

На правах рукописи

ЗЕБЗЕЕВА Снежана Юрьевна

**ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА,
ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА
У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ
НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иваново - 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

кандидат медицинских наук, доцент
доктор медицинских наук, профессор

Стольникова Ирина Ивановна
Червинец Юлия Вячеславовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Минздрава России,
заведующий 1-м родильным отделением

Баев Олег Радомирович

доктор медицинских наук, профессор,
ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный
исследовательский государственный университет»
Минобрнауки России,
заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии

Пасман Наталья Михайловна

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.010.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, сайт: www.niimid.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В Российской Федерации привычным невынашиванием называют самопроизвольное прерывание беременности у женщины не менее двух раз подряд до 37 недель. Его частота составляет от 2 до 5 % по оценкам различных авторов (Радзинский В.Е. и др., 2017; Унанян А.Л. и др., 2021). Среди основных причин привычного невынашивания выделяют: эндокринные факторы, аллоиммунные и аутоиммунные нарушения, патологию матки, патологию системы гемостаза. Одну из главных ролей в генезе привычного невынашивания играет инфекционный фактор - как вирусные, так и бактериальные инфекции (Айламазян Л.В., 2016; Синякова А.А. и др., 2018). Привычное невынашивание беременности оказывает негативное влияние на психическое здоровье женщины, характеризующееся повышенным уровнем тревожности, депрессии, эмоциональной лабильностью, раздражительностью (Батуев В.С., 2016; Добряков И.В. 2018). Указанные особенности, в свою очередь, оказывают неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье пациенток.

Учитывая медицинскую и социальную значимость проблемы невынашивания беременности, формирование путей ее коррекции является весьма важной задачей. Внедрение новых методов лечения привело к снижению репродуктивных потерь, но частота угрозы невынашивания по-прежнему остается высокой - 15-20% (Унанян А.Л. и др., 2021). Отсутствие четких представлений о механизме прерывания беременности препятствует проведению эффективной патогенетической терапии.

Принимая во внимание высокую частоту встречаемости различных ассоциаций микроорганизмов генитального тракта у пациенток с привычным невынашиванием, наличие у них хронического, зачастую вяло текущего воспаления (Kuon R.J. et al., 2017), которое сопровождается нарушениями иммунного ответа (Pitman H. et al., Prins J.R. et al., 2013), а также недостаток проведенных исследований для оценки влияния психологического состояния пациенток с выше указанной патологией на течение и наступление беременности, их взаимосвязь с работой иммунной системы, вызывает огромный интерес проведение исследования состава микробиоты влагалища данных больных, а также выделяемых микроорганизмами газовых сигнальных молекул, совместно с показателями иммунной системы и психологическими особенностями данного контингента женщин.

Степень разработанности темы

В результате многочисленных исследований было доказано, что инфекционный фактор играет одну из ведущих ролей в генезе привычного невынашивания беременности (Ковалева О.В., 2010; Синякова А.А., 2018; Ордянец И.М. и др., 2019; Kuon R.J. et al., 2017). Инфекционные заболевания, как вирусные, так и бактериальные приводят к спонтанным абортам, преждевременным родам, преждевременному излитию околоплодных вод, к врожденным пневмониям, внутриутробному сепсису, порокам развития плода (Айламазян Л.В., 2016; Ордянец И.М. и др., 2019). У женщин с привычным невынашивани-

ем беременности в 67 % случаев выявляют ассоциации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в соскобах эндометрия (Ковалева О.В., 2010; Пустонина О.А., 2019; Liu Y. Et al., 2018).

В норме доминирующее положение благодаря своим особенностям в составе вагинального микробиома занимают лактобациллы (90-95%), которые играют исключительную роль в поддержании в физиологической норме мочевого тракта, предупреждая развитие в нем патологических изменений (Fuqua W.C., 2017). Микроорганизмы в биопленке непрерывно обмениваются между собой сигнальными молекулами, активирующими или приостанавливающими развитие сообщества. Относительно недавно учеными было доказано влияние газовых сигнальных молекул, выделяемых микробиотой желудочно-кишечного тракта (окись азота, аммиак, сероводород и т.д.), действующих как нейромедиаторы и газотрансмиттеры, на функционирование нервной и иммунной систем человека (Althaus M., 2013; Ruduk C., 2019). К таким газам относятся: углекислый газ, монооксид углерода, аммиак, метан, окись азота, сероводород. За последние годы проведены немногочисленные исследования, показывающие чрезвычайно важную роль данных молекул в организме человека (Ryter S.W., 2013; Ruduk C., 2019).

Ранее причины невынашивания беременности рассматривались только в области акушерства и гинекологии, эндокринологии. Привычное невынашивание беременности является мощным стрессогенным фактором (Батуев В.С., 2016; Захаров А.И., 2017). Недавние исследования, проведенные в Финляндии, Японии (Hada K., 2018; Sugiura-Ogusawara M., 2013), продемонстрировали, что пациентки с диагнозом привычное невынашивание беременности страдают повышенной тревожностью, различной степенью выраженности депрессии. Психоэмоциональные особенности таких пациенток в свою очередь могут приводить к возникновению соматической патологии, нарушению репродуктивной функции.

В последние годы в литературе стали появляться данные о корреляции повышенной тревожности, состояния выраженной депрессии с изменениями уровня содержания факторов повреждения мозговой и нервной ткани (Han Y. et al., 2018; Besteher B., 2019; Koo J.W. et al., 2019): цилиарного нейротрофического фактора (Ciliary neurotrophic factor - CNTF), нейротрофического фактора головного мозга (Brain derived neurotrophic factor - BDNF), белка S-100 (ранее использовались только для оценки тяжести, эффективности лечения и прогнозирования таких заболеваний, как рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, эпилепсия, ишемический и геморрагический инсульты и так далее), а также изменениями показателей состояния иммунитета (про- и противовоспалительных цитокинов, CD45, CD 30 – лимфоцитов) у пациентов с психологическими нарушениями (Pitman H. et al.; Prins J.R. et al., 2013; Lyang P.Y., 2015). Однако, проблема требует дальнейшего изучения. Учитывая достаточно высокую распространенность психологических нарушений среди пациенток, страдающих привычным невынашиванием беременности, исследование содержания данных биохимических маркеров в совокупности с показателями состояния иммунитета, особенностями микробиоты влагалища представляет значитель-

ный интерес с целью дальнейшего изучения патофизиологического обоснования этой распространенной в наше время патологии и поиска путей оптимизации ведения данных больных, прогнозирования исходов беременности и улучшения их перинатальных показателей.

