

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ТВЕРСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
кандидат медицинских наук, доцент
СТОЛЬНИКОВА Ирина Ивановна
доктор медицинских наук, профессор
ЧЕРВИНЕЦ Юлия Вячеславовна

Иваново - 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	28
2.1 Идентификация микроорганизмов микробиоты влагалища.....	30
2.2 Определение газовых сигнальных молекул, выделяемых микробиотой влагалища.....	31
2.3 Психологический анализ.....	32
2.4 Определение маркеров повреждения мозговой и нервной ткани, цитокинов в сыворотке крови.....	37
2.5 Статистическая обработка данных.....	37
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ...39	
3.1 Сбор анамнеза.....	39
3.2 Результаты идентификации микроорганизмов влагалища.....	46
3.3 Результаты определения газовых сигнальных молекул, выделяемых микробиотой влагалища.....	52
3.4 Психологический статус женщин с привычным невынашиванием Беременности.....	64
3.5 Результаты биохимических и иммунологических исследований...70	
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....77	
ВЫВОДЫ.....	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	89
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	91

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации привычным невынашиванием называют самопроизвольное прерывание беременности у женщины не менее двух раз подряд до 37 недель. Если прерывание беременности произошло в сроке до 22 недель гестации, говорят о самопроизвольном аборте, а от 22 недель до 37 недель – преждевременных родах [32,33]. Данное осложнение – полиэтиологическое [13]. Среди основных причин привычного невынашивания выделяют: эндокринные факторы, аллоиммунные и аутоиммунные нарушения [32, 36], патологию матки [36], патологию системы гемостаза [138]. Одну из главных ролей в генезе привычного невынашивания играет инфекционный фактор (как вирусные, так и бактериальные инфекции), приводящий к нарушению развития эмбриона, преждевременному разрыву плодных оболочек, преждевременным родам, порокам развития плода, врожденной пневмонии, сепсису, менингоэнцефалиту [11,23,31].

Привычное невынашивание беременности оказывает негативное влияние на психическое здоровье женщины. Одной из главных проблем привычного невынашивания являются преждевременные роды, так как они определяют уровень перинатальной заболеваемости и смертности (около 75 %) [3]. Преждевременные роды имеют психосоциальный аспект, так как рождение больного недоношенного ребенка, его смерть – мощный стрессогенный фактор для женщины [2,3,7]. Женщины с привычным невынашиванием беременности характеризуются повышенным уровнем тревожности, депрессии, эмоционально лабильны, раздражительны. Указанные особенности, в свою очередь, оказывают неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье пациенток [2,8,18].

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%) [13,28,32,36]. Отсутствие четких представлений о ме-

ханизме прерывания беременности препятствует проведению эффективной патогенетической терапии.

Принимая во внимание высокую частоту встречаемости различных ассоциаций микроорганизмов генитального тракта (чаще бактериально-вирусных и условно-патогенных микроорганизмов) у пациенток с привычным невынашиванием [11,23], наличие у них хронического, зачастую вяло текущего воспаления [131], которое сопровождается нарушениями иммунного ответа [152,154], 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 [72,88], вызывает огромный интерес проведение исследования состава микробиоты влагалища данных больных, а также выделяемых микроорганизмами газовых сигнальных молекул, совместно с биохимическими маркерами 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 [9,11,23,31,125]. 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 [11,131]. У женщин с привычным невынашиванием беременности в 67 % случаев обнаружены ассоциации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в соскобах эндометрия [9,131]. Частота бессимптомного морфологически верифицированного эндометрита у пациенток с привычным невынашиванием составляет 60-64 %.

В норме доминирующее положение благодаря своим особенностям в составе вагинального микробиома занимают лактобациллы (90-95%) [5,73], которые играют исключительную роль в поддержании в физиологической

норме мочеполового тракта, предупреждая развитие в нем патологических изменений. Видовой состав факультативных микроорганизмов достаточно разнообразен, однако их популяционный уровень не превышает 3-4 %. Все эти микроорганизмы являются условно-патогенными, и при снижении активности и популяционного уровня нормальной микробиоты могут вызывать различные заболевания [73]. При нормальном состоянии микробиома они непродолжительно персистируют в вагинальном биотопе, не увеличивая уровень своих популяций выше 10^4 КОЕ/см³ и не вызывая патологических изменений. Коммуникации между микроорганизмами реализуются посредством регуляторной системы, получившей название quorum sensing, в которой механизм авторегуляции развития микробных популяций осуществляется при достижении развивающейся культурой определенной плотности популяции [5]. Микроорганизмы в биопленке непрерывно обмениваются между собой сигнальными молекулами, активирующими или приостанавливающими развитие сообщества [184]. 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 [142,163,179]. Газовые сигнальные молекулы приводят к физиологическим и биохимическим изменениям в клетке. 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 [45,163]. Например, окись азота влияет на гомеостаз сосудов, агрегацию форменных элементов крови, работу иммунной системы. Монооксид углерода (CO), синтезируемый эндогенно – также одна из важных сигнальных молекул, которая влияет на функции сердечно-сосудистой, центральной и периферической нервной системы, подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов и лейкоцитов [142,150,167]. Углекислый газ приводит к вазодилатации, оказывает положительное хронотропное и инотропное действие на сердеч-

ную мышцу, кроме того влияет на деятельность иммунной системы [163]. Сероводород, аммиак оказывают влияние на деятельность центральной и периферической нервной системы [98,109,110].

Ранее причины невынашивания беременности рассматривались только в области акушерства и гинекологии, эндокринологии. Привычное невынашивание беременности является мощным стрессогенным фактором, который оказывает негативное влияние на психическое состояние женщины [18,94,115,118]. Недавние исследования, проведенные в Финляндии, Японии [132,177], продемонстрировали, что пациентки с диагнозом привычное невынашивание беременности страдают повышенной тревожностью, различной степенью выраженности депрессии, причем, чем больше число прерванных беременностей было в анамнезе, тем более выраженными являются эти расстройства. По данным различных авторов беременные женщины с диагнозом «невынашивание беременности» характеризуются зачастую высоким уровнем тревожности, эмоционально лабильны и раздражительны [18,132]. Психоэмоциональные особенности таких пациенток, в свою очередь, могут приводить к возникновению соматической патологии, нарушению репродуктивной функции, так как выше перечисленные свойства личности определяют неадекватные механизмы преодоления стрессовых ситуаций. Невынашивание беременности приводит к значительным и зачастую длительным психологическим последствиям [3,7].

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 [50,86,116]: 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) [86], а также изменениями показате-

телей состояния иммунитета (про- и противовоспалительных цитокинов, CD45, CD 30 – лимфоцитов) у пациентов с психологическими нарушениями [152,154]. 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 значительный 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 и 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 биохимических маркеров: факторов повреждения мозговой и нервной ткани, факторов апоптоза, провоспалительных цитоки-

нов 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, 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 результатов исследования

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 № 2701109: «Способ оценки риска преждевременных родов у женщин с привычным невынашиванием беременности» 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 у испытуемых 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 проводили с использованием аппарата GE Voluson E8 Expert.

2. Бактериологический метод выделения и идентификации микроорганизмов: спектр, частота встречаемости и количество микробиоты влага-

лица. Количество колоний выражали в lg КОЕ/см² или lg КОЕ/мл. Идентификация осуществлялась по биохимической активности с применением API систем (bioMereux). В работе использован программно-аппаратный комплекс Диаморф Цито (ДиаМорф, Россия). Для определения газовых сигнальных молекул, выделяемых и поглощаемых микробиотой влагилица, 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 X², 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, а также формула оценки риска наступления преждевременных родов у женщин с привычным невынашиванием беременности на основании определения провоспалительных цитокинов и маркеров апоптоза, оценка психологического состояния у исследуемого контингента с использованием современных методик внедрены в лечебный процесс клинической базы кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава РФ ГБУЗ «Областной родильный дом» отделения патологии беременности, гинекологического отделения, а также в учебный процесс кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава РФ.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов и выводов подтверждается достаточным объемом клинических наблюдений и использованием современных методов статистической обработки данных.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал на всех этапах диссертационного исследования. Автором осуществлен отбор пациенток в группы, их обследование и 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 результатов

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 объем диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 199 источников. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 18 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Проблема невынашивания беременности не теряет своей актуальности. [13,28]. Частота данной патологии по оценкам различных авторов составляет от 2 до 5 % в популяции [36]. Невынашиванием беременности – это любое ее прерывание от момента зачатия до 37 недель гестации. В Российской Федерации данным термином называют самопроизвольное прерывание беременности в сроке до 37 недель, которое повторилось два раза подряд и более. По оценкам авторов, как зарубежных, так и отечественных, частота самопроизвольного аборта составляет 15-20 % от общего числа всех беременностей. В данной статистике не учитывается большое количество очень ранних выкидышей [32,33].

Существуют разнообразные причины самопроизвольного аборта: это и социальные (курение, алкоголизм, употребление наркотиков, неустроенность семейной жизни), и производственные факторы (тяжелый физический труд), стрессовые ситуации, и медицинские факторы: эндокринная патология, инфекционные заболевания, аллоиммунные и аутоиммунные нарушения, тромбофилии, патология матки и т.д. [32,36]

Одной из ведущих причин репродуктивных потерь являются эндокринные нарушения. Как известно, для полноценного стероидогенеза, созревания яйцеклетки, овуляции, адекватной реакции эндометрия, для развития и поддержания беременности необходимо полноценное функционирование оси гипоталамус-гипофиз-органы-мишени (яичники, надпочечники и др.). Среди эндокринных факторов невынашивания беременности можно выделить: недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) [32], гиперандрогению: при синдроме поликистозных яичников, врожденной гиперплазии коры надпочечников, синдроме Кушинга [28,36], заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия, сахарный диабет, сниженный овариальный резерв, сенсбилизация к хорионическому гонадотропину и прогестерону [32,33].

Нельзя не отметить важную роль в генезе прерывания беременности и иммунных нарушений. В случае аллоиммунных нарушений иммунный ответ

матери направлен против антигенов эмбриона [36]: гистосовместимость родителей по системе главного комплекса гистосовместимости, т.е. наличие у супружеской пары повышенного количества общих антигенов системы HLA; снижение содержания блокирующих антител в сыворотке крови женщины; повышение уровня цитотоксических клеток в сыворотке матери, эндометрии, децидуальной ткани. Из аутоиммунных нарушений ведущая роль принадлежит антифосфолипидному синдрому (АФС). При данной патологии в сосудах плаценты формируются микротромбы, что сопровождается развитием плацентарной недостаточности, а в дальнейшем гибелью эмбриона и плода [108,190].

Патология матки является ведущей причиной невынашивания беременности в 15 % случаев [32]. Здесь можно выделить: аномалии развития матки (двуругая матка, гипоплазия, наличие внутриматочной перегородки), нарушения в матке за счет внутриматочных синехий (синдром Ашермана), истмико-цервикальную недостаточность, наличие в матке фибромиом, эндометриоза, полипов.

Доля генетических нарушений (структурные изменения хромосом) составляет около 36% у женщин с тремя и более выкидышами в анамнезе [28].

В результате многочисленных исследований также была показана немаловажная роль в структуре потерь беременностей патологии системы гемостаза – тромбофилические и коагулопатические нарушения. Доказано, что тромбофилии являются одной из важных причин формирования плацентарной недостаточности и невынашивания беременности [138]. Выделяют следующие формы генетически обусловленных тромбофилий, играющие важную роль среди причин привычного невынашивания беременности: дефицит антитромбина III, протеина С, протеина S, мутация фактора V) мутация G1691A (синонимы: Arg506Glu, R506Q) и гена протромбина G20210A, мутации гена MTHFR C677T (гипергомоцистеинемия) [138].

Одними из ведущих в генезе привычного невынашивания беременности являются инфекционные заболевания матери, причем как бактериальные, так и вирусные [9,11,23]. К возбудителям, которые обладают эмбриотоксическим, тератогенным действием относят: бактерии – микобактерии, трепонемы, листерии, хламидии, а также условно-патогенная микрофлора, которая в незначительном количестве в норме присутствует в организме женщины: стафилококки, клебсиеллы, кишечная палочка, энтерококки, пептококки и др. [23,90]; а также вирусные агенты: вирус краснухи, кори, цитомегаловирус, вирус простого герпеса [9]. При гематогенном распространении возбудителя, больше характерного для вирусных инфекций, микоплазм, хламидий, инфекционные агенты попадают в плаценту, переходят трофобластический барьер и через пупочный канатик поражают печень и другие внутренние органы плода. Для условно-патогенной микрофлоры наиболее характерен восходящий путь инфицирования [23].

По данным различных авторов, при персистенции инфекционных агентов в слизистой оболочке матки развивается хронический эндометрит, сопутствующие аутоиммунные нарушения, эндокринопатии, в результате чего происходит нарушение развития эмбриона или плода, прерывание беременности [9,23,125,131].

Неоднократно учеными была доказана роль инфекции в развитии преждевременных родов, при преждевременном излитии околоплодных вод [2,3,23]. Воспалительные заболевания гениталий приводят к поражениям органов плода: легких, желудочно-кишечного тракта [10,11]. Инфекция плода и плаценты, вызванная генитальными микоплазмами и хламидиями, обычно завершается спонтанными абортами или преждевременными родами. У плодов и недоношенных детей в таких случаях выявляют интерстициальную пневмонию, расширение желудочков головного мозга, иногда гидроцефалию. Хламидийная инфекция у новорожденных может приводит к развитию: менингоэнцефалита, пневмонии, внутриутробного сепсиса, респираторного дистресс-синдрома, конъюнктивита. Герпетическая и цитомегаловирусная

инфекция сопровождаются развитием врожденных уродств, циррозом печени, макро – и микроэнцефалией [9], невынашиванием беременности. Степень поражения плода зависит от вида возбудителя, степени его вирулентности, защитных резервов плода и его способности к иммунному ответу.

В настоящее время характерной особенностью микроценозов эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности является наличие в них ассоциаций патогенных и условно-патогенных облигатно-анаэробных микроорганизмов [125,131]. Микробиологическое исследование соскобов эндометрия вне беременности у пациенток с привычным невынашиванием выявило бессимптомную персистенцию микроорганизмов в эндометрии у 67 % пациенток [9,131]. Исследователями было выделено около 20 видов различных условно-патогенных микроорганизмов [23]: чаще обнаруживались облигатные анаэробы (бактероиды), генитальные микоплазмы, гарднереллы, анаэробные микроорганизмы (энетрококки, стрептококки).

В норме влагалище здоровой женщины содержит около 50 видов различных микроорганизмов, которые находятся в непрерывном взаимодействии друг с другом. Доминирующее положение в вагинальном микробиоме занимают лактобациллы, питательным субстратом для которых является гликоген, синтезируемый эпителиальными клетками под действием эстрогенов [5]. Дополнительными факторами селективных преимуществ вагинальных лактобацилл по сравнению с другими микроорганизмами является высокая скорость размножения во влагалищной слизи, адгезия к поверхности эпителиоцитов с формированием биопленки, синтез перекиси водорода, лизоцима, бактериоцинов, стимуляция местного иммунитета. Благодаря этим свойствам лактобациллы в процессе эволюции оказались наиболее приспособлены к колонизации влагалища и конкурентному вытеснению из него других микроорганизмов. Об этом свидетельствует высокая концентрация лактобацилл в вагинальном секрете (до 10^9 КОЕ/см³). Помимо лактобацилл в вагинальном микробиоме присутствуют факультативные микроорганизмы в незначительном количестве – их уровень не превышает 4-5 %. Они являются условно-

патогенными, и при снижении активности и популяционного уровня нормальной микробиоты могут вызывать различные заболевания [5,184]. При нормальном состоянии микробиома они непродолжительно персистируют в вагинальном биотопе, не увеличивая уровень своих популяций выше 10^4 КОЕ/см³ и не вызывая патологических изменений.

Коммуникации между микроорганизмами реализуются посредством регуляторной системы, получившей название quorum sensing, в которой механизм авторегуляции развития микробных популяций осуществляется при достижении развивающейся культурой определенной плотности популяции [5]. Микроорганизмы в биопленке непрерывно обмениваются между собой сигнальными молекулами, активирующими или приостанавливающими развитие сообщества [73].

Относительно недавно в литературе стали появляться данные о влиянии так называемых газовых сигнальных молекул на функционирование нервной, иммунной систем человека [163,179]. Сигнальные молекулы газообразных веществ — это малые молекулы таких химических соединений, которые при температуре тела и нормальном атмосферном давлении находились бы в газообразном агрегатном состоянии, будучи выделены в свободном виде [45,163]. Данные молекулы выполняют в организме, ткани или клетке сигнальные функции, вызывая физиологические или биохимические изменения и, таким образом, участвуя в регуляции и модуляции физиологических и биохимических процессов. Одни сигнальные молекулы газообразных веществ (СМГВ) образуются эндогенно (в самом организме), другие же (кислород) поступают извне. В условиях организма данные газообразные вещества растворены во внутриклеточной и/или внеклеточной жидкости, в плазме крови, но во внешнюю среду они выделяются в газообразном состоянии [179].

