansen, D. Mortimer. – London, 1999. – P. 378-388.

97. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications / E. C. Johns, F. C. Denison, J. E. Norman, R. M. Reynolds // Trends Endocrinol. Metab. – 2018. – Vol. 29, № 11. – P.743-754.
98. Glenn, T. Impact of obesity on male and female reproductive outcomes / T. Glenn, A. L. Harris, S. R. Lindheim // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 31, № 4. – P. 201-206.
99. Goldsammler, M. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis / M. Goldsammler, Z. Merhi, E. Buyuk // Reprod Biol. Endocrinol. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 45.
100. Gupte, A. A. Molecular Imaging and Precision Medicine / A. A. Gupte, D. J. Hamilton // Cardiology. – 2017. – Vol.133. – P.178-80.
101. Hogeveen, M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis / M. Hogeveen, H. J. Blom, M. den Heijer // Am. J. Clin. Nutr. – 2012. – Vol. 95. – P. 130-136.
102. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia / B. L. Zaric, M. Obradovic, V. Bajic et al. // Curr. Med. Chem. – 2019. – Vol. 26, № 16. – P. 2948-2961.
103. Homocysteine in embryo culture media as a predictor of pregnancy outcome in assisted reproductive technology / B. A. Boyama, I. Cepni, M. Imamoglu et al. // Gynecol Endocrinol. – 2016. – Vol. 32. – P.193-219.
104. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person / L. Koklesova, A. Mazurakova, M. Samec et al. // EPMA J. – 2021. – Vol. 12, № 4. – P. 477-505.

105. Hyperhomocysteinemia and Low Folate and Vitamin B12 Are Associated with Vascular Dysfunction and Impaired Nitric Oxide Sensitivity in Morbidly Obese Patients / M. Haloul, S. J. Vinjamuri, D. Naquiallah et al. // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32645905/> (дата обращения: 12.07.2022).

106. Hyperhomocysteinemia and low vitamin B12 are associated with the risk of early pregnancy loss: A clinical study and meta-analyses / R. Bala, R. Verma, P. Verma et al. // *Nutr. Res.* – 2021. – Vol. 91. – P. 57-66.

107. Hypoxia, oxidative stress and inflammation / T. McGarry, M. Biniecka, D. J. Veale, U. Fearon // *Free Radic. Biol. Med.* – 2018. – Vol. 125. – P.15-24.

108. Impact of Various Parameters as Predictors of The Success Rate of In Vitro Fertilization / R. Dabbagh Rezaeiyeh, A. Mehrara, A. Mohammad Ali Pour et al. // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2022. – Vol. 16, № 2. – P. 76-84.

109. Impact of Women Obesity and Obesity Severity on Live Birth Rate after In Vitro Fertilization / C. Brunet, S. Aouinti, F. Huguet et al. // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 8. – P. 2414.

110. Incorporation of Oxidized Phenylalanine Derivatives into Insulin Signaling Relevant Proteins May Link Oxidative Stress to Signaling Conditions Underlying Chronic Insulin Resistance / J. Mohas-Cseh, G. A. Molnar, M. Pap et al. // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, № 5. – P. 975.

111. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring / K. M. Godfrey, R. M. Reynolds, S. L. Prescott et al. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5. – P. 53-64.

112. Insulin Resistance Adversely Affect IVF Outcomes in Lean Women Without PCOS / H. Wang, Y. Zhang, X. Fang et al. // *Front. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 6, № 12. – 734638.

113. Intraindividual double burden of overweight or obesity and micronutrient deficiencies or anemia among women of reproductive age in 17 population-based surveys / A. M. Williams, J. Guo, O. Y. Addo et al. // *The American journal of clinical nutrition*. – 2019. – Vol.112. – P. 468-477.

114. Iron deficiency and biomarkers of inflammation: a 3-year prospective analysis of the DO-HEALTH trial / M. Wiecek, F. Schwarz, A. Sadlon et al. // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2022. – Vol. 34, № 3. – P. 515-525.