Цель исследования: оценить особенности микробиоты влагалища, психологического, цитокинового статуса, маркеров повреждения мозговой и нервной ткани у женщин с привычным невынашиванием беременности, разработать способ прогнозирования преждевременных родов.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ данных анамнеза у беременных и небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности, оценить особенности течения и исходов беременности.

2. Оценить спектр, частоту встречаемости и количество микробиоты влагалища у беременных и небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности. Определить спектр газовых сигнальных молекул, выделяемых микроорганизмами влагалища, у беременных и небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности.

3. Проанализировать уровни рефлексивности, личностной и ситуативной тревожности, депрессии, интернальности, личностных факторов принятия решений, качество жизни у беременных и небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности.

4. Оценить уровень факторов повреждения мозговой и нервной ткани, факторов апоптоза, провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у беременных и небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности и установить их взаимосвязь с выше указанными психологическими нарушениями.

5. Разработать способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Научная новизна исследования

Впервые определен уровень газового спектра (NO, H₂S, CO, CO₂, CH₄), продуцируемого микробиотой влагалища, у беременных и небеременных женщин с привычным невынашиванием. Выявлено повышение потребления микробиотой влагалища NO и выделения H₂S, CO, указывающих на формирование воспалительного процесса генитального тракта.

Впервые проведено исследование содержания в сыворотке крови у беременных и небеременных женщин с привычным невынашиванием факторов повреждения мозговой и нервной ткани (BDNF, S-100, CNTF). Установлено, что для женщин с привычным невынашиванием беременности как во время беременности, так и на этапе прегравидарной подготовки, характерно снижение содержания нейротрофического фактора головного мозга – BDNF и увеличение уровня белка S-100 по сравнению с женщинами без репродуктивных потерь.

Показана взаимосвязь изменения содержания факторов повреждения мозговой и нервной ткани (BDNF, S-100) с психологическими особенностями у

беременных и небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности. Установлено, что существует прямая умеренная связь между содержанием BDNF и показателем качества жизни RP (показатель, характеризующий влияние физического состояния на ролевое функционирование), повышенным уровнем тревожности в данных группах пациенток; обратная умеренная связь отмечена между снижением содержания BDNF и показателем RE (отражает влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование); прямая умеренная связь между изменением содержания белка S-100 и показателем качества жизни (RP) у беременных женщин с привычным невынашиванием.

Впервые установлено, уровни что уровни провоспалительных цитокинов (IL 1, IL 6) и маркеров апоптоза (TRAIL) в сыворотке крови женщин в первом триместре беременности могут являться прогностическими критериями преждевременных родов у пациенток с привычным невынашиванием беременности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены представления о роли микробиоты влагалища и газового спектра сигнальных молекул, продуцируемых ею, в формировании воспалительного процесса генитального тракта у женщин с привычным невынашиванием беременности; об особенностях психологического состояния данной категории пациенток, содержания в сыворотке крови маркеров повреждения мозговой и нервной ткани.

Разработан способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с привычным невынашиванием на основании исследования содержания в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов и маркеров апоптоза (Патент на изобретение «Способ оценки риска преждевременных родов у женщин с привычным невынашиванием беременности» № 270110 от 24.09.2019.)

Создана база данных: «Чувствительность к антибиотикам стафилококков, выделенных из полости рта, кишечника и влагалища людей с различными заболеваниями данных биотопов». Свидетельство государственной регистрации № 2020620644 от 08.04.2020.

Методология и методы исследования

Критерии включения/исключения объектов исследования:

Критерии включения:

- беременные женщины с привычным невынашиванием беременности (в сроке до 13 недель гестации, не прошедшие прегравидарную подготовку)
- небеременные женщины с привычным невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки
- повторнобеременные женщины без репродуктивных потерь (в сроке до 13 недель гестации)
- небеременные женщины в возрасте от 18 до 40 лет без репродуктивных потерь.

Критерии исключения: наличие тяжелой соматической патологии, психических расстройств, инфекций, передаваемых половым путем, антифосфолипидного синдрома.

Процедура выборки:

Обследовано 120 женщин фертильного возраста, которые были разделены на 4 группы:

1 группа - беременные женщины с привычным невынашиванием беременности в сроке до 13 недель гестации, не прошедшие прегравидарную подготовку – 30 человек.

2 группа - небеременные женщины с привычным невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки – 30 человек.

3 группа - повторнобеременные пациентки без репродуктивных потерь в сроке до 13 недель гестации (группа контроля №1) – 30 человек.

4 группа - небеременные женщины без репродуктивных потерь (группа контроля №2) – 30 человек.

Методы исследования:

1. Клинические методы исследования: клинико-статистический анализ: акушерско-гинекологическое обследование, осмотр терапевта, эндокринолога; клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, определение группы крови и резус-фактора, ультразвуковое исследование органов малого таза с использованием аппарата GE Voluson E8 Expert.

2. Бактериологический метод выделения и идентификации микроорганизмов: спектр, частота встречаемости и количество микробиоты влагалища. Количество колоний выражали в Ig КОЕ/см² или Ig КОЕ/мл. Идентификация осуществлялась по биохимической активности с применением API систем (bioMérieux). В работе использован программно-аппаратный комплекс Диаморф Цито (ДиаМорф, Россия). Для определения газовых сигнальных молекул, выделяемых и поглощаемых микробиотой влагалища, использован метод газовой хроматографии на приборе Хроматэк-кристалл 5000.2. Количество выделенных газов измеряли в ppm (от англ. *parts per million*, — «частей на миллион»), млн⁻¹ или мд. $1 \text{ mg/mL} = 1000 \text{ ppm}$, $1 \text{ ppm} = 0.001 \text{ mg/mL}$.

3. Психодиагностическое обследование с помощью методики диагностики уровня рефлексивности Л.В.Карпова, опросника Т.В.Корниловой «Личностные факторы принятия решений», Локус-контроля, опросника Спилбергера для оценки уровня личностной и ситуативной тревожности, опросника Бека для оценки уровня депрессии, опросника качества жизни SF-36.

4. Определение биохимических маркеров повреждения мозговой и нервной ткани: нейротрофического фактора головного мозга, цилиарного нейротрофического фактора, белка S-100; маркеров апоптоза: Каспаза - 1 и TRAIL; уровня цитокинов: IL1-beta, IL 2, IL 6, IL 4, IL 8 методом иммуноферментного анализа иммуноферментным анализатором «Униплан» Россия в сыворотке крови с использованием коммерческих наборов для определения уровня содержания BDNF, CNTF-RSD (Англия), белка S-100 – CanAg (Швеция), интерлейкинов, TRAIL, Каспаза-1 – Biosource (Бельгия).