К сигнальным молекулам газообразных веществ относятся: углекислый газ, окись азота, аммиак, монооксид углерода, сероводород, метан. Некоторые сигнальные молекулы, образующиеся эндогенно (в самом организ-

ме), в литературе иногда называют «эндогенными газами», газотрансмиттерами, газомодуляторами. За последние годы проведены многочисленные исследования, показывающие чрезвычайно важную роль данных газообразных веществ в организме человека. Так, окись азота влияет на гомеостаз сосудов (вызывает расслабление гладких мышц стенок и угнетает утолщение интимы сосудов), подавляет адгезию и агрегацию форменных элементов крови [45]. Кроме того, данный газ принимает участие в работе иммунной системы – он секретируется фагоцитами в ходе иммунного ответа в качестве одного из свободных радикалов, является высокотоксичным для бактерий и внутриклеточных паразитов. Эндогенный монооксид углерода (СО) – также одна из важных сигнальных молекул, влияет на функцию центральной и периферической нервной, сердечно-сосудистой систем, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов [142,150]. Углекислый газ является мощным вазодилататором, оказывает положительное хронотропное и инотропное действие на сердечную мышцу, влияет на деятельность иммунной системы. Сероводород и аммиак оказывают влияние на деятельность иммунной системы [98,109,110].

Ученые в 2012 г. впервые провели исследования, доказывающие влияние газовых сигнальных молекул, выделяемых микробиотой желудочно-кишечного тракта (окись азота, аммиак, сероводород и т.д.) и поступающих в кровотоки, на поведение человека и функционирование иммунной системы [45]. Безусловно, такие работы являются очень интересными, перспективными и требуют дальнейшего изучения.

При наблюдении, обследовании женщин с привычной потерей беременности необходима детальная оценка состояния репродуктивной системы еще на этапе прегравидарной подготовки. Данную проблему нельзя решить в процессе беременности. Только индивидуальный подход в каждом конкретном наблюдении может обеспечить успешное наступление беременности, ее течение и рождение здорового ребенка.

Очень важным вопросом проблемы невынашивания беременности являются преждевременные роды, т.к. они определяют уровень перинатальной

заболеваемости и смертности. Более 70 % ранней неонатальной смертности и 60 % детской смертности приходится как раз на долю преждевременных родов [2]. Хорошо известны их отдаленные последствия: слепота, заболевания легких, нарушения психомоторного развития, церебральные параличи и т.д. [2]. В последние годы отмечается увеличение частоты преждевременных родов [28], что, по-видимому, связано с более широким внедрением в практику вспомогательных репродуктивных технологий и ростом числа многоплодных беременностей, вредных привычек (алкоголизм, курение, употребление наркотиков), частоты встречаемости инфекций, передаваемых половым путем.

Проблема преждевременных родов имеет психосоциальный аспект, т.к. рождение недоношенного ребенка, его болезнь и смерть являются очень тяжелым стрессом. Преждевременные роды – это не просто роды не в срок, это - роды у больной матери, больным ребенком.

В связи с этим, проблема невынашивания беременности имеет не только медицинское, но и огромное социальное значение [2,7,8].

Ранее причины невынашивания беременности рассматривались только в области акушерства и гинекологии, эндокринологии. Действительно, процессы зачатия, вынашивания и рождения ребенка являются естественными, вполне физиологичными и генетически обусловленными. Оптимальные условия для развития эмбриона создаются формированием «гестационной доминанты» [18]. В то же время, проведенные психологические исследования говорят о возможности нарушения функциональных состояний в связи с глубокими эмоциональными переживаниями человека, сопровождающимися изменением его нормального гормонального фона, в связи с чем нарушаются многие естественные процессы жизнедеятельности организма [3,7]. Период ожидания и рождения ребенка сопровождается глубокой перестройкой всей системы отношений взрослого человека. Формирующееся отношение может существенно варьировать в широком диапазоне от абсолютного принятия до категорического неприятия, отвержения. Это отношение, определяющее

преобладание эмоционального состояния женщины, и может приводить к нарушениям процесса гестации, его блокированию [94,115]. То есть, психическое состояние беременной женщины, ее индивидуально-психологические особенности оказывают очень важное влияние на течение и исход беременности [115, 118].

Привычное невынашивание беременности - это мощный стрессогенный фактор, который оказывает негативное влияние на психическое здоровье женщины. Недавние исследования, проведенные в Финляндии (Финское исследование здоровья 2000 и исследование FINRISK 2002) показали связь между данной патологией и психическим здоровьем [132]. Для оценки психического здоровья был использован опросник депрессии Бека и другие интервью. Для пациенток, страдающих привычным невынашиванием беременности, было характерным наличие депрессивного расстройства и наличие депрессивных симптомов. В ходе проведенного исследования было доказано, что чем больше число прерванных беременностей в анамнезе, тем более были выражены депрессивные расстройства. Также в ходе другого зарубежного исследования [145], в котором приняли участие 20308 беременных женщин, было доказано, что у беременных женщин с невынашиванием беременности и перерывами между беременностями менее 6 месяцев имели более высокий уровень тревоги ($p < 0,05$) и депрессии ($p < 0,05$) в течение первого триместра, чем здоровые беременные женщины. Причем, возраст матери, социальное положение, уровень образования женщины не оказывали влияния. Выяснилось, что женщины с привычным невынашиванием беременности часто страдают тревожными и депрессивными расстройствами в течение каждой последующей беременности. Было доказано, что короткий интервал между беременностями и первый триместр являются факторами риска для психического здоровья женщин.

В другом исследовании, проводимом в Японии, учеными было выяснено влияние невынашивания беременности на психологическую адаптацию супружеских пар [177], а именно уровень психологической адаптации и свя-

занного с невынашиванием беременности психосоциального стресса, влияющих на японские пары с фокусом на гендерных различиях. В ходе данного исследования у женщин обнаружены значительно более высокие уровни депрессии, тревоги по сравнению с мужчинами. Плохое качество супружеских отношений было в значительной степени связано с нарушением психологической адаптации у женщин.

Таким образом, новые данные позволяют сделать вывод, что невынашивание беременности приводит к значительным и длительным психологическим последствиям. Около 50% женщин с данной патологией страдают психическими расстройствами в течение нескольких недель, а зачастую и месяцев после потери: от 10 до 50 % пациенток имеют тяжелое депрессивное расстройство и тревожные симптомы после выкидыша. Причем, данные психические симптомы могут сохраняться в течение одного года [3,7]. Низкий социально-экономический статус, отсутствие детей, неустроенность личной жизни являются основными факторами риска, которые предрасполагают женщин с данной патологией к психическим расстройствам [94]. Однако, не установлены эффективные методы диагностики психических расстройств у женщин с привычным невынашиванием беременности, в отличие от послеродовой депрессии, несмотря на очевидное желание женщин иметь психологическую помощь и преимущества психологического вмешательства.

К сожалению, многие случаи психических расстройств остаются не диагностированными и не лечеными. Лишь незначительная их часть доходит до специалистов, которые оказывают специализированную помощь. Большинство пациентов наблюдается у других специалистов, таким образом, при первичном обращении распознается только 50% психических расстройств.

В последние годы в литературе появляются данные, показывающие связь биохимических маркеров повреждения головного мозга, иммунного ответа с уровнем тревожности, депрессии у пациентов [50,86,116]. Среди множества нейротрофических ростовых факторов, выявленных в настоящее вре-

мя, особое положение занимает нейротрофический фактор мозга (Brain-derived neurotrophic factor - BDNF). BDNF - белок с молекулярной массой 27 кДа, который изначально был выделен из мозга свиньи как трофический фактор для спинномозговых ганглиев, а позже - и из человеческого мозга [85,86]. Экспрессируется он в фибробластах, нейронах, астроцитах, лимфоцитах, а также форменных элементах крови. Его роль достаточно велика: BDNF необходим для дифференцировки нейронов, достижения ими функциональной зрелости, для синаптогенеза при развитии нервной системы. У взрослых людей основная функция этого вещества - это нейропротекция: BDNF необходим для роста спинальных моторных, сенсорных нервных клеток, дофаминергических нейронов черной субстанции, коры головного мозга. Наибольшая концентрация этого белка у человека в головном мозге наблюдается в молодые годы [176]. Возрастает уровень BDNF в период созревания лобных отделов коры головного мозга. Доказано, что вследствие нарушения выработки нейротрофического фактора мозга у взрослого человека могут отмечаться различные нарушения когнитивной функции [176]. Также, в ходе пока еще немногочисленных исследований была доказана связь между уровнем содержания данного белка в головном мозге и аффективными нарушениями: состоянием повышенной тревожности, выраженной депрессии (моноаминовая гипотеза депрессии указывает, что в возможным механизмом ее развития является нарушение экспрессии генов-мишеней для нейротрофических факторов, главным образом – BDNF) [85,86]. В следствие стресса снижение экспрессии гена BDNF развивается апоптоз нейронов, атрофия гиппокампа.

Также следует отметить еще один маркер повреждения мозговой и нервной ткани – белок S-100. Данное вещество является специфическим белком астроцитарной глии с молекулярной массой 21 000 Да, который способен связывать кальций. Впервые он был получен в 1965 г. В.W. Moore [178]. В настоящее время исследование белка S100 все более активно проводится в клинической практике в качестве биохимического маркера повреждения мозговой и нервной ткани при нарушениях мозгового кровообращения. Белок

S100 необходим для различных процессов: клеточного роста, дифференциация, прогрессии клеточного цикла, транскрипции, формирования клеточных мембран, защиты от оксидативного стресса, фосфорилирования. Данное вещество является маркером активации астроглии, продуцируется преимущественно астроцитами. Доказано, что этот белок в физиологической концентрации обладает нейротрофическим действием, а при высокой – противоположным (нейротоксическим) [178]. При различных формах онкологии отмечается выраженное изменение продукции белка S100: например, при меланоме наблюдается повышение его концентрации. S100 используют в качестве маркера повреждения мозга при болезни Альцгеймера, травматических поражениях головного мозга, геморрагических и ишемических инсультах и иных неврологических расстройствах; при наличии злокачественных заболеваний, (меланомы), а также воспалительных болезнях [146].

Другой маркер повреждения мозговой и нервной ткани - цилиарный нейротрофический фактор (ЦНТФ, Ciliary neurotrophic factor - CNTF) связан с повреждением ЦНС, он обеспечивает нейронам трофическую поддержку и выживание после перенесенной травмы [188]. CNTF также играет роль в дифференцировке глиальных клеток, а его высокие концентрации могут индуцировать апоптоз. Ранее данные маркеры повреждения мозговой и нервной ткани (цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), белок S-100) применяли только для оценки тяжести, эффективности лечения и прогнозирования таких заболеваний, как рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, эпилепсия, ишемический и геморрагический инсульты и т.д. За последние годы проведены немногочисленные исследования, показывающие изменения содержания этих маркеров у пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, состоянием повышенной тревожности, причем как в сторону уменьшения, так и увеличения их уровня в сыворотке крови [50,86,116]. В частности, в одном из исследований было показано, что стресс и депрессия на этапе еще прегравидарной подготовки являются факторами риска нормального формирования плаценты и спонтан-

ного аборта [132,172]: у данной категории больных отмечено повышение уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF), а также провоспалительных цитокинов. Кроме того, у пациенток с привычным невынашиванием беременности выявлено снижение содержания CD 49, CD 14, что указывает на наличие иммуносупрессии [72,88]. Проведены исследования, доказывающие связь депрессии, тревожности с повышенным уровнем белка S-100 (маркер, ассоциированный с повреждением глии) и нейротрофического фактора мозга (BDNF) и низким уровнем циллиарного нейротрофического фактора (CNTF), а также эффективности терапии данных состояний с уровнем указанных биохимических маркеров [183,188]. Это, безусловно, представляет прогностическую ценность в диагностике и лечении перечисленных выше нарушений, понимания их патофизиологического обоснования. В исследованиях было доказано, что маркеры повреждения мозговой и нервной ткани тесно связаны с изменениями апоптоза и различными звеньями иммунной системы. Как уже говорилось выше, во взрослом организме основная функция этих биохимических соединений – нейропротекция, дифференцировка развивающихся нейронов, глиальных клеток. Известно, что перинатальная гипоксия инициирует процессы, приводящие к повышению проницаемости клеточных мембран, гибели нейронов и глиальных клеток вследствие апоптоза и связанных с ними цитокинов. В последние годы проведены исследования, показывающие зависимость изменения содержания маркеров повреждения мозговой и нервной ткани и про- и противовоспалительных цитокинов, роль последних, в свою очередь, многократно была показана в генезе привычного невынашивания беременности [72,88,123,168]. Так, в работах исследователей указаны увеличение содержания провоспалительных интерлейкинов: IL 1 и IL 6, а также их антогониста IL 4, и повышение уровня маркера воспаления - лиганд фактора некроза опухолей, вызывающий апоптоз (Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis Inducing Ligand -TRAIL) и Каспазы – 1 у пациенток с привычным невынашиванием беременности [136]. Считаем, что совместное исследование маркеров повреждения мозговой и нервной ткани,

цитокинов, маркеров апоптоза позволит выяснить некоторые неизвестные механизмы привычного невынашивания и разработать адекватную лечебную тактику, так как на данный момент имеются лишь единичные данные, затрагивающие данный аспект привычного невынашивания беременности.

Учитывая достаточную распространенность различных ассоциаций микроорганизмов генитального тракта (чаще бактериально-вирусных и условно-патогенных микроорганизмов) у пациенток с привычным невынашиванием [23,125], наличие у них хронического, зачастую вяло текущего воспаления, которое сопровождается нарушениями иммунного ответа [152,154], 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, нас заинтересовала возможность провести исследование микробиоты мочевыводящих путей данных больных, выделяемых ими газовых сигнальных молекул, совместно с сопутствующими нарушениями иммунной системы и их психологическими особенностями.

Настоящее исследование было предпринято на базе кафедры акушерства и гинекологии Тверского ГМУ г.Твери по изучению психологических характеристик женщин с привычным невынашиванием беременности, определение биохимических маркеров повреждения мозговой и нервной ткани, показателей работы иммунной системы (маркеров апоптоза, провоспалительных цитокинов), состава микробиоты влагалища данных пациенток и выделяемых ими газовых сигнальных молекул, с целью дальнейшего объективного понимания данной проблемы, оптимизации лечения таких пациентов в структуре комплексного медико-психологического подхода.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Настоящая работа выполнена в 2016-2020 гг на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии (зав.кафедрой – доцент, к.м.н. Стольникова И.И.) – «Областной родильный дом» и «Областная клиническая больница» г. Твери и базе кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии (зав.кафедрой – проф., д.м.н. Червинец В.М.) Тверского ГМУ.

Контингент исследования:

Согласно поставленным целям и задачам было обследовано 120 женщин фертильного возраста во время и вне беременности, проживающих на территории г.Твери и Тверской области. Пациентки были разделены на следующие группы:

1. Беременные женщины с привычным невынашиванием беременности в сроке до 13 недель гестации без предшествующей прегравидарной подготовки – 30 человек
2. Небеременные женщины с привычным невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки – 30 человек
3. Беременные пациентки без репродуктивных потерь в сроке до 13 недель гестации (гр. контроля) – 30 человек.
4. Небеременные женщины репродуктивного возраста без репродуктивных потерь (гр. контроля) – 30 человек.

Критерии включения/исключения объектов исследования:

-Критерии включения: беременные без предшествующей прегравидарной подготовки (в сроке до 13 недель гестации) и небеременные женщины с привычным невынашиванием беременности, повторно беременные (в сроке до 13 недель гестации) без репродуктивных потерь и небеременные женщины в возрасте от 18 до 40 лет;

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

Материалы и методы диагностики:

- 1- клинико-статистический анализ
- 2-психодиагностическое исследование
- 3-исследование отделяемого из цервикального канала на инфекции, передаваемые половым путем
- 4-серологические исследования на вирусные инфекции и токсоплазмоз
- 5-исследование микробиоты влагалища бактериологическим методом
- 6-определение газовых сигнальных молекул, выделяемых микробиотой влагалища, методом газовой хроматографии
- 7-определение антикардиолипиновых антител, антител к бета-2-гликопротеину, антикоагулянта волчаночного типа
- 8-определение биохимических маркеров повреждения мозговой и нервной ткани, уровня про- и противовоспалительных цитокинов, маркеров апоптоза методом иммуноферментного анализа
- 9-математическая обработка полученных результатов и все расчеты производились 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).

Всем женщинам проводили тщательное акушерско-гинекологическое обследование, осмотр терапевта, эндокринолога. При сборе анамнеза обращали внимание на:

- возраст наступления менархе и особенности менструального цикла
- возраст начала половой жизни
- наличие самопроизвольных абортов, замерших, внематочных беременностей и /или преждевременных родов в анамнезе и их осложнений
- наличие гинекологических заболеваний, проводимую терапию и результаты лечения
- наличие экстрагенитальных заболеваний, таких как патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем, опорно-двигательного аппарата, мочевыделительной системы, эндокринная патология, психических расстройств и тд.

-наследственность - наличие заболеваний генитального тракта у родителей.