115. Iron supplementation during the first trimester of pregnancy after a national change of recommendation: a Danish cross-sectional study / L. B. Lovschal, S. Hogh, T. Bergholt et al. // *J. Nutr. Sci.* – 2022. – Vol. 8, № 11. – P. 19.

116. Iron-dependent apoptosis causes embryotoxicity in inflamed and obese pregnancy / A. L. Fisher, V. Sangkhae, K. Balusikova, N. J. Palaskas // *Nat. Commun.* – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 4026.

117. Is iron deficiency related with increased body weight? A cross-sectional study / G. Kaner, G. Pekcan, G. Pamuk et al. // *Prog. Nutr.* – 2016. – Vol.18. – P.102-110.

118. Jadotte, Y. T. Core functions, knowledge bases and essential services: A proposed prescription for the evolution of the preventive medicine specialty / Y. T. Jadotte, D. S. Lane // *Prev. Med.* – 2021. – Vol.143. – 106286.

119. Jia, Q. P. Perspective: Cryopreservation of Human Oocytes and the 'Carryover' Effect on Early Embryo Development / Q. P. Jia, W. Q. Sun // *Cryo Letters*. – 2021. – Vol. 42, № 3. – P.120-128.

120. Knowledge gaps in understanding the metabolic and clinical effects of excess folates/folic acid: a summary, and perspectives, from an NIH workshop / P. Maruvada, P. J. Stover, J. B. Mason et al. // *The American journal of clinical nutrition*. – 2020. – Vol. 112, № 5. – P. 1390-1403.

121. Koatz, J. G. Obese women and in vitro fertilization: results / J. G. Koatz, M. D. C. B. Souza // *JBRA Assist Reprod.* – 2022. – Vol. 8, № 17(6). – P. 353-356.
122. Kwok, K. H. Heterogeneity of white adipose tissue: molecular basis and clinical implications / K. H. Kwok, K. S. Lam, A. Xu // *Exp. Mol. Med.* – 2016. – Vol. 48, № 3. – P. 215.
123. Lee, B. J. Association of depressive disorder with biochemical and anthropometric indices in adult men and women / B. J. Lee // *Sci Rep.* – 2021. – Vol.11, № 1. – P.13596.
124. Lin, J. Z. Three Oxidative Stress-Related Genes That Associate Endometrial Immune Cells Are Considered as Potential Biomarkers for the Prediction of Unexplained Recurrent Implantation Failure / J. Z. Lin, N. Lin // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol.13. – 902268.
125. Lipke, K. Molecular Mechanism of Lipotoxicity as an Interesting Aspect in the Development of Pathological States-Current View of Knowledge / K. Lipke, A. Kubis-Kubiak, A. Piwowar // *Cells.* – 2022. – Vol.11, № 5. – P. 844.
126. Liu, L. Association between serum homocysteine level and unexplained infertility in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI): A retrospective, hospital-based, case-control study / L. Liu, Z. Lin, P. Lin // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2020. – Vol. 34, № 5. – e23167.
127. Live birth outcomes in infertile patients with class III and class IV obesity following fresh embryo transfer / P. A. Romanski, P. Bortoletto, B. Magaoay et al. // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2021. – Vol. 38, №2. – P.347-355.
128. Management of prepregnancy, pregnancy, and postpartum obesity from the FIGO Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee: A FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) guideline / F. M. McAuliffe, S. L. Killeen, C. M. Jacob et al. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol.151, №1. – P.16-36.

129. Maternal Folic Acid Supplementation Mediates Offspring Health via DNA Methylation / H. Y. Liu, S. M. Liu, Y. Z. Zhang, H. Y. Liu // *Reprod. Sci.* – 2020. – Vol. 27, № 4. – P. 963-976.

130. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis / S. A. Rasmussen, S. Y. Chu, S. Y. Kim et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol.198, № 6. – P. 611.

131. Maternal periconceptional body mass index and risk for neural tube defects: results from a large cohort study in China / L. Zhang, Y. Zhang, Z. Li et al. // *J. Mater. Fetal Neonat Med.* – 2021. – Vol. 34, № 2. – P. 274-280.

132. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy / E. M. Curtis, R. J. Moon, N. C. Harvey, C. Cooper // *Br. Med. Bull.* – 2018. – Vol. 126, № 1. – P. 57-77.