5. Статистическая обработка данных с использованием пакетов программы IBM SPSS Statistics version 22 (Официальная лицензия от 21.02.2018 г.) и WINPEPI version 11.65 (J.H. Abramson, 2016): использование критерия Манна-

Уитни, критерия X^2 , метод корреляционного анализа Спирмена, бинарной логистической регрессии, ROC-анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. Беременные и небеременные женщины с привычным невынашиванием имеют особенности в спектре, частоте встречаемости и количестве микробиоты влагалища. У данных пациенток отмечается отличный от женщин без репродуктивных потерь спектр газовых сигнальных молекул, выделяемых вагинальной микробиотой.

2. Пациентки с привычным невынашиванием беременности, как во время беременности, так и на этапе прегравидарной подготовки, имеют более высокие показатели личностной и ситуативной тревожности по сравнению с группами контроля, а также характеризуются более высоким уровнем рефлексивности, депрессии.

3. Беременные и небеременные женщины с привычным невынашиванием имеют отличные в сравнении с группами здоровых беременных и небеременных женщин уровни содержания маркеров повреждения мозговой и нервной ткани, содержания провоспалительных цитокинов, факторов ингибитора апоптоза.

4. Существует взаимосвязь между психологическими особенностями данной категории больных и отклонениями содержания факторов повреждения мозговой и нервной ткани.

Внедрение результатов в практику

Результаты проведенных исследований, в том числе способ оценки риска преждевременных родов у женщин с привычным невынашиванием беременности внедрены в практику работы ГБУЗ Тверской области «Областной родильный дом».

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал на всех этапах диссертационного исследования. Автором осуществлен отбор пациенток в группы, их обследование, написание статей по теме диссертационного исследования. Лично автором проведен анализ медицинской документации, выполнен анализ современной литературы, статистическая обработка данных, обобщение полученных результатов. Автор проводил сбор и транспортировку материала в учебно-научную бактериологическую лабораторию ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России. Результаты исследований представлены автором в виде докладов на конференциях и публикациях.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на заседании кафедры акушерства и гинекологии, кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ТГМУ, на II международной конференции: «Качество жизни: современные риски и технологии безопасности», Тверь, 2017 г., на VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты исследования качества жизни в здравоохранении», Москва, 2017 г., на

Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины», г. Санкт-Петербург, 2019 г., на научно-практической конференции молодых ученых «Эстафета молодежной науки: новые имена в науке», г. Тверь, 2020 г.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, из них 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций научных результатов диссертаций.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, состоящего из 199 отечественных и зарубежных источников. Работа иллюстрирована 18 рисунками и 24 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследований и их обсуждение

Средний возраст обследуемых женщин составил 29,4 года. Значимых различий при оценке данного показателя между исследуемыми группами не обнаружено. При оценке соматического анамнеза выявлено, что он был чаще отягощен у пациенток групп привычного невынашивания: отмечены значимые различия ($p=0,02$, $\chi^2=4,812$) по частоте встречаемости заболеваний мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, цистит) между пациентками с привычным невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки (2 группа) и небеременными женщинами без репродуктивных потерь (4 группа). У пациенток с привычным невынашиванием беременности чаще имелись указания на предшествующую эндокринную патологию. В структуре болезней этой категории чаще всего встречались: гиперпролактинемия – у 23 и 17 % пациенток 1 и 2 групп, и синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – у 33% и 37% соответственно. Выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости СПКЯ ($p<0,05$, $\chi^2=6,667$) и гиперпролактинемии ($p<0,05$, $\chi^2=5,192$) при сравнении 1 и 3, а также 2 и 4 ($p<0,05$, $\chi^2=7,954$, $p<0,05$, $\chi^2=5,455$) групп пациенток. Также отмечена высокая частота инфекционных заболеваний урогенитального тракта (у 53 и 57% пациенток 1 и 2 групп в анамнезе имеется указание на хронический сальпингоофорит, у 40% - на урогенитальные инфекции); выявленные различия по частоте встречаемости хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, урогенитальных инфекций в анамнезе при сравнении между 1 и 3 группами ($p=0,002$, $\chi^2=10,8$ и $p=0,008$, $\chi^2=7,2$ соответственно), 2-ой и 4-ой группами являются значимыми ($p<0,001$, $\chi^2=14,7$ и $p=0,01$, $\chi^2=6,48$ соответственно). При анализе неинфекционных гинекологических заболеваний выявлено, что во всех группах преобладали: миома матки – встречалась у 6 % пациенток 1 и 3 групп, у 10 % и 3 % во 2 и 4 группах; эндометриоз – у 12% женщин 1 и 4 групп, у 6 % во 2 группе и у 10 % в 3 группе ($p>0,05$). Течение беременности у пациенток с привычным невынашиванием по

сравнению с беременными женщинами без репродуктивных потерь чаще сопровождалось угрозой прерывания (67%), инфекцией мочевыводящих путей (40%) и плацентарной недостаточностью (47%) ($p < 0,05$). При оценке исходов беременности выявлено, что у беременных женщин с привычным невынашиванием по сравнению со здоровыми беременными чаще наблюдались преждевременные роды ($p < 0,001, \chi^2 = 34,1$) – в 30 % случаев, самопроизвольный выкидыш ($p < 0,05, \chi^2 = 5,45$) – у 20 % пациенток.

Микробиоценоз влагалища женщин с привычным невынашиванием беременности

Микробиота влагалища небеременных женщин без репродуктивных потерь (4 группа) представлена в основном лактобациллами (66,6% выявлений), энтерококками (57,6%), бифидобактериями (48,5%). Реже выделялись эпидермальные стафилококки, пептококки, пептострептококки, бациллы, грибы рода *Candida*, бактероиды. У женщин первых 3 групп во влагалище доминируют не лактобациллы, а энтерококки, которые встречаются в 60% случаев и более. Лактобациллы выявлялись у 37,5 и 27 % пациенток 1 и 3 групп и их количество у беременных женщин с привычным невынашиванием составляло - 3,81, а у здоровых беременных - 3,87 lg КОЕ/см². У небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности они почти не встречались, только у 6,7% - в незначительном количестве (2,77 lg КОЕ/см²) (таблица 1).