После сбора анамнеза пациентки подвергались общему осмотру, при этом обращали внимание на тип телосложения, характер питания и оволосения, состояние молочных желез, сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной, опорно-двигательной, эндокринной систем, массо-ростовой показатель, определяли частоту пульса и уровень артериального давления. Также проводили гинекологический осмотр небеременных и беременных пациенток (осмотр наружных половых органов, бимануальное двуручное влагалищное исследование, осмотр влагалища и шейки матки с помощью зеркал), в ходе которого производили определение размеров, формы, консистенции тела матки, длины шейки матки, состояние придатков матки.

В процессе работы были использованы следующие методы обследования: клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, определение группы крови и резус-фактора, бактериоскопическое исследование мазков из влагалища. Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили с использованием аппарата GE Voluson E8 Expert.

Также с целью выявления инфекционного фактора привычного невынашивания беременности проводилось исследование отделяемого цервикального канала методом ПЦР на урогенитальные инфекции (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, гонорея), серологическое исследование крови на вирусные инфекции (краснуха, генитальный герпес, ЦМВ) и токсоплазмоз (здесь осуществлялся забор крови для серологического исследования из вены локтевого сгиба в пробирку объемом 5 мл, определялись иммуноглобулины классов М и G методом иммуноферментного анализа). ПЦР исследование проводилось в специализированной лаборатории «КДЛ» г.Твери. Забор материала производили из уретры, влагалища, цервикального канала.

2.1 Идентификация микроорганизмов микробиоты влагалища

Для проведения микробиологических исследований и определения спектра выделяемых микробиотой влагалища газовых сигнальных молекул производился забор мазков из влагалища у исследуемых групп пациенток

утром до мочеиспускания стерильным тампоном на полистироловой палочке с площади 1 см^2 . Далее в течение 2-х часов материал доставляли в бактериологическую лабораторию.

Для выделения факультативно анаэробных и аэробных бактерий использовали среды – Эндо для энтеробактерий, маннит-солевой агар (M118) для стафилококков, для выявления лецитиназной активности – агар Бэрда-Паркера, M 304 - стрептококковый агар, МРС - лактоагар, HiCrome, Сабуро декстроза агар, Колумбия кровяной агар, хромогенные среды для выявления дрожжевых грибов рода *Candida*, стрептококков и энтерококков (HiMedia). Для культивирования анаэробов использовали среды бифидоагар и кровяной Шедлер агар. Анаэробные условия создавались в анаэроостатах при помощи газогенераторных пакетов BBL. Культивирование проводили при температуре 37°C в течение 24-48 часов. Количество колоний выражали в $\lg \text{КОЕ}/\text{см}^2$ или $\lg \text{КОЕ}/\text{мл}$. Идентификация осуществлялась по биохимической активности с применением API систем (bioMereux). В работе был использован программно-аппаратный комплекс Диаморф Цито (Диаморф, Россия).

2.2 Определение газовых сигнальных молекул, выделяемых микробиотой влагалища.

Продукцию газовых сигнальных молекул (H_2 , O_2 , N_2 , CO , CH_4 , CO_2 , NO , H_2S) определяли с помощью метода газовой хроматографии на приборе Хроматэк-кристалл 5000.2, оснащенного детектором по теплопроводности (ДТП), пламенно-ионизационным детектором (ПИД) и электрозахватным детектором (ЭЗД), подключенными последовательно, что обеспечивает одновременный анализ горючих и негорючих компонентов. ПИД используется для детекции углеродсодержащих газов (CO , CO_2 , CH_4), ЭЗД для определения NO , H_2S , H_2O , а ДТП - для H_2 , O_2 , N_2 . Разделение газовой смеси проводится на трехметровой надосадочной и капиллярной хроматографической колонках, заполненной полимером MN270, фракции 100-125 мкм. В качестве эталона для калибровочных кривых используются чистые газы (CO , CH_4 , CO_2 , N_2 , H_2S , Ar , H_2 , N_2 , NO) с объемной долей компонентов (производитель

ООО «Мониторинг» Санкт-Петербург). Анализ проводится в режиме программирования температуры в течение от 6 до 15 минут. Количество выделенных газов измеряли в ppm (от англ. *parts per million*, — «частей на миллион»), млн⁻¹ или мд. $1 \text{ mg/mL} = 1000 \text{ ppm}$, $1 \text{ ppm} = 0.001 \text{ mg/mL}$.

2.3 Психологический анализ.

Психодиагностическое обследование пациенток было проведено с помощью методики диагностики уровня рефлексивности А.В.Карпова, опросника Т.В.Корниловой «Личностные факторы принятия решений», ситуативной и личностной тревожности по методу Спилбергера, методики оценки уровня субъективного контроля (интернальности), а также депрессии по шкале Бека, качества жизни по шкале SF-36. Выбор данных методик определялся прежде всего их высокой валидностью и надежностью.

Для оценки уровня рефлексии у респонденток использовали опросник А.В.Карпова. Данный опросник состоит из 27 вопросов, в котором пациентки напротив номера вопроса ставили цифру от 1 до 7, которая соответствовала их варианту ответа: 1 - абсолютно неверно, 2 – неверно, 3 - скорее неверно, 4 - не знаю, 5 - скорее верно, 6 – верно, 7 - совершенно верно, Из этих 27 утверждений 15 являлись прямыми (номера вопросов: 1, 3,4,5,9,10,11,14,15,18, 19, 20, 22, 24, 25), а остальные 12 – инвертированными, то есть обратными утверждениями, что учитывалось при обработке результатов, когда для получения итогового балла суммируются в прямых вопросах цифры, соответствующие ответам испытуемых, а в обратных - значения, замененные на те, что получаются при инверсии шкалы ответов. Подсчитав общую сумму баллов у каждой женщины, определяли соответствующий стен (табл.1).

Таблица № 1 Перевод тестовых баллов в стены

Стены	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Баллы от	80	100	101	108	114	123	131	140	148	157	172
до	ниже	100	107	113	122	130	139	147	156	171	выше

Согласно данной методике респонденток можно дифференцировать на три основные категории:

- результаты методики, равные или больше, чем 7 стенов, свидетельствуют о высокоразвитой рефлексивности;
- результаты в диапазоне от 4 до 7 стенов - индикаторы среднего уровня рефлексивности;
- показатели, меньшие 4-х стенов – говорят о низком уровне развития рефлексивности.

Опросник Личностные факторы принятия решений (ЛФР) Корниловой измеряет готовность к риску и рациональность. Опросник содержит 25 утверждений. Респондентке давалась инструкция: в бланке «Протокол» она отмечала «+1», если данное выражение в основном ее характеризовало, «-1», если оно не соответствовало, и «0», если оно ее наполовину характеризовало. Данные подсчитывались с помощью ключа:

К шкале «рациональность» относят следующие пункты 1, 2, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 19, 24.

К шкале «готовность к риску» относят пункты: 3, 4, 7 (с инвертированным значением), 13, 15, 16, 17, 18, 20 (с инвертированным значением), 21, 22, 23, 25. Далее при подсчёте баллов пункты для каждой шкалы суммировались (кроме пунктов 7 и 20 – они инвертировались, т.е. брались с противоположным знаком).

Для оценки уровня тревожности использована методика Спилбергера – Ханина, с помощью которой определяли ситуативную (реактивная тревожность как состояние) и личностную тревожность (как устойчивая характеристика человека). Для первой выбираемые ответы соответствуют четырем альтернативам: «Нет, это не так»; «Пожалуй, так»; «Верно»; «Совершенно верно». Для второй шкалы ответы также соответствуют четырем альтернативам: «Никогда»; «Почти никогда»; «Часто»; «Почти всегда». Опрашиваемые женщины должны были отметить в графах соответствующие цифры (по 20 в опроснике). Для подсчета суммы баллов, полученных за ответы на суждения

по шкалам ситуационной и личностной тревожности, был использован специальный ключ к методике оценки тревожности. При этом каждому из суждений в ключе соответствовало определенное количество баллов (для первого суждения первой альтернативе («Нет, это не так») присвоено 4 балла, второй альтернативе («Пожалуй, так») - 3, третьей альтернативе - 2, четвертой альтернативе - 1 балл). Далее подсчитывали общее количество баллов по всем суждениям отдельно по шкалам личной и ситуативной тревожности и эту сумму делили на 20. Итоговыми показателями уровней тревожностей были: 3,5-4,0 балла - очень высокая тревожность 3,0-3,4 балла - высокая тревожность, 2,0-2,9 балла - средняя тревожность 1,5-1,9 балла - низкая тревожность, 0,0-1,4 балла - очень низкая тревожность.

Также среди психодиагностических методик было использовано определение локус-контроля, позволяющего оценить степень ответственности человека за свои поступки и свою жизнь в тех или иных ситуациях. Данный опросник состоит из 44 предложений-утверждений, которые касаются межличностных отношений, а также собственного здоровья. Респондентке необходимо было решить, согласна ли она с каждым утверждением или нет, и напротив порядкового номера поставить знак "+" или знак "-". Обработку заполненных ответов проводили по специальным ключам. Их всего семь, соответствующие семи шкалам:

1. Шкала общей интернальности (Ио) - по данной шкале полученный высокий показатель соответствует высокому уровню субъективного контроля над любыми значимыми ситуациями, низкий – низкому уровню. В первом случае респонденты считают, что большинство важных событий в их жизни было результатом их собственных действий, а во втором - люди не видят связи между своими действиями и значимыми событиями.

2. Шкала интернальности в области достижений (Ид). Высокий показатель по этой шкале соответствует высокому уровню контроля над эмоционально положительными событиями, а низкий свидетельствует о том, что человек свя-

зывает свои успехи, достижения и радости с внешними обстоятельствами - везением, счастливой судьбой и так далее.

3. Шкала интернальности в области неудач (Ин) - здесь аналогичная интерпретация результатов.

4. Шкала интернальности в семейных отношениях (Ис). Высокий ее показатель говорит о том, что человек считает себя ответственным за события, происходящие в его семейной жизни.

Также есть шкалы:

5. Шкала интернальности в области производственных отношений (Ип).

6. Шкала интернальности в области межличностных отношений (Им).

7. Шкала интернальности в отношении здоровья и болезни (Из). Высокий показатель Из свидетельствует о том, что человек считает себя во многом ответственным за свое здоровье и полагает, что выздоровление зависит преимущественно от его действий. Человек с низким Из считает здоровье и болезнь результатом случая и надеется на то, что выздоровление придет в результате действий других людей, прежде всего врачей.

Для оценки уровня депрессии среди обследуемого контингента использован психологический опросник Бека, который содержит в себе утверждения, описывающие клинические симптомы депрессии: подавленное настроение и пессимистический взгляд на мир, признаки чувства несостоятельности, вины, нарушение работоспособности и расстройства сна, внимания, аппетита, либидо, повышенная утомляемость. Данный тест разделен на 2 шкалы:

- Группы утверждений с 1 по 13 указывают на возможность человека изменить свое поведение в зависимости от ситуации, но вполне предсказуемым способом (когнитивно-аффектная субшкала).

- Группы утверждений с 14 по 21 определяют физические (соматические) проявления болезни.

После заполнения опросника было подсчитано количество баллов. Всего их может быть 63. Была дана следующая оценка результатов:

- Не более 9 – депрессии нет,
- 10-15 — легкий уровень депрессии (субдепрессия),
- 16-19 — умеренная депрессия,
- 20-29 — выраженная депрессия (средней тяжести),
- 30-63 — тяжёлая депрессия.

С целью оценки качества жизни обследуемого контингента использовалась методика SF-36, применяемая для исследования общего благополучия и степени удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияет состояние здоровья. Количественно оценивались такие показатели как General Health (GH) – общее состояние здоровья; Physical Functioning (PF) – физическое функционирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок; Role-Physical (RP) - влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности); Role-Emotional (RE) - влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности; Social Functioning (SF) - социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение); Bodily Pain (BP) - интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома; Vitality (VT) - жизнеспособность (подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным); Mental Health (MH) - самооценка психического здоровья, характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций). Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представлены в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни.

2.4 Определение уровня содержания маркеров повреждения мозговой и нервной ткани, цитокинов в сыворотке крови

Для проведения биохимических исследований у испытуемых производился забор 5 мл крови из локтевой вены утром натощак. Далее венозную кровь без добавления антикоагулянтов подвергали центрифугированию по общепринятой методике на аппарате CM6C (Россия) со скоростью 3000 об/мин. Полученную сыворотку вновь подвергали центрифугированию при 1200-1500 об/мин в течении 10 мин. Затем в сыворотке крови проводилось определение содержания нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), цилиарного нейротрофического фактора (CNTF), специфического белка S-100, интерлейкинов: IL 1-beta, IL 2, IL 4, IL 6, IL 8, маркеров апоптоза: лиганд фактора некроза опухолей, вызывающий апоптоз (TRAIL), Каспаза-1 посредством иммуноферментного анализа иммуноферментным анализатором «Униплан» Россия с использованием коммерческих наборов для определения уровня содержания BDNF, CNTF-RSD (Англия), белка S-100 – CanAg (Швеция), интерлейкинов, TRAIL, Каспаза-1 – Biosource (Бельгия). Единицы измерения для BDNF, CNTF – пг/мл, белка S-100- мкг/л, интерлейкинов, TRAIL, Каспаза -1 – пг/мл.

2.5. Статистическая обработка данных.

Статистическую обработку данных проводили 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). Для проверки распределения выборок на нормальность использовали критерий Шапиро-Уилки. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. Сравнительный анализ качественных характеристик проводили попарно с помощью критерия χ^2 , количественных – критерия Манна-Уитни и критерия Краскела-Уоллеса. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для выявления статистической взаимосвязи между наблюдаемыми явлениями использовали метод корреляционного анализа Спирмена, бинарной логистической регрессии. Для оценки диагностической эффективности модели про-

гнозирования риска наступления преждевременных родов использовали ROC-анализ.

Учитывая поставленные задачи, обследовано 60 пациенток с привычным невынашиванием во время и вне беременности (1 и 2 группы), 60 пациенток контрольных групп (беременных и небеременных женщин без репродуктивных потерь в возрасте от 18 до 40 лет – 3 и 4 группы).

3.1 Сбор анамнеза

Установлено, что пациентки из групп привычного невынашивания беременности были несколько старше контингента остальных групп, однако значимых различий по данному признаку выявлено не было. Средний возраст обследуемых женщин составил 29,4 года. Данные изложены в таблице 2.

Таблица 2 - Возраст обследуемого контингента

Возраст, лет	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
20-29	10 (33%)	11(37%)	17(57%)	18(60%)
30-39	12(40%)	12(40%)	11(36%)	10(33%)
40-45	8(27%)	7(23%)	2(7%)	2(7%)
M±m	34±1	33±1,7	27±1,5	27±1,5

В таблице 3 приведены данные о материально-бытовых условиях жизни обследуемых пациенток, они были представлены как хорошие, удовлетворительные, неудовлетворительные. Значимых различий в обследуемых группах по этим параметрам выявлено не было.

Таблица 3 - Материально-бытовые условия в семьях обследуемых женщин

Условия	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
хорошие	12(40%)	13(43%)	11(37%)	12(40%)
удовлетворительные	15(50%)	14(47%)	17(57%)	16(54%)
неудовлетворительные	3(10%)	3(10%)	2(6%)	2(6%)

В таблице 4 представлена информация о вредных привычках – употреблении алкоголя и табака. Курит в группах обследуемых женщин каждая 4-я респондентка, причем выше этот показатель среди небеременных женщин. Злоупотребляющих курением (т.е. выкуривающих более 10 сигарет в день) оказалось также больше среди небеременных, как здоровых, так и с привычным невынашиванием в анамнезе, однако, выявленные различия также статистически не значимы. Доля не употребляющих алкоголь оказалась

самой высокой среди беременных пациенток с привычным невынашиванием. Злоупотребляющих алкоголем в выборке было всего 2 женщины.

Таблица 4 - Наличие вредных привычек в обследуемых группах

Вредные привычки	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Курение	5(17%)	6(20%)	4(13%)	9(30%)
Злоупотребление курением	1(3%)	3(10%)	1(3%)	3(10%)
Неупотребляющие алкоголь	9(13%)	6(20%)	7(23%)	4(13%)
Злоупотребляющие алкоголем	0	0	0	1(3%)

Анализируя наследственность (таблица 5), выявлено, что в первой группе женщин (беременные с привычным невынашиванием беременности) у родственников первой степени родства (матери) чаще наблюдалась отягощенная наследственность по привычному невынашиванию беременности (самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды) по сравнению с третьей группой (беременными без репродуктивных потерь) ($p=0,02$, $\chi^2=5,45$).

Таблица 5 - Отягощенная наследственность в семьях обследуемых (родственники первой линии родства)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Невынашивание беременности	12(40%) $p_1=0,02$	8(27%)	4(13%)	3(10%)
Осложнения беременности, родов	8(27%)	7(23%)	6(20%)	7(23%)
Гинекологические заболевания	9(30%)	10(33%)	5(17%)	6(20%)
Соматические заболевания	25(83%)	22(73%)	23(76%)	21(70%)

Примечание: p_1 - значимость различий между группами 1 и 3

Другие осложнения беременности и родов (гестозы, истмико-цервикальная недостаточность, угроза прерывания, внутриутробная гибель плода), наличие гинекологических заболеваний у матерей обследуемых пациенток практически не отличались в разных группах. Отягощенный соматический анамнез встречался у более чем 70 % родителей всех групп, преобладали такие заболевания, как: гипертоническая болезнь, патология щитовид-

ной железы, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, онкологические заболевания, однако значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$) (таблица 5).