133. Matikainen-Ankney, B. A. Persistent effects of obesity: a neuroplasticity hypothesis / B. A. Matikainen-Ankney, A. V. Kravitz // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2018. – Vol. 1428, № 1. – P. 221-239.

134. Metabolomic alternations of follicular fluid of obese women undergoing in-vitro fertilization treatment / J. Song, S. Xiang, C. Pang et al. // *Sci Rep.* – 2020 – Vol. 10, № 1. – P. 5968.

135. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention / A. D. Gernand, K. J. Schulze, C. P. Stewart et al. // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 12, № 5. – P. 274-289.

136. Molecular Mechanisms of Vitamin D-Mediated Immunomodulation / F. Khashim Alswailmi, S. I. A. Shah, H. Nawaz, G. M. Al-Mazaideh // *Galen Med J.* – 2021. – Vol. 5, № 10. – e2097.

137. Mousa, A. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence / A. Mousa, A. Naqash, S. Lim // *Nutrients.* – 2019. – Vol.11, № 2. – P. 443.

138. Mutation goals in the vitamin D receptor predicted by computational methods / W. Sicinska, D. Gront, K. Sicinski et al. // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2018. – Vol.183. – P. 210-220.
139. Norman, R. J. Successful weight loss interventions before in vitro fertilization: fat chance? / R. J. Norman, B. W. J. Mol // *Fertil Steril.* – 2018. – Vol. 110, № 4. – P. 581-586.
140. Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications / C. Dai, Y. Fei, J. Li et al. // *Biomed. Res. Int.* – 2021. – Vol. 6. – 2021. – 6652231.
141. Obesity and inflammation / J. Karczewski, E. Sledzinska, A. Baturio et al. // *Eur. Cytokine Netw.* – 2018. – Vol. 29, № 3. – P. 83-94.
142. Obesity as disruptor of the female fertility / E. Silvestris, G. de Pergola, R. Rosania et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2018. – Vol.16. – P. 22.
143. Obesity leads to distinct metabolomic signatures in follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization / M. L. Ruebel, B. D. Piccolo, K. E. Mercer et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2019. – Vol. 316, № 3. – P. 383-396.
144. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction / M. Koenen, M. A. Hill, P. Cohen, J. R. Sowers // *Circ Res.* – 2021. – Vol. 128, № 7. – P. 951-968.
145. Oh, C. Vitamin and Mineral Supplementation During Pregnancy on Maternal, Birth, Child Health and Development Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Oh, E. C. Keats, Z. A. Bhutta // *Nutrients.* – 2020. – Vol.12, № 2. – P. 491.
146. O'Rourke, R.W. Adipose tissue and the physiologic underpinnings of metabolic disease / R. W. O'Rourke // *Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2018. – Vol. 14, № 11. – P.1755-1763.
147. Overweight and obesity significantly reduce pregnancy, implantation, and live birth rates in women undergoing In Vitro Fertilization procedures / J. Garcia-Ferreyra, J. Carpio, M. Zambrano et al. // *JBRA Assist Reprod.* – 2021. – Vol. 25, № 3. – P. 94-402.

148. Overweight, obesity and assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis / L. M. Ribeiro, L. M. P. Sasaki, A. A. Silva et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2022. – Vol. 271. – P.117-127.

149. Oxidative stress and DNA damage status in couples undergoing in vitro fertilization treatment / I. Al-Saleh, S. Coskun, R. Al-Rouqi et al. // *Reprod. Fertil.* – 2021. – Vol. 2, № 2. – P.117-139.

150. Patient-rated physician empathy and patient satisfaction during pain clinic consultations / S. Walsh, A. O'Neill, A. Hannigan, D. Harmon // *Ir. J. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 188. – P. 379-1384.

151. Percy, L. Mansour D and Fraser I: Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women / L. Percy // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2017. – Vol. 40. – P.55-67.

152. Preconception folate status and reproductive outcomes among a prospective cohort of folate-replete women / E. A. DeVilbiss, S. L. Mumford, L. A. Sjaarda et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 221, № 1. – P. 51.e1-51.e10.

153. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences / L. Poston, R. Caleyachetty, S. Chantingius et al. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – № 4. – P.1025-1036.

154. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018 / C. M. Hales, M. D. Carroll, C. D. Fryar, C. L. Ogden // *NCHS Data Brief.* – 2020. – Vol. 360. – P.1-8.

155. Racay, P. Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems / P. Kaplan, Z. Tatarkova, M. K. Sivonova // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol.18, № 21. – P.7698.

156. Rafiq, S. Body Mass Index, Vitamin D, and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Rafiq, P. B. Jeppesen // *Nutrients.* – 2018. – Vol.10. – P.1182.

157. Razi Y, Eftekhar M, Fesahat F, Dehghani Firouzabadi R, Razi N, Sabour M, Razi MH. Concentrations of homocysteine in follicular fluid and embryo quality and oocyte maturity in infertile women: a prospective cohort. *J Obstet Gynaecol.* 2021 May;41(4):588-593.

158. Reasons for elective cesarean section on maternal request: a systematic review / E. Jenabi, S. Khavari, S. Bashirian et al. // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – № 8. – P.1-6.

159. Relationship between maternal central obesity and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies / D. Yao, Q. Chang, Q. J. Wu et al. // *J. Diabetes. Res.* – 2020. – Vol. 4. – 6303820.

160. Risk of Iron Overload in Obesity and Implications in Metabolic Health / A. Moore Heslin, A. O'Donnell, M. Buffini et al. // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 2, № 13(5). – P.1539.

161. Rochel, N. Structural aspects of Vitamin D endocrinology / N. Rochel, F. Molnar // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 453. – P.22-35.

162. Role of Mitochondria Transfer in Infertility: A Commentar / C. Rodriguez-Varela, E. Labarta // *Cells.* – 2022. – Vol. 11, №12. – P.1867.

163. Rothenfluh, F. Physician Rating Websites: What Aspects Are Important to Identify a Good Doctor, and Are Patients Capable of Assessing Them? A Mixed-Methods Approach Including Physicians' and Health Care Consumers' Perspectives. / F. Rothenfluh, P. J. Schulz // *J. Med. Internet Res.* – 2017. – Vol.19. – e127.

164. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? / J. Daru, K. Colman, S. J. Stanworth et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2017. – Vol.106. – P.1634-1639.

165. Serum vitamin D levels in relation to abdominal obesity: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies / Z. Hajhashemy, F. Shahdadian, R. Ziaei, P. Saneei // *Obes Rev.* – 2021. – Vol. 22, № 2. – e13134.

166. Should high BMI be a reason for IVF treatment denial? / S. Friedler, O. Cohen, G. Liberty et al. // *Gynecological Endocrinology*. – 2017. – Vol. 33, № 11. – P.1-4.

167. Snider, A. P. Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality / A. P. Snider, J. R. Wood // *Reproduction*. – 2019. – Vol.158, № 3. – P.79-90.

168. Sobczynska-Malefora, A. Laboratory assessment of folate (vitamin B9) / A. Sobczynska-Malefora, D. J. Harrington // *J. Clin. Pathol.* – 2018. – Vol. 71, № 11. – P. 949-956.

169. Spencer, B. NHS is refusing IVF to women if their husbands are too fat... but fertility experts accuse health bosses of ‘Making up the Rules’ / B. Spencer // *Daily Mail*. – 2018. – URL: <https://www.dailymail.co.uk/health/article-5374287/NHS-refusing-IVF-women-husbands-fat.html> (дата обращения: 03.08.2022).

170. Stress, Inflammation and Metabolic Biomarkers Are Associated with Body Composition Measures in Lean, Overweight, and Obese Children and Adolescents / E. V. Christaki, P. Pervanidou, I. Papassotiriou et al. // *Children*. – 2022. – Vol. 21, № 9(2). – P. 291.

171. Sundaram, R. Couples' body composition and time-to-pregnancy / R. Sundaram, S. L. Mumford, G. M. Buck Louis // *Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 662-668.