При сравнительном анализе среднего количества микроорганизмов у обследуемых пациенток 1 и 3 групп выявлены значимые различия в содержании: *S.aureus*, *Micrococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *E.coli*, *Peptococcus spp.*, *Veilonella spp.*, *Actynomices spp.*, *Stomatococcus spp.* У пациенток 2 и 4 групп значимые различия в содержании: *S.aureus*, *Staphylococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *E.faecalis.*, *Lactobacillus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *E.coli*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Stomatococcus spp.*, *Proteus vulgaris* ($p < 0,05$ во всех случаях).

В ходе работы выявлены дисбиотические нарушения микробиома влагалища как у беременных, так и у небеременных женщин, причем в большей степени выраженности у пациенток с привычным невынашиванием беременности. На фоне снижения содержания лактобацилл, условно-патогенные микроорганизмы поддерживают воспалительные процессы в генитальном тракте у женщин, оказывая неблагоприятное влияние на наступление и течение беременности.

Таким образом, при сравнительном анализе среднего количества микроорганизмов у обследуемых пациенток 1 и 3 групп (беременные женщины с привычным невынашиванием и беременные без репродуктивных потерь), 2 и 4 групп (небеременные женщины с привычным невынашиванием и без репродуктивных потерь) выявлены значимые различия ($p < 0,05$) в содержании лактобацилл и условно-патогенной микробиоты.

**Среднее количество и частота встречаемости микроорганизмов
во влагалище обследуемых**

Микроорганизм	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
	Сред. lg КОЕ/ см ²	%	Сред. lg КОЕ/ см ²	%	Сред. lg КОЕ/ см ²	%	Сред. lg КОЕ/ см ²	%
<i>S.aureus</i>	3,3 p1<0,05	25	5,17 p2<0,05	6,66	2,42	20	-	-
<i>Staphylococcus spp.</i>	2,9	62,5	2,84 p2<0,05	26,7	2,66	53,3	-	-
<i>Micrococcus spp.</i>	1,47 p1<0,05	6,25	2,63 p2<0,05	33,3	2,37	20	-	-
<i>Enterococcus spp.</i>	3,49 p1<0,05	62,5	3,41	60	2,62	60	4,48	57,6
<i>E.faecalis</i>	2,84	43,7	3,11 p2<0,05	46,7	2,59	40	-	-
<i>Lactobacillus spp.</i>	3,81	37,5	2,77 p2<0,05	6,67	3,87	27	3,79	66,6
<i>Klebsiella spp.</i>	3,61 p1<0,05	43,7	4,19 p2<0,05	26,7	5	46,6	-	-
<i>E.coli</i>	2,23 p1<0,05	12,5	5,06 p2<0,05	13,3	-	-	-	-
<i>Peptococcus spp.</i>	4,95 p1<0,05	31,2	4 p2<0,05	33,3	6,08	13,3	5,5	36,6
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	4,75	25	5,4	20	4,69	20	5,5	33,3
<i>Clostridium spp.</i>	5,86	18,7	6,95 p2<0,05	6,66	5,61	27	-	-
<i>Veilonella spp.</i>	4,17 p1<0,05	12,5	4,41	13,3	5,04	20	4,77	6,06
<i>Bacteroides spp.</i>	4	6,25	3,69 p2<0,05	6,66	4,2	40	5,8	18,2
<i>Candida spp.</i>	3,97	37,5	3,83	33,3	3,1	13,3	3,7	21,2
<i>Bacillus subtilis</i>	2,96	37,5	3,38	40	2,3	40	3,9	27,3
<i>Gardnerella spp.</i>	5,17	6,25	6,95	6,66	5,17	6,66	6,77	3,03
<i>Bifidobacterium spp.</i>	4,87	12,5	-	-	4,95	6,66	4,36	48,5
<i>Actynomyces spp.</i>	4,95 p1<0,05	12,5	-	-	-	-	5,47	3,03
<i>Stomatococcus spp.</i>	1,77 p1<0,05	6,25	3,08 p2<0,05	6,66	-	-	-	-
<i>Neisseria spp.</i>	5,08 p1<0,05	6,25	-	-	-	-	-	-
<i>Proteus vulgaris</i>	-	-	5,17 p2<0,05	6,66	-	-	-	-
<i>Streptococcus spp.</i>	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: p1 – значимость различий между группами 1 и 3, p2 – значимость различий между группами 2 и 4

Продукция газовых сигнальных молекул влагалищной микрофлоры женщин с привычным невынашиванием беременности

При анализе выделяемых и потребляемых газовых сигнальных молекул микрофлорой влагалища было установлено, что у женщин с привычным невынашиванием беременности как во время беременности, так и на этапе прегравидарной подготовки (1 и 2 группы) микроорганизмы рода *Candida*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* и семейства *Enterobacteriaceae* в наибольшей степени выделяют CO_2 , CO и H_2 . При попарном сравнении групп женщин без репродуктивных потерь (3 и 4 группы) и пациенток с привычным невынашиванием (1 и 2 группы) у последних достоверно больше происходит выделение H_2S , CO и потребление NO (уровень значимости $p < 0,05$ во всех случаях), а у здоровых – выделение CH_4 .

Из материала исследуемых групп пациенток были выделены лактобациллы, относящиеся к следующим видам: *L.rhamnosus*, *L.salivarius*, *L.acidophilus*, *L.fermentum*, *L.plantarum*, *L.buchneri*, *L.paracasei spp.paracasei*. В процессе своей жизнедеятельности лактобациллы вырабатывают разнообразные газовые сигнальные молекулы, но наиболее значимыми были результаты у беременных и небеременных женщин без репродуктивных потерь (3,4 группы) по трем газам: CO_2 , CO и NO . Все выделенные штаммы лактобацилл выделяют большую концентрацию CO_2 (117425,7 ppm), и активно потребляют O_2 (-7 ppm) и N_2 (-18 ppm). Продукция CO была зарегистрирована у 77% лактобацилл (431,37 ppm). Окись азота вырабатывали 90% штаммов лактобацилл в основном относящимся к видам *L. fermentum* и *L.plantarum* в разных концентрациях (от 100 до 23752 ppm). Продукция других газов (H_2 , CH_4 , H_2S) была очень низкой.