Оценивая антропометрические данные, не обнаружено значимых различий между исследуемыми группами ($p > 0,05$) (таблица 6).

Таблица 6 - Антропометрические показатели обследуемых женщин

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Масса тела, $M \pm m$	59,1 \pm 1,34	60,5 \pm 1,23	61,2 \pm 1,32	60,2 \pm 1,45
Рост, $M \pm m$	163,4 \pm 0,85	162,1 \pm 0,91	164,7 \pm 1,01	164,8 \pm 1,03

При оценке соматического анамнеза показано, что он был чаще отягощен у пациенток групп привычного невынашивания (таблица 7). Отмечены значимые различия ($p = 0,02$, $\chi^2 = 4,812$) по частоте встречаемости заболеваний мочевыделительной системы между пациентками с привычным невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки (2 группа) и небеременными женщинами без репродуктивных потерь (4 группа): у первых отмечена более высокая частота урологических заболеваний (преобладали хронический пиелонефрит, хронический цистит).

Таблица 7 - Структура экстрагенитальных заболеваний обследуемого контингента

Заболевания	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Остеохондроз позвоночника у взрослых	2(6%)	1(3%)	0	1(3%)
Хронический гастрит	11(37%)	12(40%)	9(30%)	9(30%)
Бронхиальная астма	0	1(3%)	2(6%)	1(3%)
Хронический гайморит	2(6%)	1(3%)	0	1(3%)
Гипертоническая болезнь	1(3%)	2(6%)	0	0
ПМК I-II ст.	2(6%)	2(6%)	1(3%)	1(3%)
Хронический пиелонефрит, цистит	10(33%)	8(27%) $p = 0,02$	3(10%)	2(6%)
Миопия	2(6%)	0	1(3%)	1(3%)

Примечание: p - значимость различий между пациентками 2 и 4 групп

При анализе другой экстрагенитальной патологии значимых различий между группами установлено не было ($p > 0,05$). Наиболее часто встречались следующие заболевания: хронический гастрит (у 30-40 % обследуемых), хро-

нический пиелонефрит и цистит (6-33 %). У нескольких пациенток в различных группах выявлена бронхиальная астма, хронический гайморит, артериальная гипертензия, пролапс митрального клапана I-II ст, миопия, остеохондроз позвоночника у взрослых (таблица 7).

Среди экстрагенитальных заболеваний подробно следует остановиться на эндокринной патологии. 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 соответственно. У женщин без репродуктивных потерь (3 и 4 группы) отмечено несколько случаев заболеваний щитовидной железы – гипотиреоз (6-10%). Приведенные результаты подчеркивают высокую значимость эндокринной патологии в генезе невынашивания беременности (таблица 8).

Таблица 8 - Заболевания эндокринной системы у обследуемых пациенток

Заболевания	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Гипотиреоз	3(10%)	5(17%)	2(6%)	3(10%)
Сахарный диабет	0	0	0	0
СПКЯ	10(33%) $p1 < 0,05$	11(37%) $p2 < 0,05$	2(6%)	2(6%)
Гиперпролактинемия	7(23%) $p1 < 0,05$	5(17%) $p2 < 0,05$	1(3%)	0
Всего	20(66%)	22(70%)	5(17%)	3(10%)

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

Особенности становления менструального цикла и характер его нарушений у обследуемого контингента представлены в таблице № 9. Возраст наступления менархе во всех группах колебался от 12 до 15 лет. Позднее начало менструальной функции (старше 15 лет) встречалось довольно редко - в 3-6 % случаев во всех группах и значимых различий между обследуемыми группами выявлено не было. Что касается нарушений менструальной функции, то здесь выявили более высокую частоту встречаемости скудных и ред-

ких менструаций среди пациенток 1-ой и 2-ой группы – у беременных с привычным невынашиванием и небеременных на этапе прегравидарной подготовки, значительно выше, чем у беременных и небеременных женщин без репродуктивных потерь ($p=0,05$, $\chi^2=5,19$ и $p=0,004$, $\chi^2=9,23$ при сравнении 1 и 3 групп, 2 и 4 соответственно). Среди пациенток первых двух групп преимущественно встречались дисменорея (13-20 %) и скудные и редкие менструации – (23-27 %). У контингента здоровых женщин (3,4 группы) преобладала дисменорея (17-20 %).

Таблица 9 - Позднее менархе и НМФ у обследуемого контингента

Патология	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Обильные и частые менструации при рег.цикле	4(13%)	4(13%)	1(3%)	2(6%)
Дисменорея	6(20%)	4(13%)	5(17%)	6(20%)
Скудные и редкие менструации	7(23%) $p1=0,05$	8(27%) $p2=0,004$	1(3%)	0
Позднее менархе	1(3%)	2(6%)	1(3%)	2(6%)
Всего:	17(57%)	16(53%)	7(23%)	8(27%)

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

Таким образом, приведенные результаты доказывают большую важность эндокринной патологии, различных нарушений менструальной функций в генезе невынашивания беременности, они согласуются с данными литературы как отечественных, так и зарубежных авторов [28,32,33,36].

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. Однако, значимых различий между обследуемыми выявлено не было ($p>0,05$). Доброкачественные заболевания молочных желез и кисты яичников наблюдались в единичных случаях (таблица 10).

Таблица 10 - Структура неинфекционных гинекологических заболеваний обследуемого контингента

Патология	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Миома матки	2(6%)	3(10%)	2(6%)	1(3%)
Аденомиоз	4(12%)	2(6%)	3(10%)	4(12%)
Кисты яичников	1(3%)	1(3%)	1(3%)	0
Заболевания молочных желез	2(6%)	0	1(3%)	2(6%)

Что касается инфекционных гинекологических заболеваний, было выявлено, что у 53-57 % пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе был острый или хронический сальпингоофорит. Урогенитальные инфекции встречались в указанных группах также более чем в 40 % случаев. Среди урогенитальных инфекций преобладали: хламидиоз (у 12 и 13 % пациенток с привычным невынашиванием в 1 и 2 группах), уреаплазмоз (19 и 22 %), вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов. В группах контроля (3,4) эти показатели составили 10-13% (таблица 11). Указанные различия по частоте встречаемости хронических воспалительных заболеваний придатков, 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 статистически значимы ($p<0,001$, $\chi^2=14,7$ и $p=0,01$, $\chi^2=6,48$ соответственно).

Таблица 11 - Структура инфекционно-воспалительных гинекологических заболеваний

Патология	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Сальпингоофорит	16(53%) $p_1=0,02$	17(57%) $p_2<0,001$	4(13%)	3(10%)
Урогенитальные инфекции	12(40%) $p_1=0,008$	13(43%) $p_2=0,01$	3(10%)	4(13%)
Эрозия шейки матки	6(20%)	4(13%)	5(17%)	6(20%)
Эндоцервицит	6(20%)	4(13%)	4(13%)	3(10%)

Примечание: p_1 - значимость различий между 1 и 3 группами, p_2 - значимость различий между 2 и 4 группами

При сравнительном анализе особенностей течения беременности выявлено, что в группе пациенток с привычным невынашиванием беременности

чаще встречались следующие осложнения: угрожающий аборт (67%), инфекция мочевыводящих путей (40 %), артериальная гипертензия, вызванная беременностью (10%), недостаточный рост плода и плацентарная недостаточность (47%). При анализе течения беременности у женщин без репродуктивных потерь указанные осложнения гестации встречались реже: угрожающий аборт был отмечен у 6 пациенток - 20%, что достоверно ниже, чем в 1-ой группе ($p < 0,001$, $\chi^2 = 84$). Также ниже частота встречаемости недостаточного роста плода и плацентарной недостаточности – 9 человек, т.е. 30%, ($p < 0,001$, $\chi^2 = 53,4$) и инфекций мочевыводящих путей – 4 человека, что составило 13% ($p < 0,001$, $\chi^2 = 29,8$). Данные результаты (таблица 12), еще раз подчеркивают огромную роль урогенитальных инфекций в генезе данной патологии, что согласуется с данными других исследователей [9,11,23].

Таблица 12 - Сравнительная оценка осложнений беременности

Осложнения беременности	Группа 1	Группа 3
Угрожающий аборт	20(67%) $p < 0,001$	6(20%)
Рвота беременных	4(13%)	5(17%)
АГ, вызванная беременностью	3(10%)	4(13%)
Недостаточный рост плода, плацентарная недостаточность	14(47%) $p < 0,001$	9(30%)
Инфекция мочевыводящих путей	12(40%) $p < 0,001$	4(13%)

Примечание: p - значимость различий между 1 и 3 группами

При оценке исходов беременности (таблица 13) было выявлено, что у женщин с привычным невынашиванием беременности значимо чаще наблюдались преждевременные роды ($p < 0,001$, $\chi^2 = 34,1$) – у 30 %, самопроизвольный выкидыш ($p < 0,05$, $\chi^2 = 5,45$) – у 20 %, что еще раз подчеркивает необходимость более тщательного обследования, мониторинга и лечения выявленной патологии у данной категории пациенток как на этапе прегравидарной подготовки, так и во время беременности.

Таблица 13 - Сравнительная оценка исходов беременности

Исход беременности	1-я группа	3-я группа
--------------------	------------	------------

Самопроизвольный выкидыш	6(20%)	0
Преждевременные роды	9(30%) p<0,001	2(7%)

Примечание: p - значимость различий между 1 и 3 группами

3.2 Характеристика микроорганизмов влагалища

Вагинальный микробиом женщины, который содержит примерно 10% женской микробиоты, играет исключительную роль в поддержании в физиологической норме мочеполового тракта, предупреждая развитие патологических изменений. В нем содержится более 50 видов различных микроорганизмов.

Учитывая, что персистирующая инфекция является одним из ведущих факторов привычного невынашивания беременности [23,90], проведено исследование спектра, частоты встречаемости и количества аэробных, факультативно-анаэробных и облигатно анаэробных микроорганизмов влагалища у беременных и небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности.

В 3 группе беременных женщин без репродуктивных потерь (рис. 1) микробиом влагалища представлен в основном бактериями рода *Enterococcus* (60% обследованных пациенток), *Staphylococcus* (53%), *Streptococcus* и *Klebsiella* (47%), *Bacteroides*, *Bacillus* (40%), а также: *Clostridium spp.*, *Lactobacillus spp.* (27%), *Staphylococcus aureus*, *Veillonella spp.*, *Micrococcus spp.* и *Peptostreptococcus spp.* (в 20% случаев), *Proteus vulgaris*, *Candida albicans*, *Peptococcus spp.* (в 13,3% высевались), *Bifidobacterium spp.* and *Gardnerella spp.* (в 7 %). В количестве более 4 lg КОЕ/см² (от 4,7 до 6,2) выделялись клебсиеллы, пептококки, пептострептококки, клостридии, вейлонеллы, бактероиды, гарднереллы, дрожжевые грибы рода *Candida*. В количестве ниже 4 lg КОЕ/см² (от 2,4 до 3,87) высевались *Staphylococcus aureus*, *S.epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Proteus vulgaris*.

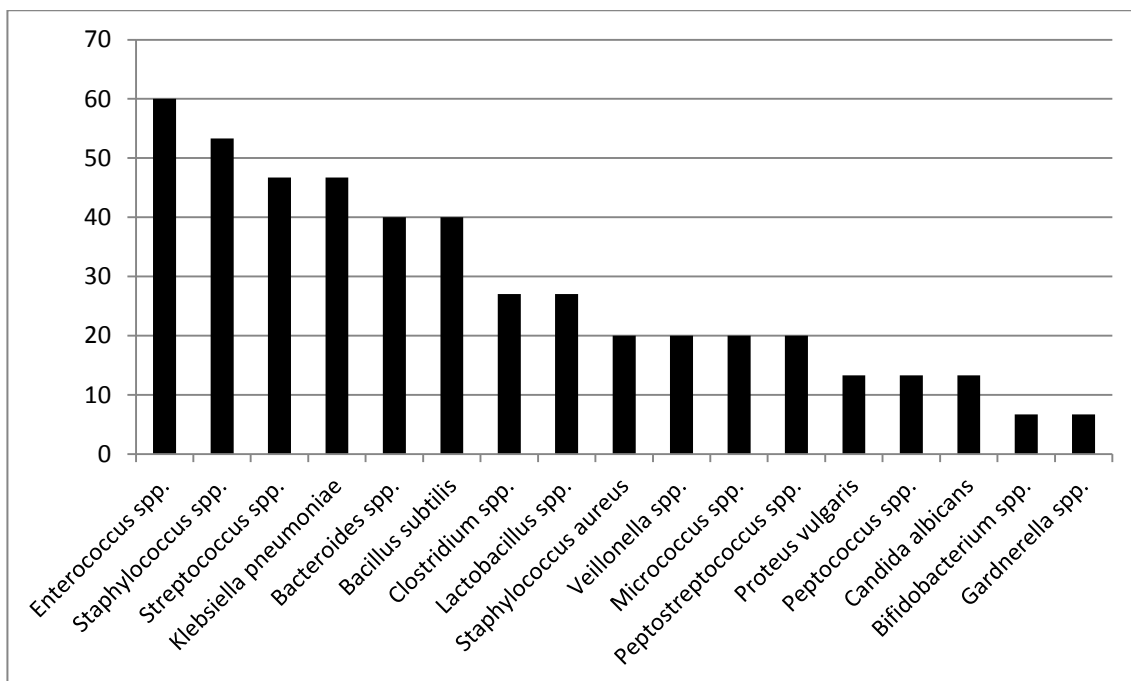


Рисунок 1. Частота встречаемости микроорганизмов влагалища у 3 группы беременных женщин без репродуктивных потерь

В 1-й группе беременных с привычным невынашиванием беременности (рис. 2) в основном выделялись *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus epidermidis* (62%), в менее чем 50% изолировали: *Klebsiella pneumoniae* (44%), *Candida albicans*, *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus spp.* (37%), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* и *Peptostreptococcus spp.* (в 25%), *E.coli*, *Bifidobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Actinomyces spp.* (в 12%) и *Gardnerella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Stomatococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Neisseria spp.* (6%).

В количестве более $4 \lg \text{ КОЕ/см}^2$ (от 4,0 до 5,17) выделялись стрептококки, нейссерии, пептококки, пептострептококки, бифидобактерии, клостридии, вейлонеллы, бактероиды, гарднереллы, актиномицеты. В количестве ниже $4 \lg \text{ КОЕ/см}^2$ (от 1,47 до 3,97) высевались энтерококки, микрококки, золотистый и эпидермальный стафилококки, стоматококки, лактобациллы, клебсиеллы, кишечная палочка, дрожжевые грибы рода *Candida*, бациллы.

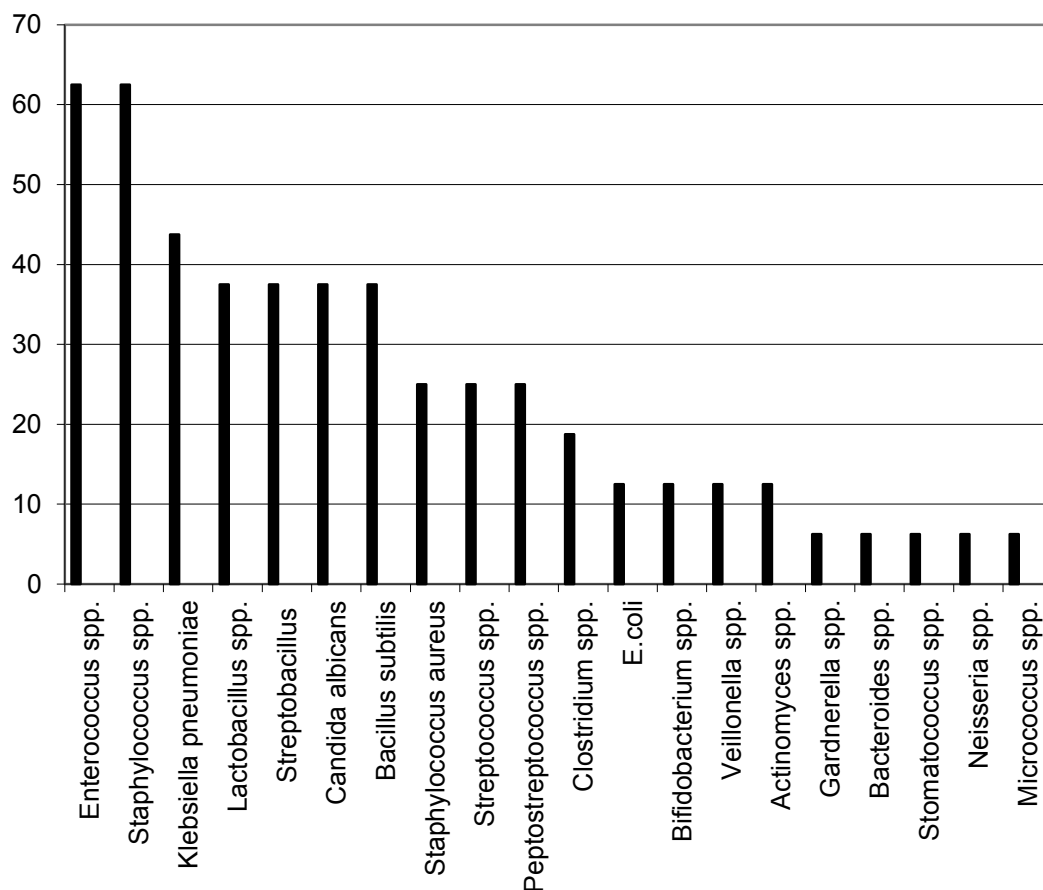


Рисунок 2. Частота встречаемости микроорганизмов у 1-й группы беременных женщин с привычным невынашиванием беременности

Во 2-й группе небеременных с привычным невынашиванием (рис. 3) *Enterococcus spp.* встречались у 60% женщин, *Bacillus subtilis* в 40%, *Staphylococcus epidermidis* и *Klebsiella pneumoniae* в 27%, *Peptostreptococcus spp.* в 20%, *Escherichia coli* и *Veillonella spp.* в 13%, а также *Staphylococcus aureus*, *Stomatococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Clostridium spp.*, *Gardnerella spp.*, *Bacteroides spp.*, и *Lactobacillus spp.* в 7%.