172. The Combined Impact of Female and Male Body Mass Index on Cumulative Pregnancy Outcomes After the First Ovarian Stimulation / Z. Zhao, X. Jiang, J. Li et al. // *Front. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 12. – P.735783.

173. The effect of central obesity on inflammation, hepcidin, and iron metabolism in young women / N. U. Stoffel, C. El-Mallah, I. Herter-Aeberli et al. // *Int. J. Obes.* – 2020. – Vol. 44. – P.1291-1300.

174. The effect of female body mass index on in vitro fertilization cycle outcomes: a multi-center analysis / R. Kudesia, H. Wu, K. Hunter Cohn et al. // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2018. – Vol. 35, №11. – P. 2013-2023.

175. The fetal programming of telomere biology hypothesis: an update / S. Entringer, K. de Punder, C. Buss, P. D. Wadhwa // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2018. – Vol. 373. – P.1741.

176. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017 / F. Zegers-Hochschild, G. D. Adamson, S. Dyer et al. // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 108, № 3. – P. 393-406.

177. The intracellular concentration of homocysteine and related thiols is negatively correlated to sperm quality after highly effective method of sperm lysis / M. Kralikova, I. Crha, M. Huser et al. // *Andrologia.* – 2017. – Vol. 49. – P.12702.

178. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, № 6. – P.1270-1283.

179. The neglected morula/compact stage embryo transfer / J. Tao, R. Tamis, K. Fink et al. // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol.17. – P.513-528.

180. The Role of Oxidative Stress and Antioxidant Balance in Pregnancy / T. Hussain, G. Murtaza, E. Metwally et al. // *Mediators Inflamm.* – 2021. – Vol. 27. – 9962860.

181. The role of oxidative stress in female infertility and in vitro fertilization / J. Wojsiat, J. Korczyński, M. Borowiecka, H. M. Zbikowska // *Postepy Hig. Med. Dosw.* – 2017. – Vol. 9. – P. 359-366.

182. The role of vitamin D in fertility and during pregnancy and lactation: A review of clinical data / S. Pilz, A. Zittermann, R. Obeid et al. // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2018. – Vol. 5. – P. 2241.

183. The usefulness of metaphase I oocytes in women who undergo controlled ovarian hyperstimulation for intracytoplasmic sperm injection / J. P. Bilibio, P. L. Lorenzoni, A. J. C. Meireles et al. // *JBRA Assist Reprod.* – 2021. – Vol. 25, № 1. – P.115-121.

184. Van Schoor, N. Global Overview of Vitamin D Status / N. Van Schoor, P. Lips // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 46. – P. 845-870.

185. Visternicean, E. Homocysteine and recurrent miscarriage / E. Visternicean // *Moldovan Med. J.* – 2017. – Vol. 60. – P.15-59.

186. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: A systematic review and meta-analysis / J. Chu, I. Gallos, A. Tobias et al. // *Human Reprod.* – 2018. – Vol. 33. – P.65-80.

187. Vitamin D and calcium, together and separately, play roles in female reproductive performance / H. Safari, M. Hajian, M. H. Nasr-Esfahani et al. // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P.10470.

188. Vitamin D and Obesity: Two Interacting Players in the Field of Infertility / J. K. Bosdou, E. Konstantinidou, P. Anagnostis et al. // *Nutrients.* – 2019. – Vol.11. – P.1455.

189. Vitamin D as a follicular marker of human oocyte quality and a serum marker of in vitro fertilization outcome / P. Ciepiela, A. J. Dulęba, E. Kowaleczko et al. // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2018. – Vol. 35, № 7. – P. 1265-1276.

190. Wilkie, G. Optimizing Care Preconception for Women With Diabetes and Obesity / G. Wilkie, H. K. Leftwich // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 1. – Vol. 64, № 1. – P. 226-233.

191. Wilson, R. D. Maternal folic acid and multivitamin supplementation: International clinical evidence with considerations for the prevention of folate-sensitive birth defects / R. D. Wilson, D. L. and O'Connor // *Preventive medicine reports.* – 2021. – Vol. 24. – 101617.

192. Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants / B. Zhou, Y. Lu, K. Hajifathalian et al. // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – P.1513-1530.