Что касается лактобацилл небеременных пациенток с привычным невынашиванием беременности (2 группа) и небеременных женщин без репродуктивных потерь (4 группа), то наиболее значимые результаты были получены также по трем газовым сигнальным молекулам: CO , NO и CO_2 . Концентрации данных газов оказались значительно ниже у небеременных пациенток с привычным невынашиванием беременности (продукция NO составила M_e - 322 ppm), чем в 4 группе контроля (NO – M_e 3568 ppm). Данные различия являются статистически значимым при попарном сравнении групп ($p < 0,05$, Критерий Манна-Уитни - 262). Также гораздо ниже оказалась продукция CO в исследуемых группах: M_e – 51,3 ppm, что также является значимым ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни - 289). Продукция же двух других газов H_2S и CH_4 в основной группе была выше (для H_2S M_e = 7,4, критерий Манна-Уитни 13,5, $p < 0,01$, для CH_4 M_e = 2,81, $p < 0,05$, критерий Манна-Уитни – 100)

При анализе продукции газовых сигнальных молекул лактобациллами у беременных пациенток с привычным невынашиванием (1-я группа) и беременных женщин без репродуктивных потерь (3 группа), как и в предыдущем случае, у лактобацилл наблюдалась наиболее активная продукция трех газовых сигнальных молекул: NO (359 и 2305 ppm), CO (61,4 и 154 ppm), CO_2 (79585 и 66374 ppm), и потребление N_2 и O_2 .

Статистически значимые различия между исследуемыми группами наблюдались в продукции: NO (критерий Манна-Уитни=9, $p<0,05$), H₂S (критерий Манна-Уитни = 9, $p<0,05$), и CO (критерий Манна-Уитни=8, $p<0,05$).

Известно, что у человека NO регулирует региональный ток крови, транспорт воды и электролитов, иммунитет, энергетический метаболизм, выступает в качестве нейротрансмиттера в головном мозге, периферической нервной системе. NO регулирует сигнальную, детоксикационную и антиоксидантную функции у бактерий (Althaus M., 2013; Ruduk C., 2019). В результате проведенных исследований было установлено, что микроорганизмы рода *Candida*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* и семейства *Enterobacteriaceae* в исследуемых группах женщин с невынашиванием беременности (1, 2 группы) в большем количестве по сравнению с пациентками, не имеющими репродуктивных потерь (3 и 4 группы), потребляют данный газ ($p<0,05$). Исключение составляют бактерии рода *Lactobacillus*, выделенные как от беременных, так и у небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности, которые вырабатывают NO в тысячу раз больше по сравнению с другими микроорганизмами.

В настоящее время также установлено, что различные растения и животные могут продуцировать другой газ – монооксид углерода (CO) как промежуточный продукт деградации гемма специализированными гемоксигеназами. Молекулы CO в низких концентрациях оказывают свои различные биологические эффекты: обладает противовоспалительным и антипролиферативным действием, данный газ ингибирует активацию и пролиферацию E-эффекторных клеток, подавляет образование гистамина базофилами, ингибирует миграцию полиморфоядерных клеток (Ryter S.W., 2013). Однако, при повышении концентрации CO является активатором воспаления (Peer C., 2012). Все микроорганизмы, выделенные от пациенток с привычным невынашиванием беременности (1,2 группы), вырабатывают концентрацию данного газа, превышающую таковую по сравнению с женщинами, не имеющими репродуктивных потерь (3,4 группы) ($p<0,05$ во всех случаях). Выявленные особенности указывают на то, что CO не может в полном объеме выполнять свои защитные функции. Что касается CO, продуцируемого лактобациллами от женщин с привычным невынашиванием беременности, то его концентрация в 10 раз превышает таковую у других микроорганизмов.

Продуцируемый также в большем количестве H₂S у пациенток с привычным невынашиванием беременности по сравнению с женщинами, не имеющими репродуктивных потерь, является цитопротектором в сердечно-сосудистой системе, играет роль в регуляции высвобождения инсулина, в торможении синтеза глюкокортикоидов при стрессе, влияет на деятельность нервной системы, а также стимулирует процесс ангиогенеза (Kimura H., 2015). Все микроорганизмы, выделенные от пациенток с привычным невынашиванием беременности, вырабатывают высокую концентрацию H₂S (в несколько раз/десятков раз больше) по сравнению со здоровыми женщинами, что указывает на то, что данный газ не может в полном объеме выполнять свои защитные функции

При попарном сравнении групп пациенток (1 и 3, 2 и 4) различия в продукции H_2S микроорганизмами рода *Candida*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* и семейства *Enterobacteriaceae* являются статистически значимыми ($p < 0,05$ во всех случаях). Самую высокую концентрацию продуцировали бактерии семейства *Enterobacteriaceae* по сравнению с другими микроорганизмами.

Таким образом, выявленные дисбиотические нарушения микробиома влагалища у пациенток с привычным невынашиванием беременности, (уменьшение содержания лакто- и бифидобацилл, преобладание условно-патогенных микроорганизмов), сопровождаются изменениями выделения и поглощения газовых сигнальных молекул, участвующих в формировании воспалительного процесса (NO , H_2S и CO).

Психологический статус женщин с привычным невынашиванием беременности

При оценке уровня рефлексивности с помощью опросника А.В. Карпова высокий ее уровень был выявлен у 17% небеременных пациенток с привычным невынашиванием беременности (2-я группа) и у 13% здоровых беременных женщин (3-я группа) и у 12 % здоровых небеременных женщин (4-я группа). В 1-ой группе (беременные с ПНБ) женщины с высоким уровнем рефлексивности отсутствуют. Низкий уровень рефлексивности выявлен у 17% женщин 2-ой группы, у 33% 3 группы, у 33% пациенток 1-ой группы и 10 % 4-ой группы. При попарном сравнении уровня рефлексивности в 1 и 3, 2 и 4 группах с использованием критерия χ^2 статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Опросник «Личностные факторы принятия решений» (ЛФР) измеряет готовность к риску и рациональность. Заниженные показатели рациональности продемонстрировали 33% беременных с привычным невынашиванием (1-я группа), 30% небеременных с привычным невынашиванием (2-я группа), по 3% здоровых беременных (3-я группа) и здоровых небеременных женщин (4-я группа). Данные различия являются статистически значимыми между респондентками 1-ой и 3-ей групп, 2-ой и 4-ой групп ($p = 0,005$, $\chi^2 = 9$ и $p = 0,01$, $\chi^2 = 7,68$ соответственно). Завышенные же показатели рациональности выявлены у 50% пациенток 1-ой группы, 28% 2-ой группы, 56% 3-ей группы, 42% 4-ой группы (различия статистически не значимы). Заниженные показатели готовности к риску были выявлены у 33% пациенток 1-ой группы, 50% - 3-ей группы – данные различия не значимы, а также 33 % - 2-ой группы и 10 % 4-ой группы ($p > 0,05$).