В количестве более $4 \lg \text{КОЕ/см}^2$ (от 4,02 до 6,95) выделялись золотистый стафилококк, протей, клебсиеллы, кишечная палочка, пептококки, пептострептококки, клостридии, вейлонеллы и гарднереллы. В количестве ниже $4 \lg \text{КОЕ/см}^2$ (от 2,63 до 3,83) высевались эпидермальный стафилококк, микрококки, энтерококки, стоматококки, бактероиды, кандиды, бациллы и лактобациллы.

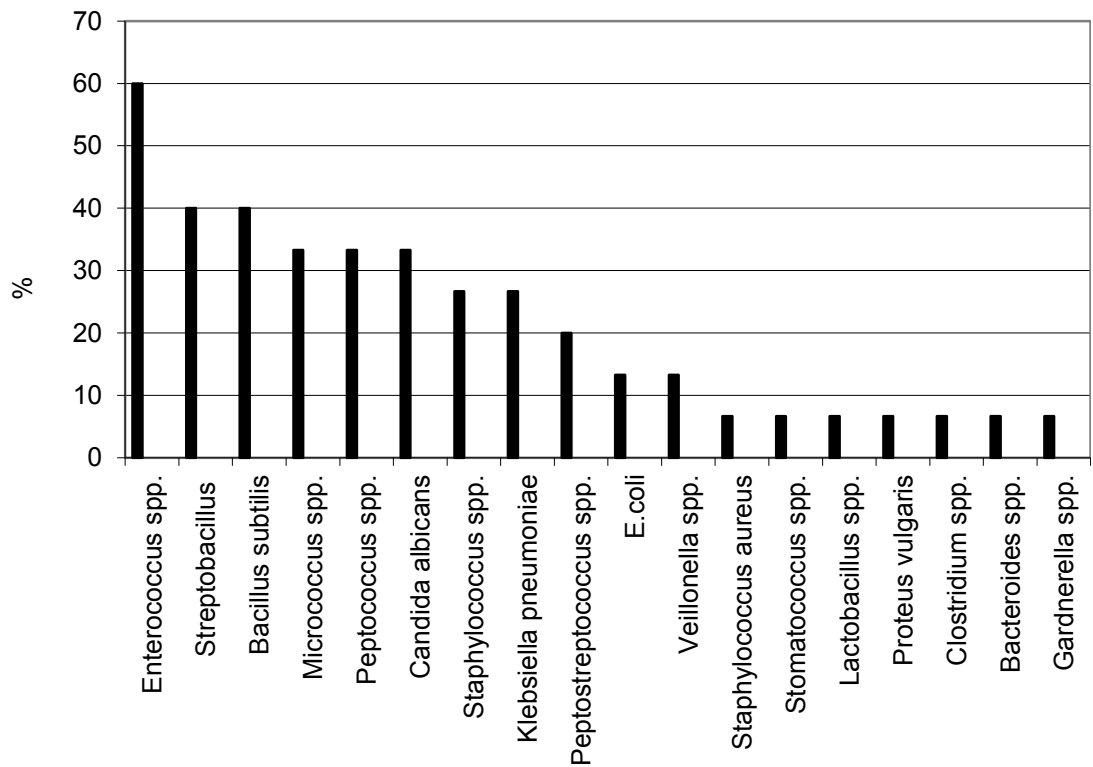


Рисунок 3. Частота встречаемости микроорганизмов у 2-й группы небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности

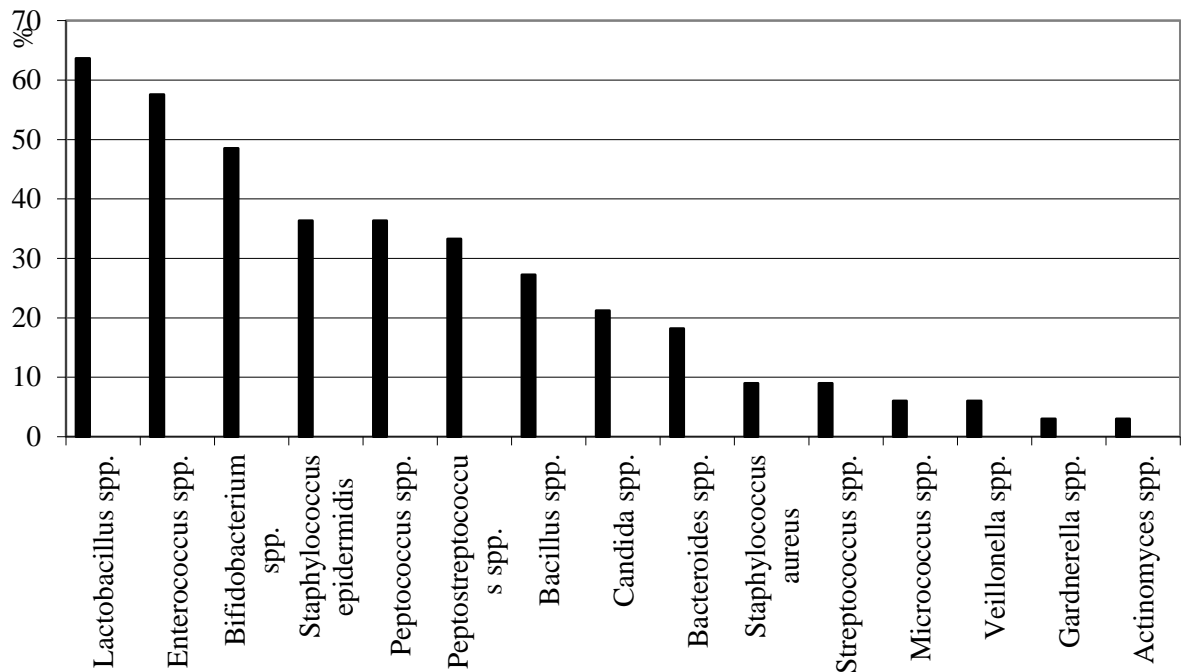


Рисунок 4. Частота встречаемости микроорганизмов у 4-ой группы небеременных женщин без репродуктивных потерь

В материале из влагалища небеременных женщин без репродуктивных потерь (рис.4) чаще выделялись *Lactobacillus spp.* (64% выявлений), *Enterococcus spp.* (58%), *Bifidobacterium spp.* (48%). Реже выделялись *Staphylococcus*

epidermidis, *Peptococcus spp.*, (34 %), *Peptostreptococcus spp.* и (33%), *Bacillus spp.* (27%), *Candida albicans* (21%), *Bacteroides spp.*, (18%) и менее 10% приходилось на *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Gardnerella spp.*, *Actinomyces spp.* Количество микроорганизмов варьировало от 2,2 lg КОЕ/см² у золотистого стафилококка до 6,77 lg КОЕ/см² у гарднерелл. Количество лактобацилл в среднем составляло 3,8 lg КОЕ/см², количество энтерококков, бифидобактерий, пептококков, пептострептококков, бактероидов, микрококков, вейлонелл - более 4 lg КОЕ/см².

Из исследуемого материала выделено 30 штаммов лактобацилл. С помощью API систем идентифицированы различные их виды: *L.rhamnosus*, *L.salivarius*, *L.acidophilus*, *L.fermentum*, *L.plantarum*, *L.buchneri*, *L.paracasei spp.paracasei*.

Таким образом, во влагалище женщин первых 3 групп доминирующая микрофлора - не лактобациллы, а энтерококки, которые встречаются в 60% случаев и более. Лактобациллы выявлялись у 6,7-37,5% пациенток данных групп и их количество составило у беременных с привычным невынашиванием (1 группа) – 3,81 lg КОЕ/см², а у здоровых беременных (3 группа) - 3,87 lg КОЕ/см². У небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности (2-я группа) лактобациллы почти не встречались. Только у 6,7 % они выявлялись в незначительном количестве 2,77 lg КОЕ/см². У беременных женщин с привычным невынашиванием (ПНБ - 1-я группа) лактобациллы выделялись уже в 37% случаев и их количество увеличивалось в среднем до 3,8 lg КОЕ/см².

Микробиота влагалища беременных и небеременных женщин с ПНБ выделялась в ассоциации от 2-х до 6-ти, представленных факультативными условно-патогенными бактериями: энтерококками, эпидермальными стафилококками, стрептококками, бациллами, клебсиеллами, кандидами и др.

Микробиота влагалища небеременных женщин без репродуктивных потерь представлена в основном лактобациллами (66,6% выявлений), энтерококками

(57,6%), бифидобактериями (48,5%). Реже выделялись эпидермальные стафилококки, пептококки, пептострептококки, бациллы, грибы рода *Candida*, бактероиды и менее 10% приходилось на другие микроорганизмы.

Таблица 14 Среднее количество и частота встречаемости микроорганизмов у обследуемого контингента

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	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>Peptostreptococ.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	-	-	-	-

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

При сравнительном анализе среднего количества микроорганизмов у обследуемых пациенток 1 и 3 групп выявлены значимые различия (значимость $p < 0,05$) 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 (значимость $p < 0,05$) 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* (таблица 14).

В результате проведенного бактериологического исследования установлены 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 уменьшения встречаемости лактобацилл, которые должны обеспечивать регуляторную функцию различных сторон жизнедеятельности организма женщин, условно-патогенные бактерии своими метаболитами могут играть отрицательную роль, не только поддерживая воспалительные процессы во влагалище, но и оказывать негативное воздействие на плод [5,11,23].

3.3 Характеристика газовых сигнальных молекул, выделяемых микробиотой влагалища.

В последние годы в литературе стали появляться сведения о так называемых газовых сигнальных молекулах, оказывающих влияние на функционирование нервной и иммунной систем человека [45,163]. Они выполняют сигнальные функции, вызывая физиологические и биохимические изменения, участвуя в регуляции физиологических и биохимических процессов. Образуются данные вещества как эндогенно, так и поступают извне. К сигнальным молекулам газообразных веществ относятся: окись азота, аммиак, монооксид углерода, сероводород. Их также называют газомодуляторами или газотрансмиттерами [179].

Микробиом влагалища заселен разнообразными микроорганизмами, как представителями нормальной нормобиоты, так и условно-патогенной, которые выделяют или потребляют широкий спектр газотрансмиттеров. Ниже представлены данные о количестве газовых веществ, связанных с жизнедеятельностью лактобацилл, стафилококков, грибов рода *Candida*, энтерококков, а также микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*.

В процессе своей жизнедеятельности лактобациллы вырабатывают разнообразные газовые сигнальные молекулы, но наиболее значимыми были результаты у здоровых беременных и небеременных женщин 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 23 штаммов лактобацилл (77%), в среднем составляя 431,37 ppm. У 7 штаммов (23%) обнаружены отрицательные результаты, т.е. они потребляют этот газ. Окись азота вырабатывают 27 штаммов лактобацилл в разных концентрациях, в основном относящимся к видам *Lactobacillus fermentum* и *L.plantarum*. У 9 штаммов (30%) концентрация NO колебалась от 100 до 23752 ppm, в среднем составляя 11803,09 ppm. У 18 штаммов бактерий (60%) концентрация окиси азота варьировала от 10 до 100 ppm (в среднем 45,3 ppm), и 3 штамма этот газ не выделяли. Продукция других газов (H_2 , CH_4 , H_2S) была очень низкой.

Что касается пациенток с привычным невынашиванием беременности, как в первой, так и во второй группах, то наиболее значимые результаты были получены также по трем газовым сигнальным молекулам – CO , NO и CO_2 . Однако, данные цифры оказались значительно ниже, чем в группах контроля: продукция NO составила Me - 322 ppm во второй группе (небеременные с привычным невынашиванием беременности), в то время как у небеременных женщин без репродуктивных потерь (4 группа) – Me - 3568 ppm (рис. 5).

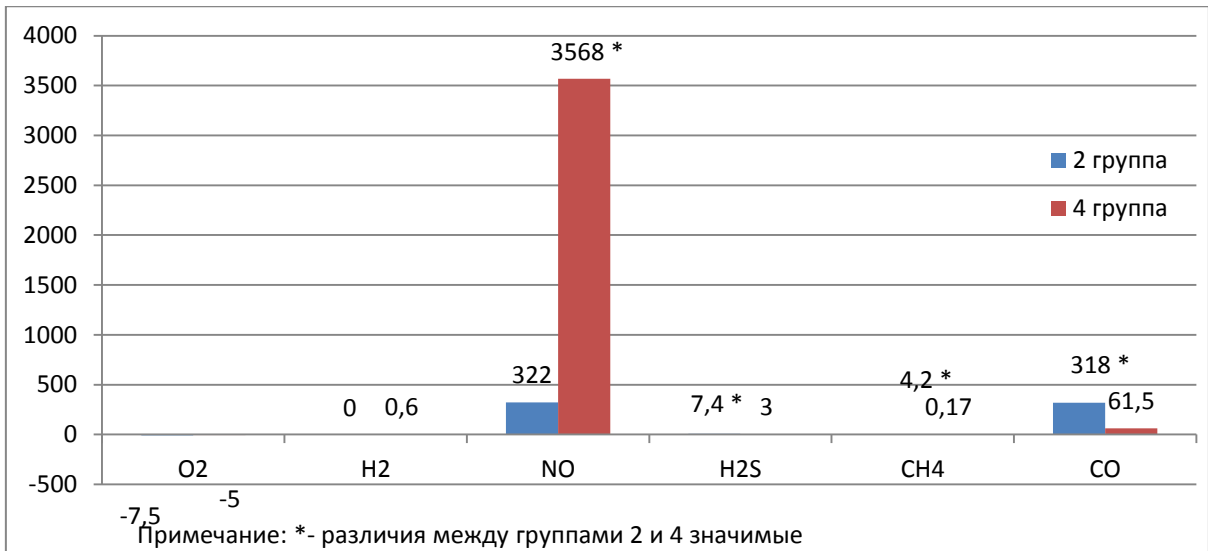


Рисунок 5. Продукция газовых сигнальных молекул лактобациллами у небеременных здоровых женщин и пациенток с привычным невынашиванием беременности

Данные различия являются статистически значимым при попарном сравнении групп ($p < 0,05$, Критерий Манна-Уитни 262). Также гораздо ниже продукция CO в 4 группе: Me – 61,5 ppm, что является значимым ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни - 289). Продукция же двух других газов H₂S и CH₄ в основной группе была выше (для H₂S Me = 7,4, критерий Манна-Уитни 13,5, $p < 0,01$, для CH₄ Me = 4,2, $p < 0,05$, критерий Манна-Уитни – 100) (рис. 5).

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), CO₂ (79585 и 66374 ppm), и потребление N₂ и O₂ (рисунок 6). Статистически значимые различия между исследуемыми группами наблюдались в продукции: NO (критерий Манна-Уитни=9, $p < 0,05$), H₂S (критерий Манна-Уитни = 9, $p < 0,05$), CO (критерий Манна-Уитни=8, $p < 0,05$) и CH₄ (критерий Манна-Уитни = 9, $p < 0,05$).