Что касается оценки общей интернальности, то наибольший процент женщин с его низким значением также выявлен во 2-ой группе (небеременных с привычным невынашиванием) - 40 %, что значимо выше, чем у пациенток 4-ой группы (небеременных без репродуктивных потерь) – у 10 % ($\chi^2 = 7,2$, $p = 0,008$). В остальных группах эти цифры также значительно ниже - 10 и 17 % в 1 и 3 группах.

С помощью тест-опросника Бека для определения уровня депрессии среди обследуемого контингента были выявлены следующие особенности.

Значительно чаще остальных групп умеренно выраженная и выраженная депрессия встречались у пациенток с привычным невынашиванием беременности, причем как у беременных, так и на этапе прегравидарной подготовки: 46 % и 60 %. Эти цифры выше, чем у здоровых пациенток: 13% (критерий $\chi^2=8$ и $p=0,005$ при сравнении 1-ой и 3-ей групп и $\chi^2=14$, $p<0,0001$ при сравнении 2-ой и 4-ой групп соответственно).

На основании данных опросника качества жизни SF-36 у обследуемого контингента были выявлены следующие закономерности. Показателями, снижающими качество жизни у пациенток первой группы, являются: влияние физического состояния на ролевое функционирование (RP 22,5), интенсивность боли (P 30,0), влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование (RE 10,0). У пациенток второй группы показателем, снижающим качество жизни, является влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование (RE 9,9). В третьей группе (беременные женщины без репродуктивных потерь) показателем, снижающим качество жизни пациенток, является социальное функционирование (общение). В четвертой группе (небеременные женщины без репродуктивных потерь) показателей, снижающих качество жизни нет, что свидетельствует о полноценном социальном, физическом и эмоциональном функционировании. Обработка данных при помощи непараметрического критерия U Манна Уитни позволила выявить ряд достоверных различий в показателях жизни пациенток 1-й и 3-й групп. Так значимыми ($p<0,05$) явились различия по шкалам: PF ($p =,000$); RP ($p =,000$); P ($p =,000$); GH ($p =,008$); SF ($p =,016$); RE ($p =,000$); MN ($p =,000$). У пациенток 2 и 4 групп значимыми ($p <0,05$) явились различия по шкалам: PF ($p =,000$); RP ($p =,001$); P ($p =,000$); GH ($p =,000$); VT ($p =,043$); RE ($p =,000$); MN ($p =,002$).

Биохимические и иммунологические исследования

Анализ биохимических показателей позволил установить, что содержание BDNF в плазме крови у пациенток первых 2-х групп статистически не отличалось ($p>0,05$). Вместе с тем отмечено, что уровень данного маркера повреждения мозговой ткани у пациенток с привычным невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки (2 группа) оказался значимо ниже, чем у пациенток 4-ой группы, такая же закономерность отмечена и при сравнении беременных пациенток с отягощенным по невынашиванию анамнезом (1 группа) со здоровыми беременными (3 группа) (критерий Манна-Уитни – 78, значимость $p=0,008$ и критерий Манна-Уитни - 126, $p=0,004$ соответственно).

Исследование цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) у пациенток всех групп статистически значимых различий не выявило.

Установлено, что количество специфического белка астроцитарной глии S-100, у пациенток 1-ой и 2-ой групп достоверно выше, чем его уровень у пациенток 3 и 4 групп (критерий Манна-Уитни – 39,5, $p<0,0001$, критерий Манна-Уитни – 41, $p<0,0001$, критерий Манна-Уитни – 54, $p<0,0001$ при попарном сравнении групп) (табл.2).

Содержание маркеров повреждения мозговой и нервной ткани в сыворотке крови обследуемых - Ме (Q1; Q3)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
BDNF пг/мл	9,1 (7,2;11) p1=0,004	8,5 (4,8;11,2) p2=0,008	17,1 (14,7;19,5)	18,9 (15,4;23,4)
CNTF пг/мл	8,9 (8,6;9,3)	9,4 (9,2;9,6)	4,8 (4,3;5,3)	5,5 (5,2;5,8)
S-100 Пг/мл	0,19 (0,17;0,21) p1<0,0001	0,18 (0,16;0,2) p2<0,0001	0,1 (0,09;0,11)	0,12 (0,09;0,15)

Примечание: p1 – значимость различий между группами 1 и 3, p2 – значимость различий между группами 2 и 4

Установлено, что существует прямая умеренная связь между BDNF и показателем качества жизни RP (показатель, характеризующий влияние физического состояния на ролевое функционирование): $r=0,364$ и $r=0,362$, повышенным уровнем тревожности в 1,2 группах пациенток с привычным невынашиванием ($r=0,364$ и $r=0,362$, $r=0,523$ и $r=0,568$ соответственно), BDNF и интенсивностью боли в первой группе ($r=0,450$). Обратная умеренная связь отмечена между изменением содержания BDNF и показателем RE (отражает влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование) у беременных и небеременных с привычным невынашиванием ($r= - 0,459$ и $r= - 0,463$ соответственно). Выявлена прямая умеренная связь между увеличением содержания белка S-100 и показателем RP качества жизни у беременных женщин с привычным невынашиванием ($r=0,364$).

Анализ содержания провоспалительных цитокинов и маркеров апоптоза в сыворотке крови у обследуемого контингента показал, что содержание интерлейкинов IL 2 и IL 8 в исследуемых группах статистически не отличалось. В то же время уровни IL 6, IL1-beta, и IL 4 оказались достоверно выше у беременных и небеременных женщин с привычным невынашиванием в 1 и 2 группах по сравнению со здоровыми (3,4 группы) ($p<0,05$), что указывает на изменения иммунного ответа при развитии патологии (табл.3). Это согласуется с данными других авторов (Pitman H., 2013; Prins J.R., 2012), в частности, есть сведения об увеличении содержания IL6, являющегося фактором дифференцировки В-лимфоцитов, характерного для условий воспалительного процесса, а также IL 4, свидетельствующего о подавлении иммунного ответа.

Содержание цитокинов в сыворотке крови обследуемых – Ме (Q1; Q3)

Биохимические показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
IL 1-beta пг/мл	41,2 (37,8; 44,6) p1<0,01	44,5 (38,9; 50,1) p2<0,01	28,4 (25;31,9)	29,2 (24,4;35)

IL 2 пг/мл	13,9 (12,6;15,2)	14,1 (12,9;15,3)	13,2 (11,8;14,6)	12,8 (11,3;14,3)
IL 4 пг/мл	25 (22,1;27,9) p1<0,0001	25,2 (21,5;28,9) p2<0,0001	14,7 (12,6;16,8)	15,7 (12,4;19)
IL 6 пг/мл	6,0 (5,6;6,4) p1<0,0001	6,1 (5,6;6,6) p2<0,0001	4,1 (3,5;4,7)	3,5 (3,1;3,9)
IL 8 пг/мл	15,6 (12,3;18,9)	15,8 (12,1;19,5)	13,9 (12,2;15,6)	13,5 (11,5;15,5)

Примечание: p1 - значимость различий между группами 1 и 3 группами, p2 – значимость различий между группами 2 и 4 группами

При исследовании содержания маркеров апоптоза - TRAIL, Каспаза-1 в сыворотке крови, также выявлено статистически значимое увеличение показателя TRAIL у пациенток с привычным невынашиванием в обеих группах (1,2) по сравнению с женщинами, не имеющими репродуктивных потерь (3,4 группы). Указанные изменения свидетельствуют об особенностях функциональной активности нервной системы, нейропротекции и иммунного ответа (Liang R.Y., 2015) (таблица 4).

Таблица 4

Содержание маркеров апоптоза в сыворотке крови у обследуемых – Me (Q1; Q3)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
TRAIL пг/мл	107,5 (98,6;116,4) p1<0,0001	122 (101;143) p2<0,0001	73,5 (62,1;84,4)	69,1 (59;79,2)
Каспаза – 1 пг/мл	54,8 (51,8;57,8)	54 (51,4;56,6)	44,4 (41,2;46,6)	46,8 (45,8;47,8)

Примечание: p1 - значимость различий между группами 1 и 3, p2-значимость различий между 2 и 4 группами

При сравнительном анализе содержания уровня цитокинов и маркеров апоптоза между пациентками 1 и 3 групп, у которых беременность завершилась преждевременными и своевременными родами, выявлены статистически значимые различия в содержании IL 6 (p<0,01, критерий Манна-Уитни – 5), IL 1 (p<0,01, критерий Манна-Уитни – 8,3) и TRAIL (p<0,05, критерий Манна-Уитни – 6,3).

На основании проведенных биохимических исследований с использованием бинарной логистической регрессии была разработана формула для расчета риска преждевременных родов:

$$p \text{ (преждевременных родов)} = 1/(1+e^{-z}),$$

где p (преждевременных родов) – это значение риска наступления преждевременных родов; e – основание натуральных логарифмов (число Эйлера = 2,718); значение z рассчитывается по формуле: $z = 1,207 \times \text{П1} + 0,723 \times \text{П2} - 1,823 \times \text{П3} + 5,361$, где B1=1,207, B2=0,723 и B3 = -1,823 – значения коэффициентов B для IL 1, IL 6 и TRAIL, B0=5,361 – константа уравнения, а П1, П2 и П3

– фактические значения уровней IL 1, IL 6 и TRAIL в сыворотке крови у конкретной пациентки.

В данной формуле учитываются уровни содержания провоспалительных цитокинов (IL 1, IL 6) и маркера апоптоза (TRAIL) в сыворотке крови в первом триместре беременности у женщин с отягощенным анамнезом. Формула позволяет рассчитать риск наступления преждевременных родов у конкретной пациентки при использовании биохимических параметров крови. Модель является высокочувствительной и специфичной.

Таким образом, в ходе данной работы выявлены дисбиотические нарушения микробиома влагалища как у беременных, так и у небеременных женщин, причем в большей степени выраженности у пациенток с привычным невынашиванием беременности. У беременных и небеременных женщин с привычным невынашиванием отмечается отличный от здоровых женщин спектр газовых сигнальных молекул, выделяемых вагинальной микробиотой (NO, H₂S, CO). Женщины с привычным невынашиванием беременности как во время беременности, так и на этапе прегравидарной подготовки, имеют психологические особенности, а именно: более высокие показатели личностной и ситуативной тревожности по сравнению с группами контроля, а также характеризуются более высоким уровнем рефлексивности, депрессии. Пациентки с привычным невынашиванием беременности имеют отличные от нормальных показателей уровни содержания нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), белка S-100. Были установлены корреляционные взаимосвязи между изменением содержания маркеров повреждения мозговой и нервной ткани и психологическими особенностями данной категории пациенток. Также у обследуемых выражены отклонения в показателях работы иммунной системы: повышены уровни содержания провоспалительных цитокинов (IL 4, IL 6, IL1-beta), фактора ингибитора апоптоза (TRAIL).

ВЫВОДЫ

1. У беременных и небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности и беременных без репродуктивных потерь во влагалище доминируют энтерококки, которые встречаются в 60% случаев и в количестве от 2,62 до 3,49 lg КОЕ/см². Лактобациллы выявлялись у 37,5% беременных пациенток с привычным невынашиванием (3,81 lg КОЕ/см²). У небеременных женщин с привычным невынашиванием лактобациллы встречались только у 6,7% и в количестве менее 3 lg КОЕ/см².

2. У женщин с привычным невынашиванием беременности как во время беременности, так и на этапе прегравидарной подготовки, микроорганизмы рода *Candida*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* и семейства *Enterobacteriaceae*, чаще выделяют газовые сигнальные молекулы (CO и H₂S) и потребляют NO, участвующие в формировании воспалительного процесса генитального тракта. Лактобациллы, выделенные как у беременных, так и у небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности, вырабатывают NO в сто раз больше по сравнению с другими микроорганизмами.

3. У пациенток с привычным невынашиванием беременности сравнительно с женщинами без репродуктивных потерь психологическое состояние характеризуется высокой частотой регистрации повышенного уровня ситуативной и личностной тревожности (у 33 % беременных и 60 % небеременных женщин), депрессии (46 и 60% соответственно). В группе беременных с привычным невынашиванием выше доля женщин с низким уровнем рефлексивности и завышены показатели рациональности, при этом занижены показатели готовности к риску. У небеременных с привычным невынашиванием беременности выявлена наибольшая представленность женщин с высоким уровнем рефлексивности, чаще встречались низкие значения показателя общей интернальности. Показателями, снижающими качество жизни у беременных с привычным невынашиванием, являются: влияние физического и эмоционального состояния на ролевое функционирование, интенсивность боли; в группе небеременных с привычным невынашиванием - эмоциональное состояние.

4. У беременных и небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности по сравнению со здоровыми женщинами выявлено снижение в периферической крови содержания маркера повреждения мозговой и нервной ткани – BDNF и увеличение уровня белка S-100, а также увеличение уровня провоспалительных цитокинов IL 4, IL 6, IL1-beta, маркера апоптоза TRAIL.