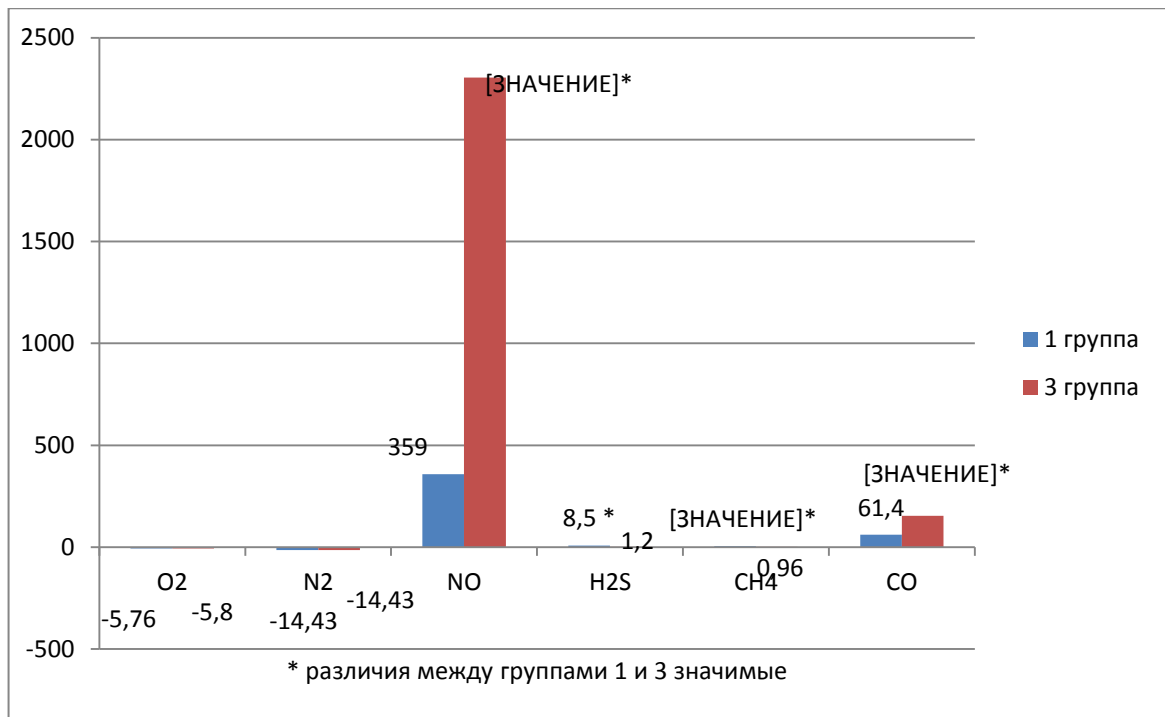


Рисунок 6. Продукция газовых сигнальных молекул лактобациллами у беременных женщин без репродуктивных потерь (3 группа) и пациенток с привычным невынашиванием беременности (1 группа)

При сравнении продукции газовых сигнальных молекул, продуцируемых стафилококками, статистически значимые различия между 2-ой и 4-ой группами пациенток (небеременные с привычным невынашиванием и без репродуктивных потерь) были выявлены по следующим газам: CO (критерий Манна-Уитни = 23, $p < 0,05$) и H₂S (критерий Манна-Уитни=13, $p < 0,05$). Наибольшей оказалась продукция CO₂ (Me=12872 и Me=12646 ppm.), однако при попарном сравнении выделения данного газа у женщин 2-ой и 4-ой групп различия оказались статистически незначимы ($p > 0,05$, рисунок 7). Все штаммы выделенных стафилококков активно потребляют кислород и NO, причем для последнего различия между группами также статистически значимы (критерий Манна-Уитни=0, $p < 0,0001$).

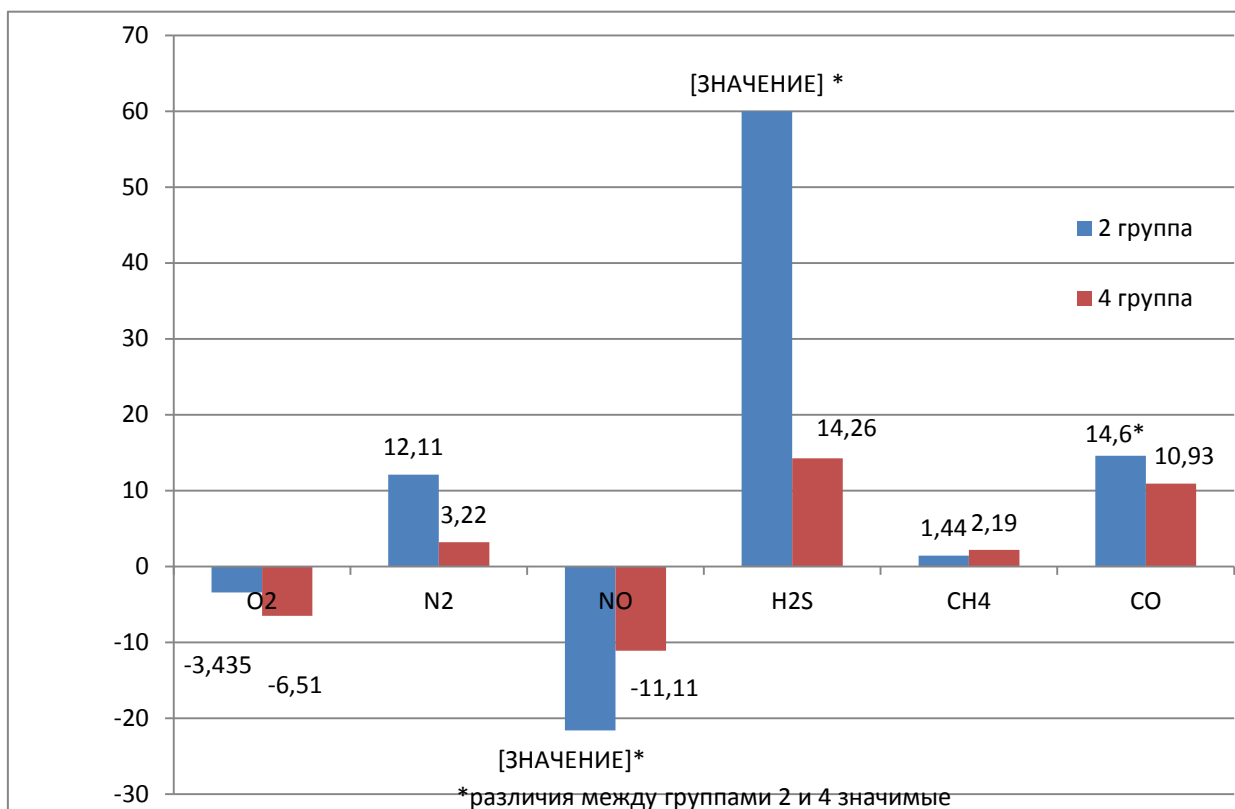


Рисунок 7. Продукция газовых сигнальных молекул стафилококками у пациенток 2 и 4 групп

Наиболее значимой у грибов рода *Candida* была продукция в исследуемых группах пациенток следующих простых газов: CH₄ (Me = 5881,87 ppm. и Me=5750,1 ppm.) и CO₂ (Me=1,8 и Me=792 ppm.), причем различия статистически значимы между пациентками 2-ой и 4-ой групп лишь по выделению первого газа (критерий Манна-Уитни = 10, p<0,05). Также значимы различия в потреблении NO и O₂ (критерий Манна-Уитни = 0, p<0,05) данными микроорганизмами и выделении H₂S (критерий Манна-Уитни = 14, p<0,05, рисунок 8).

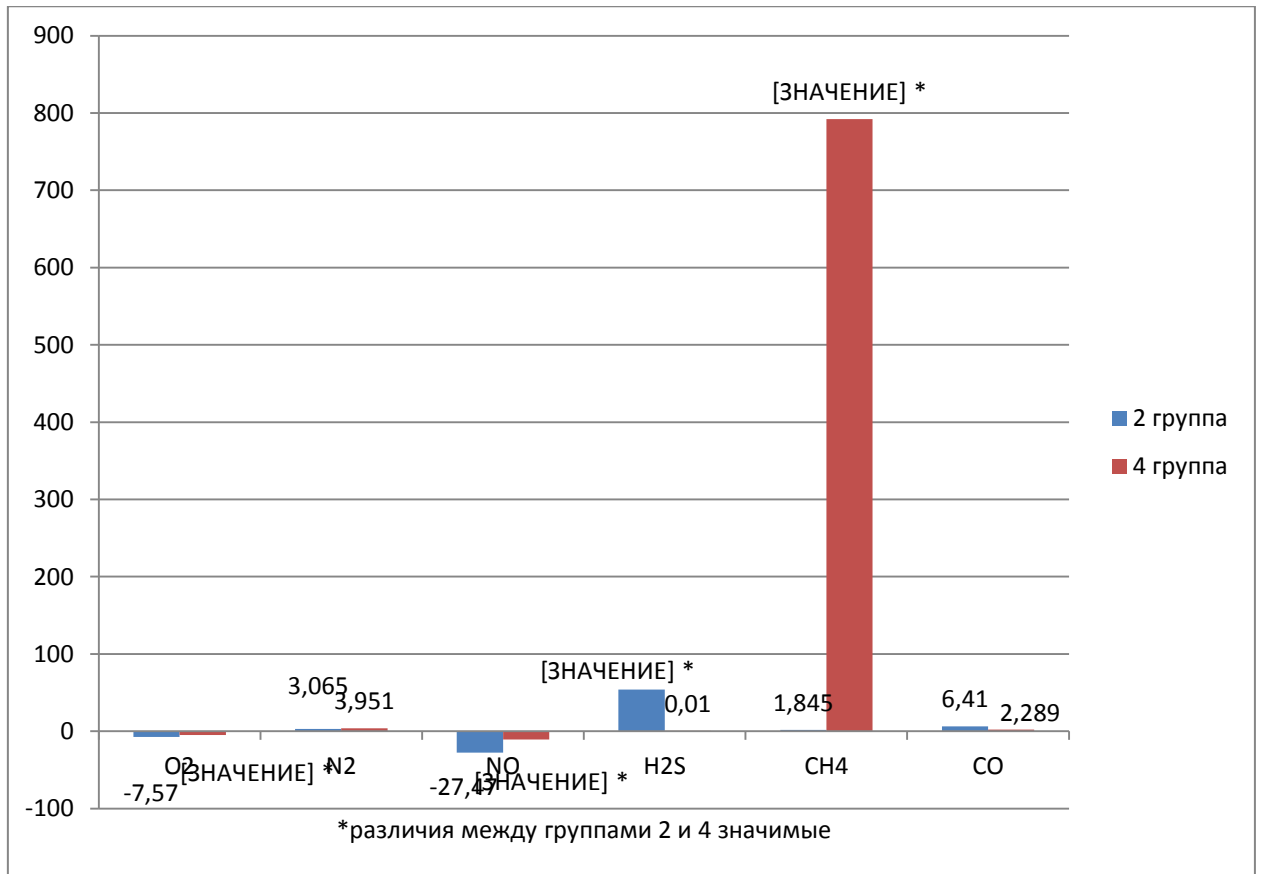


Рисунок 8. Продукция газовых сигнальных молекул грибами рода *Candida* у пациенток 2 и 4 групп

Также был проведен анализ продукции и потребления газов микроорганизмами рода *Enterobacteriaceae*. Наибольшим оказалось выделение газов: H₂ (Me=30755 и Me=20925 ppm.), CO₂ (Me=44651 и 42690 ppm.соответственно) и H₂S (Me= 155 и 139ppm.), однако статистически значимые различия между 2-ой и 4-ой группами выявлены только по продукции H₂S (критерий Манна-Уитни=21, p<0,05), CH₄ (критерий Манна-Уитни=15, p<0,05) и CO (критерий Манна-Уитни=14, p<0,05). Данные представлены на рисунке 9.



Рисунок 9. Продукция газовых сигнальных молекул микроорганизмами рода *Enterobacteriaceae* у пациенток 2 и 4 групп

Исследуя продукцию газовых сигнальных молекул микроорганизмами рода *Enterococcus* в группах пациенток были выявлены лишь значимые различия по газу N₂ ($p < 0,05$ рис.10), а также у женщин с привычным невынашиванием беременности в значительном количестве синтезируется газ – H₂ (125411 ppm.).

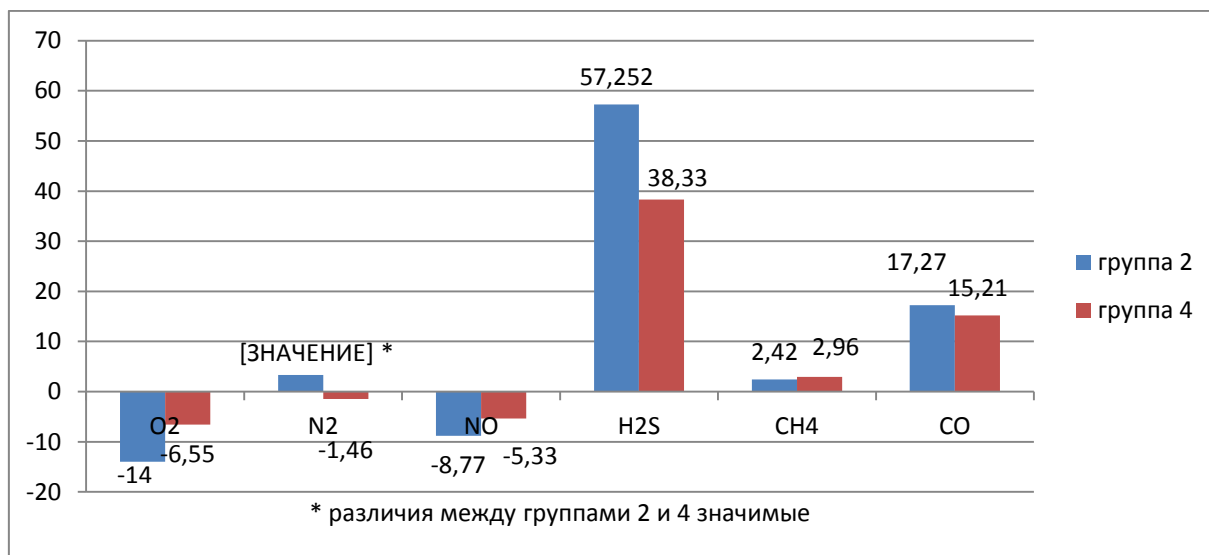


Рисунок 10. Продукция газовых сигнальных молекул микроорганизмами рода *Enterococcus* у пациенток 2 и 4 групп.

Аналогично было проведено исследование продукции газовых сигнальных молекул перечисленными выше микроорганизмами (рода *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Candida* и *Staphylococcus*) в других группах пациенток. При попарном сравне-

нии продукции простых газов у женщин 1 и 3 групп (беременные с привычным невынашиванием беременности и без репродуктивных потерь) выявлены следующие закономерности (рисунок 11):

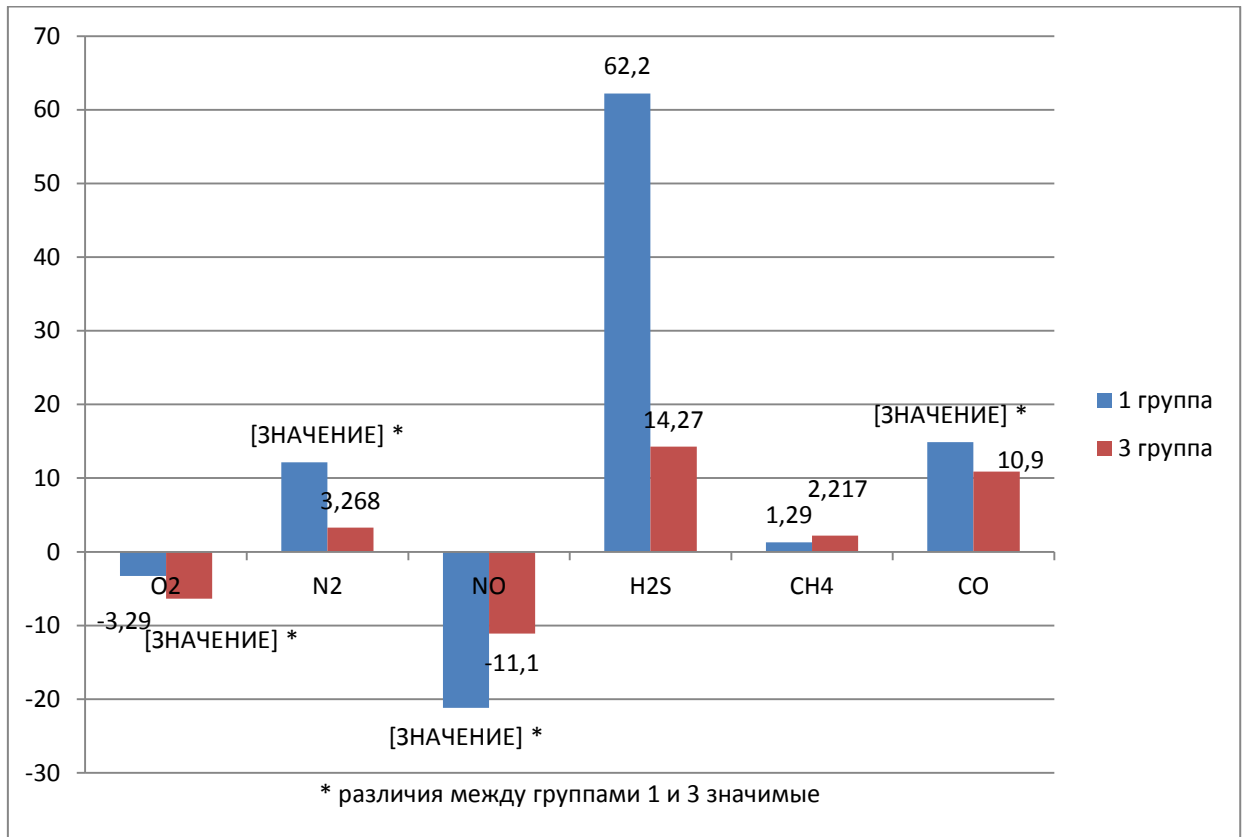


Рисунок 11. Продукция газовых сигнальных молекул стафилококками у пациенток 1 и 3 групп.

Наиболее активно стафилококки выделяют: CO₂ (12994 и 12709 ppm) и H₂ (20880 ppm - в первой группе). Статистически значимые различия наблюдались в продукции: N₂ (критерий Манна-Уитни=0, p<0,05), CO (критерий Манна-Уитни=22, p<0,05), потреблении NO (критерий Манна-Уитни=16, p<0,05) и O₂(критерий Манна-Уитни=25, p<0,05).

Грибы рода *Candida* также активно выделяют CH₄ (791 ppm– в 3 группе) и CO₂ (5415 и 5788 ppm). Статистически значимые различия отмечены по следующим газовым молекулам: H₂S, CO (критерий Манна-Уитни=11, p<0,05), CH₄(критерий Манна-Уитни=10, p<0,05), NO (критерий Манна-Уитни=0, p<0,05), O₂(критерий Манна-Уитни=11, p<0,05). Данные представлены на рисунке 12.

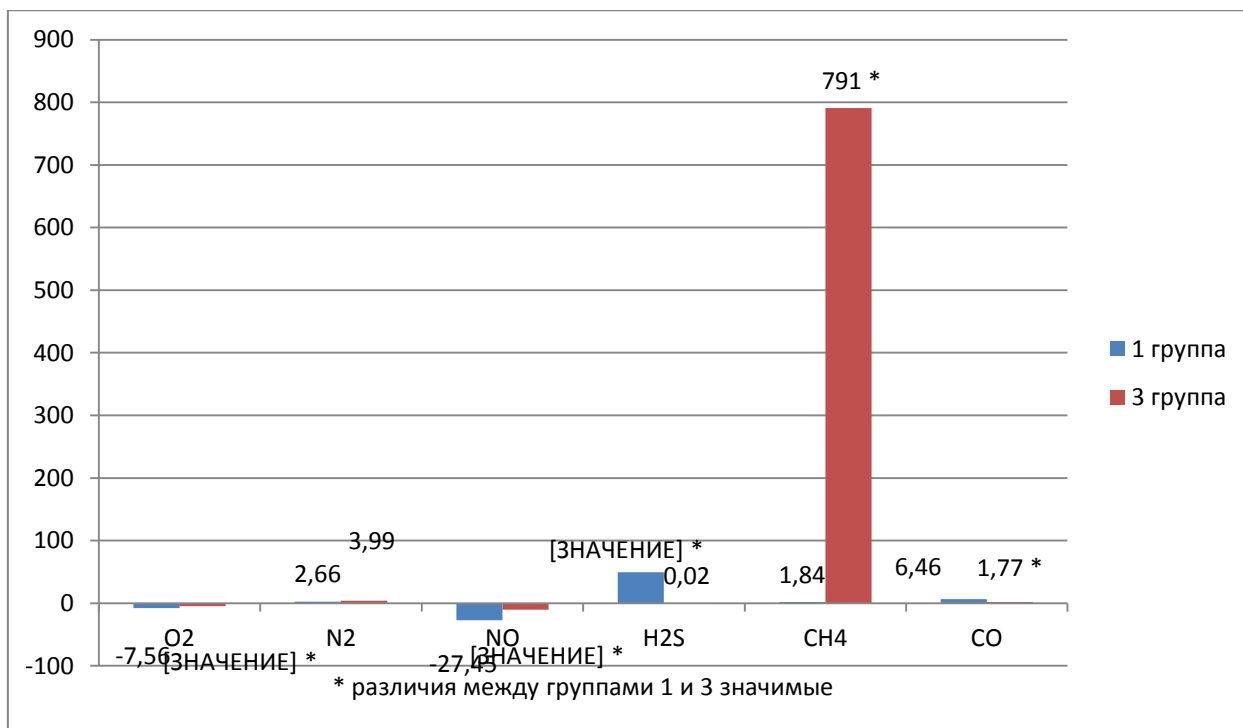


Рисунок 12. Продукция газовых сигнальных молекул грибами рода *Candida* у пациенток 1 и 3 групп.

Были выявлены значимые различия в исследуемых группах беременных пациенток в продукции следующих газовых молекул микроорганизмами рода *Enterobacteriaceae*: H₂S (критерий Манна-Уитни=6, $p < 0,05$), CH₄ (критерий Манна-Уитни=2, $p < 0,05$), CO (критерий Манна-Уитни=4, $p < 0,05$) и потреблении NO (критерий Манна-Уитни=3, $p < 0,05$, рисунок 13).

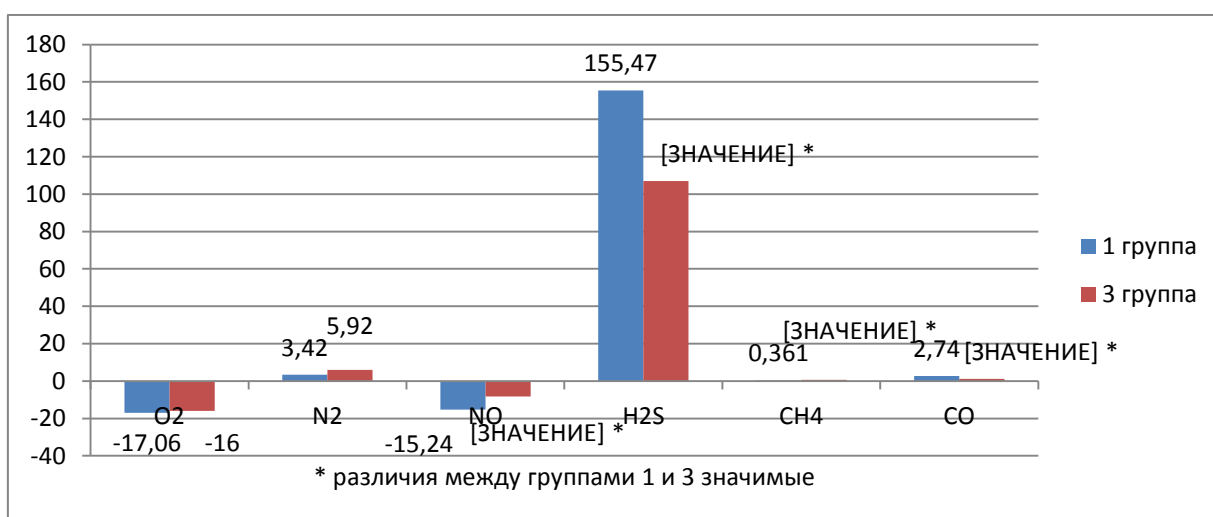


Рисунок 13. Продукция газовых сигнальных молекул микроорганизмами рода *Enterobacteriaceae* у пациенток 1 и 3 групп.

При сравнении продукции газовых сигнальных молекул энтерококками у беременных пациенток с диагнозом привычное невынашивание и беременных женщин без репродуктивных потерь значимые различия выявлены лишь в потреблении N_2 (критерий Манна-Уитни=0, $p<0,05$) и NO (критерий Манна-Уитни=25, $p<0,05$). Наиболее значимой оказалась продукция CO_2 (34719 и 15128 ppm) и H_2 (126408 ppm - в первой группе). Результаты представлены на рисунке 14.

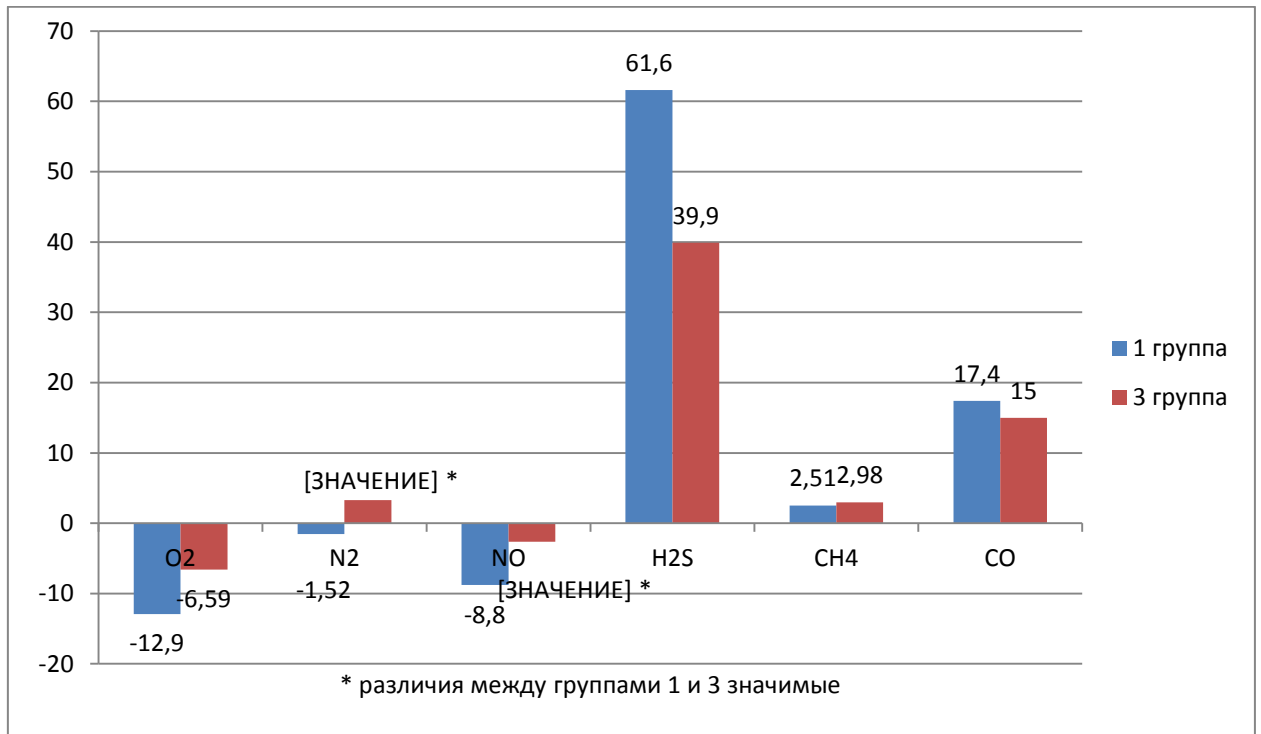


Рисунок 14. Продукция газовых сигнальных молекул микроорганизмами рода *Enterococcus* у пациенток 1 и 3 групп.

В результате проведенных исследований было установлено, что микроорганизмы рода *Candida*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* и семейства *Enterobacteriaceae* в исследуемых группах женщин с невынашиванием беременности в большем количестве ($p<0,05$) потребляют оксид азота, участвующий в формировании воспалительного процесса [45]. Исключение составляют бактерии рода *Lactobacillus*, выделенные как от беременных, так и у небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности, которые вырабатывают NO в сотни раз больше по сравнению с другими микроорганизмами, но в 10 раз меньше по сравнению с контрольными группами (рис.15).

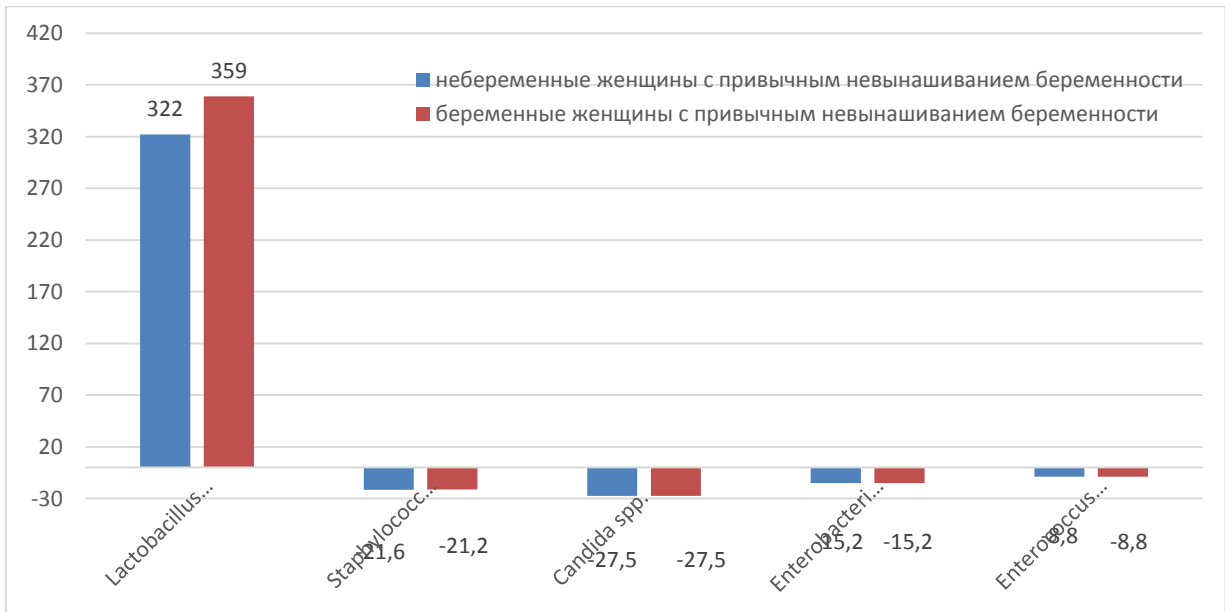


Рисунок 15. Продукция NO микроорганизмами, выделенными из влагалища небеременных и беременных женщин с привычным невынашиванием беременности

Все микроорганизмы, выделенные от пациенток с привычным невынашиванием беременности вырабатывают концентрацию монооксида углерода, немного превышающую таковую по сравнению с женщинами групп контроля (без репродуктивных потерь), что указывает на то, что СО не может в полном объеме выполнять свои защитные функции. Что касается СО, продуцируемого лактобациллами от женщин с привычным невынашиванием беременности, то его концентрация в 10 раз превышает таковую у других микроорганизмов, и в 2 раза больше концентрации СО от женщин без репродуктивных потерь в 3 и 4 группах (рис.16).

Также все микроорганизмы, выделенные от пациенток с привычным невынашиванием беременности вырабатывают более высокую концентрацию H_2S (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. Самую высокую концентрацию продуцировали микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae по сравнению с другими (рис.17).

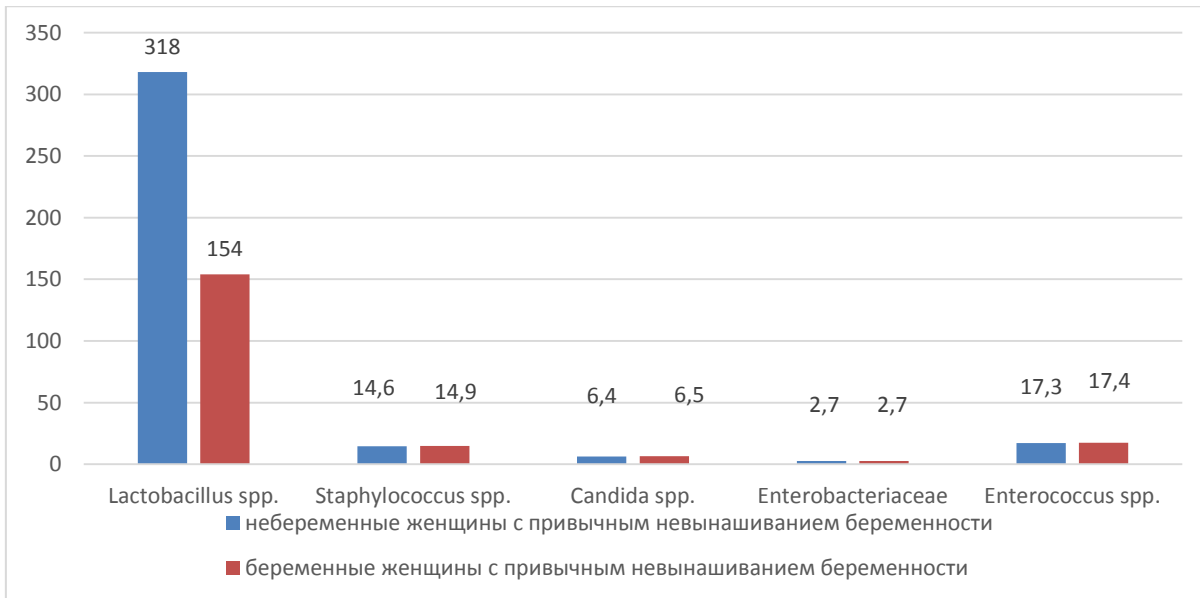


Рисунок 16. Продукция CO микроорганизмами, выделенными из влагалища небеременных и беременных женщин с привычным невынашиванием беременности

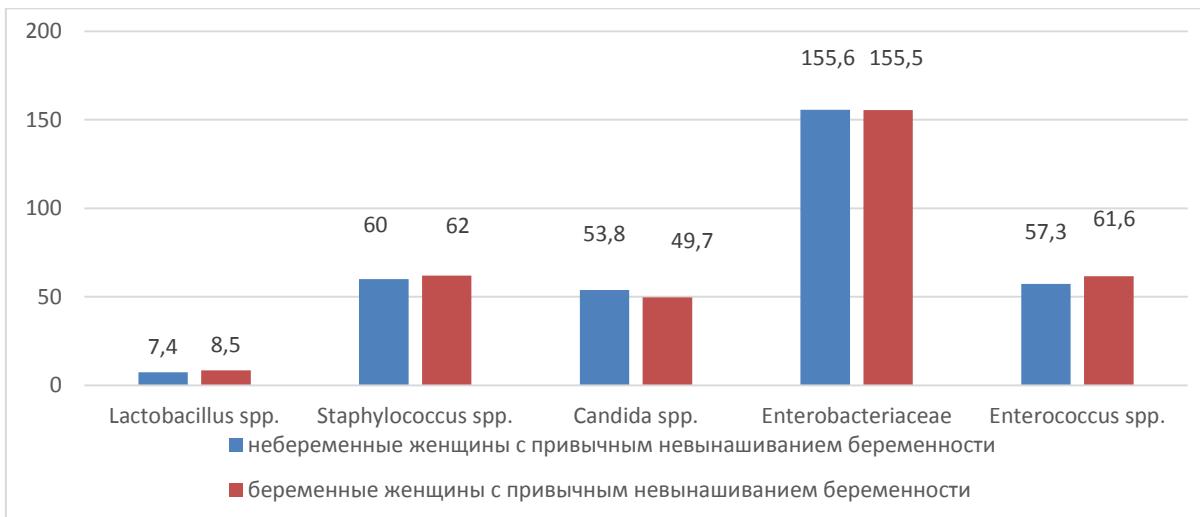


Рисунок 17. Продукция H₂S микроорганизмами, выделенными из влагалища небеременных и беременных женщин с привычным невынашиванием беременности

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, поддерживающих воспалительный процесс (NO, H₂S и CO).