5. Установлена прямая умеренная корреляционная связь между маркером BDNF и показателем качества жизни RP (отражает влияние физического состояния на ролевое функционирование), обратная умеренная связь отмечена между содержанием BDNF и показателем RE (отражает влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование) у беременных и небеременных с привычным невынашиванием, а также между содержанием BDNF и уровнем тревожности в обеих группах; и только у пациенток первой группы – между BDNF и интенсивностью боли. Выявлена прямая умеренная связь между изменением содержания белка S-100 и показателем RP качества жизни у беременных с привычным невынашиванием.

6. На основании исследования уровня содержания провоспалительных цитокинов и маркера апоптоза возможно прогнозирование наступления преждевременных родов у пациенток с привычным невынашиванием беременности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Тактика ведения пациенток с привычным невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки должна предусматривать обязательную коррекцию дисбиотических нарушений микробиома влагалища (уменьшение содержания лакто- и бифидобацилл, преобладание условно-патогенных микроорганизмов) с последующим восстановлением достаточного уровня лакто- и бифидобацилл путем назначения метабиотиков и синбиотиков на основе лактобацилл.

2. Для предотвращения негативного влияния психологических изменений на репродуктивное здоровье у пациенток с привычным невынашиванием беременности еще на этапе прегравидарной подготовки необходимо осуществ-

лять психодиагностику повышенных уровней ситуативной и личностной тревожности, депрессии, низких показателей общей интернальности и, по показаниям, проводить соответствующие психокоррекционные мероприятия с привлечением клинических психологов и психотерапевтов.

3. У беременных с привычным невынашиванием беременности рекомендуется определение уровней провоспалительных цитокинов (IL 1, IL 6) и маркера апоптоза (TRAIL) в сыворотке крови в 1 триместре беременности для дальнейшего расчета риска преждевременных родов по формуле:

$$p \text{ (преждевременных родов)} = 1/(1+e^{-z}),$$

где p (преждевременных родов) – это значение риска наступления преждевременных родов; e – основание натуральных логарифмов (число Эйлера = 2,718); значение z рассчитывается по формуле: $z = 1,207 \times П1 + 0,723 \times П2 - 1,823 \times П3 + 5,361$, где П1, П2, П3 – уровни содержания провоспалительных цитокинов (IL 1, IL 6) и маркера апоптоза (TRAIL) в сыворотке крови в 1 триместре беременности у женщин с отягощенным анамнезом.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций

1. **Досова С.Ю.** Психоэмоциональное состояние и личностные характеристики женщин с привычным невынашиванием беременности / **С.Ю. Досова**, Е.А. Евстифеева, С.И. Филиппченкова, И.И. Стольникова // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018.- Т.13, № 2. – С.107-109.

2. **Досова С.Ю.** Исследование маркеров повреждения головного мозга и цитокинов у пациенток с привычным невынашиванием беременности / **С.Ю. Досова**, И.И. Стольникова, Н.Н. Слюсарь // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2019.-Т.19, № 5. –С.13-17.

3. **Досова С.Ю.** Исследование вагинального микробиома женщин с привычным невынашиванием беременности, а также спектра выделяемых ими газовых сигнальных молекул / **С.Ю. Досова**, И.И. Стольникова, В.М. Червинец, Ю.В. Червинец // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2020.- Т.64, № 1.- С.84-90.

4. Пат. 2701109 Российская Федерация, МПК G01N33/68 Способ оценки риска преждевременных родов у женщин с привычным невынашиванием беременности / Радьков О.В., Дадабаев В.К., Стольникова И.И., **Досова С.Ю.**; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU) 2107109 С1; заяв.27.12.2018; опуб. 24.09.2019.

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций, тезисы докладов

1. **Досова С.Ю.** Психосоматические предикторы привычного невынашивания беременности / **С.Ю. Досова**, Е.А. Евстифеева, С.И. Филиппченкова, И.И. Стольникова // В книге: Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы - 2017. Сборник тезисов III Ежегодной межвузовской научно-практической конференции. Москва. – 2017.- С.34-35.

2. **Досова С.Ю.** Привычное невынашивание беременности: актуальность, причины и последствия / С.Ю. Досова, Е.Ю. Захарова, А.А. Рузьянова // Тверской медицинский журнал. – 2017. - № 3.- С.92-94.
3. **Досова С.Ю.** Особенности течения беременности и перинатальные показатели у женщин с привычным невынашиванием беременности / С.Ю. Досова, В.А. Зверева, А.А. Лаптева, А.С. Розова, И.В. Елисеева // Тезисы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. «Молодежь, наука, медицина». Тверь. - 2019.- С.385-386.
4. **Досова С.Ю.** Особенности психологического состояния женщин с привычным невынашиванием беременности // В книге: Диалектика достоинства: личностные, социальные и профессиональные константы. Материалы III Международной научно-практической конференции студентов, магистрантов, аспирантов и молодых ученых. Тверь. – 2018. – С.163-166 .
5. **Досова С.Ю.** Осложнения и исходы беременности у женщин с привычным невынашиванием беременности / **С.Ю. Досова**, В.А. Зверева, А.А. Лаптева, А.С. Розова, И.В. Елисеева // Тезисы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. «Молодежь, наука, медицина». Тверь. - 2019.- С.189.
6. **Досова С.Ю.** Исследование вагинального микробиома здоровых женщин / **С.Ю., Досова**, И.И. Стольникова, В.М. Червинец, Ю.В. Червинец // Проблемы медицинской микологии. – 2019. – Т.21, № 2.- С.65.
7. **Досова С.Ю.** Вагинальный микробиом здоровых женщин / **С.Ю. Досова**, И.И. Стольникова, В.М. Червинец, Ю.В. Червинец // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2019. - № 3. – С.1-8.
8. **Досова С.Ю.** Особенности иммунологического статуса у пациенток с привычным невынашиванием беременности // Тезисы LXXX научно-практической конференции с международным участием. СПб. -2019. – С.11.
9. **Досова С.Ю.** Вагинальный микробиом здоровых женщин // Тезисы национального медицинского инновационного форума «Алмазовский молодежный медицинский форум». СПб. - 2019. – С.38-39.
10. **Досова С.Ю.** Роль вагинального микробиома в патогенезе привычного невынашивания беременности // Тверской медицинский журнал. – 2020.- № 2.- С.5-15.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СПКЯ- синдром поликистозных яичников
 BDNF - Brain derived neurotrophic factor
 CNTF - Ciliary neurotrophic factor
 P - Pain
 RP – Role-Physical functioning
 RE – Role-Emotional
 TRAIL – Tumor related apoptosis-inducing ligand