3.4 Психологический статус женщин с привычным невынашиванием беременности.

В психологии и медицине на данный момент активно изучаются психологические особенности женщин, имеющих различные нарушения физиологического течения беременности, влияние эмоциональных факторов на развитие осложнений гестации [18,94]. С целью исследования психологического состояния женщин с привычным прерыванием беременности, были использованы: диагностика уровня рефлексивности А.В. Карпова, опросник Т.В. Корниловой «Личностные факторы принятия решений» (ЛФР-25), методики оценки уровня субъективного контроля (интернальности), личностной и ситуативной тревожности Спилбергера, а также оценка уровня депрессии с помощью опросника Бека, качества жизни с помощью опросника SF-36.

Высокий уровень рефлексивности был выявлен у 17% небеременных пациенток с привычным невынашиванием беременности (2-я группа) и у 13% здоровых беременных женщин (3-я группа) и здоровых небеременных женщин (4-я группа). В 1-ой группе (беременных с привычным невынашиванием беременности) 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 с использованием критерия χ^2 у беременных без репродуктивных потерь (3 группа) и пациенток с привычным невынашиванием в анамнезе (1 группа), а также небеременных пациенток 2-ой и 4-ой групп статистически значимых различий выявлено не было ($\chi^2=0,1$ и $p=1$, $\chi^2=0,16$ $p=0,63$ соответственно) (таблица 15).

Таблица 15 - Оценка уровня рефлексивности у обследуемого контингента

Рефлексивность	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Высокий уровень	0	5(17%)	4(13%)	4(13%)
Низкий уровень	10(33%)	5(17%)	10(33%)	3(10%)

Было выявлено, что в полной мере способность к рефлексии (способность к самовосприятию содержания собственной психики и психики других людей) никому из респонденток не присуща. Средний уровень, выявленный у большинства женщин, вполне обеспечивает нормальную социально-психологическую адаптацию личности.

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), 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 существенны ($\chi^2=1,7$, $p=0,2$), а также 33 % - 2-ой группы и 10 % 4-ой группы ($\chi^2=4,8$, $p=0,029$) (таблица 16).

Таблица 16 - Опросник: «Личностные факторы принятия решений»

Занижены показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Рациональность	10(33%) $p_1=0,005$	9(30%) $p_2=0,01$	1(3%)	1(3%)
Риск	10(33%)	10(33%) $p_2=0,029$	15(50%)	3(10%)

Примечание: p_1 - значимость различий между группами 1 и 3, p_2 –значимость различий между группами 2 и 4

При исследовании уровня личностной и ситуативной тревожности высокие показатели чаще встречались во второй группе респонденток (60 % небеременных с привычным невынашиванием), реже у представительниц 1-й группы (у 33 % беременных с привычным невынашиванием), а в группах контроля (беременных и небеременных женщин без репродуктивных потерь) -

лишь у 13 %. При попарном сравнении данных показателей у женщин 2-ой и 4-ой групп ($\chi^2=14$, $p=0,0004$ – для ситуативной тревожности, $\chi^2=11,92$, $p=0,001$) выявленные различия являются статистически значимыми, чего не наблюдается при их сравнении у пациенток 1-ой и 3-ей групп.

Что касается оценки общей интернальности, т.е. субъективного контроля над любыми значимыми ситуациями, 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 - около 10 и 17 %.

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) (таблица 17).

Таблица 17 - Оценка уровня повышенной тревожности, депрессии у обследуемых пациенток

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Ситуативная тревожность	10(33%)	18(60%) $p_2=0,0004$	5(17%)	4(13%)
Личностная тревожность	13(43%)	18(60%) $p_2=0,001$	4(13%)	5(17%)
Выраженная депрессия	14(46%) $p_1=0,005$	18(60%) $p_2<0,0001$	4(13%)	4(13%)

Примечание: p_1 - значимость различий между группами 1 и 3, p_2 –значимость различий между группами 2 и 4

Таким образом, в группах беременных без репродуктивных потерь (3 группа) и беременных с привычным невынашиванием (1 группа) был выяв-

лен большой процент женщин с низким уровнем рефлексивности, завышены показатели рациональности и занижены – готовности к риску, что может быть обусловлено их физиологическим состоянием. Во второй группе пациенток с привычным невынашиванием беременности был выявлен наибольший процент женщин с высоким уровнем рефлексивности. При анализе уровня ситуативной и личностной тревожности, высокие ее показатели гораздо чаще встречались в группах пациенток с привычным невынашиванием беременности, что указывает на склонность данных больных воспринимать большой круг ситуаций, как угрожающие, для них характерен постоянный фон повышенной напряженности и беспокойства. Такие же результаты получены при оценке уровня депрессии среди обследуемого контингента. Также в группе небеременных с привычным невынашиванием беременности чаще встречались низкие значения показателя общей интернальности, что говорит о низком субъективном контроле данных пациенток над любыми значимыми ситуациями, они надеются на то, что выздоровление придет в результате действия врачей. По-видимому, это связано с отягощенным анамнезом, пережитыми психотравмирующими и стрессовыми ситуациями.

При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 получены следующие результаты.

Согласно описательным статистикам (ОС) (табл.18) показателями, снижающими качество жизни у пациентов 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).

Таблица 18 - ОС показателей КЖ у пациенток 1 группы

Группа 1	Min.	Max.	Среднее значение	Стандартная отклонения
PF	25,00	60,00	42,0000	12,70352
RP	,00	100,00	22,5000	33,05560
P	,00	100,00	63,0000	20,34191
GH	50,00	60,00	55,0000	3,93919
VT	45,00	65,00	52,0000	6,10257
SF	37,50	62,50	45,0000	8,43331
RE	,00	66,70	10,0000	21,71392
MN	44,00	60,00	53,6000	4,14895

Показателем, снижающим качество жизни у пациенток второй группы, является влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование (RE 9,9), (табл.19)

Таблица 19 - ОС показателей КЖ у пациенток 2 группы

Группа 2	Min.	Max.	Среднее значение	Стандартная отклонения
PF	40,00	65,00	55,0000	6,82288
RP	,00	100,00	73,3300	27,54432
P	,00	100,00	97,4500	17,64594
GH	30,00	70,00	58,0000	11,86127
VT	30,00	70,00	54,5000	12,34211
SF	12,50	75,00	65,0000	18,15878
RE	,00	33,30	9,9900	15,52085
MN	44,00	60,00	50,4000	4,53036

Показателем (табл.20), снижающим качество жизни у пациенток третьей группы, является социальное функционирование (SF 33,7).

Таблица 20 - ОС показателей КЖ у пациенток 3 группы

Группа 4	Min.	Max.	Среднее значение	Стандартная отклонения
PF	50,00	100,00	90,5000	16,31321
RP	,00	100,00	87,5000	30,61862
P	,00	100,00	93,0000	23,1570
GH	45,00	70,00	52,5000	6,91700
VT	45,00	65,00	52,0000	6,10257
SF	,00	50,00	33,7500	18,02477
RE	66,70	100,00	93,3400	13,54771
MN	56,00	68,00	58,8000	4,08867

Согласно описательным статистикам показателей (табл.21), снижающих качество жизни у пациентов четвертой группы, нет

Таблица 21 - ОС показателей КЖ у пациенток 4 группы

Группа 5	Min.	Max.	Среднее значение	Стандартная отклонения
PF	15,00	100,00	85,0000	25,93094
RP	,00	100,00	70,0000	31,75879
P	45,00	100,00	93,0000	9,15386
GH	40,00	100,00	84,5000	7,35199
VT	35,00	100,00	91,0000	8,20008
SF	25,00	100,00	96,2500	12,77710
RE	33,30	100,00	63,2700	23,73871
MN	32,00	68,00	55,2000	10,26007

Таким образом, при оценке качества жизни обследуемого контингента были выявлены следующие закономерности. Пациентки в первой группе (беременные с привычным невынашиванием) отмечают наличие ограничений в выполнении работы и осуществлении будничной деятельности из-за физического состояния. Эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая увеличение затрат времени, уменьшение объема и качества выполненной работы и т.п.). Также интенсивность боли мешает заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Пациентки второй группы (небеременные с привычным невынашиванием) утверждают, что фактором, снижающим их качество жизни, является эмоциональное состояние, которое мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности. В третьей группе (беременные без репродуктивных потерь) качество жизни пациенток значительно снижено из-за физического или эмоционального состояния, которые ограничивают социальную активность (общение). В четвертой группе показатели качества жизни находятся в диапазоне высоких, 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 качества 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 ($p = ,002$).

3.5 Результаты биохимических и иммунологических исследований

В последние годы стали проводиться исследования, показывающие изменение уровня содержания в сыворотке крови маркеров повреждения мозговой и нервной ткани (цилиарного нейротрофического фактора - CNTF, нейротрофического фактора головного мозга - BDNF, белка S-100) у пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, повышенной тревожностью [50,86,116]. В настоящей работе было проведено совместное исследование маркеров повреждения мозговой ткани, провоспалительных цитокинов, маркеров апоптоза у пациенток, страдающих привычным невынашиванием беременности.

Анализ биохимических показателей в плазме крови позволил установить, что содержание BDNF 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 значительно ниже, чем у пациенток 4-ой группы, такая же закономерность отмечена и при сравнении беременных пациенток с отягощенным по невынашиванию анамнезом (1 группа) с здоровых 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 не выявило статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Установлено, что количество специфического белка астроцитарной глиии S-100 у пациенток 1-ой, 2-ой групп выше, чем его уровень у пациенток 3 и 4 групп (критерий Манна-Уитни – 39,5, $p < 0,0001$, критерий Манна-Уитни – 41, $p < 0,0001$ при попарном сравнении групп). Данные приведены в таблице 22.

Таблица 22 - Содержание маркеров повреждения мозговой и нервной ткани – в сыворотке крови у обследуемого контингента - Me (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 группами, p2 –значимость различий между группами 2 и 4

С целью оценки взаимосвязи между изменениями содержания маркеров повреждения мозговой и нервной ткани и психологическими нарушениями у обследуемого контингента был использован метод корреляционного анализа Спирмена. Было установлено, что существует прямая умеренная связь между нейротрофическим фактором головного мозга (BDNF) и показателем качества жизни RP (показатель, характеризующий влияние физического состояния на ролевое функционирование): коэффициенты $r=0,364$ и $r=0,362$ в первой и второй группах соответственно (беременные и небеременные пациентки с привычным невынашиванием); а также между пониженным содержанием BDNF и повышенным уровнем тревожности в основных группах: $r=0,523$ (1 группа) и $r=0,568$ (2 группа), BDNF и интенсивностью боли в первой группе: $r=0,458$. Обратная умеренная связь отмечена между изменением содержания BDNF и показателем RE (отражает влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование): $r= - 0,459$ и $r= - 0,463$ в первой и второй группах пациенток с привычным невынашиванием. Также обнаружена прямая умеренная связь между изменением содержания белка S-100 и показателем RP качества жизни в первой группе: $r=0,364$. Между другими показателями взаимосвязи обнаружено не было.

Обобщая полученные данные и принимая во внимание результаты психодиагностического обследования у обследуемого контингента, можно сделать вывод, что изменения исследуемых маркеров повреждения мозговой

и нервной ткани, характерное для пациенток с привычным невынашиванием беременности, как у беременных, так и на этапе прегравидарной подготовки, сочетаются с повышенным уровнем тревожности и депрессии, чего не наблюдается в других группах.

Учитывая, что маркеры повреждения мозговой и нервной ткани связаны с изменениями апоптоза и другими звеньями иммунной системы [183,186], было проведено исследование в сыворотке крови у пациенток уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкинов) и маркеров апоптоза. Полученные данные показывают, что содержание интерлейкинов: IL 2 и IL 8 в исследуемых группах статистически не отличалось ($p > 0,05$). Однако, количество IL 4 значительно выше у пациенток с привычным невынашиванием беременности, как на этапе прегравидарной подготовки, так и в первом триместре беременности (критерий Манна-Уитни – 61 и 87 соответственно, $p < 0,0001$ при сравнении 1 и 3, 2 и 4 групп). Та же закономерность наблюдалась при исследовании IL 6 (критерий Манна-Уитни – 62 и 56 соответственно, $p < 0,0001$) и IL 1-beta (критерий Манна-Уитни 12,3 и 9,6, $p < 0,01$). Результаты исследования представлены в таблице 23.

Данные исследований различных авторов свидетельствуют о том [152,154], что повышение IL 6, являющегося фактором дифференцировки В-лимфоцитов, индуцирует синтез белков острой фазы и изменение его концентрации возможно при воспалительном процессе. Вместе с тем, увеличение концентрации IL 4 у пациенток 1, 2 групп, являющегося антогонистом IL 6, указывает на подавление иммунного ответа при развитии патологии.

При исследовании содержания маркеров апоптоза - TRAIL, Каспаза-1 в сыворотке крови, также выявлено статистически значимое увеличение содержания первого показателя у пациенток с привычным невынашиванием по сравнению со здоровыми женщинами (критерий Манна-Уитни – 60 и 27 соответственно, $p < 0,0001$ при сравнении 1 и 3, 2 и 4 групп пациенток). Результаты показаны в таблице 24.

Таблица 23 - Содержание цитокинов в сыворотке крови в основных и контрольных группах – Me (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

Таблица 24 - Содержание маркеров апоптоза в сыворотке крови в основной и контрольной группах – 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

Таким образом, полученные данные указывают на то, что у женщин с привычным невынашиванием беременности наблюдаются изменения как нейропротекции, так и иммунного ответа. У данных пациенток изменяются показатели маркеров повреждения мозговой и нервной ткани (нейротрофического фактора головного мозга - BDNF, специфического белка S-100), а также уровень IL 4, IL 6 и IL 1-beta, маркера апоптоза TRAIL. Указанные изменения свидетельствуют о особенностях функциональной активности нервной системы, иммунного ответа при развитии патологии.

При сравнительном анализе содержания уровня цитокинов и маркеров апоптоза между пациентками 1 и 3 групп, у которых беременность заверши-

лась преждевременными и своевременными родами, выявлены статистически значимые различия в содержании IL 6 ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни – 5), IL 1 ($p < 0,05$, 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 впервые создана формула для расчета риска преждевременных родов. В данной формуле учитываются уровни содержания провоспалительных цитокинов (IL 1, IL 6) и маркера апоптоза (TRAIL) в сыворотке крови в 1 триместре беременности у женщин с отягощенным анамнезом, что, учитывая высокую частоту встречаемости хронических воспалительных заболеваний у пациенток с привычным невынашиванием беременности и угрозой преждевременных родов, является чрезвычайно важным.

С помощью метода бинарной логистической регрессии рассчитываются коэффициенты бета (В) для предикторов преждевременных родов, включаемые в модель индивидуальной оценки риска преждевременных родов:

Коэффициент В1 для первого предиктора (П1), для IL 1, составил 1,207 и был значимым ($p = 0,036$).

Коэффициент В2 для второго предиктора (П2), для IL 6, составил 0,723 и был значимым ($p = 0,020$).

Коэффициент В3 для третьего предиктора (П3), для TRAIL, составил - 1,823 и был значимым ($p = 0,031$).

Константа для уравнения бинарной логистической регрессии (коэффициент В0) составила 5,361 ($p = 0,303$).

Итоговое уравнение модели для расчета индивидуального риска преждевременных родов выглядит следующим образом:

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

где p (преждевременных родов) – это значение риска наступления преждевременных родов; e – основание натуральных логарифмов (число Эй-

лера = 2,718); значение z рассчитывается по формуле: $z = B1 \times П1 + B2 \times П2 + B3 \times П3 + \text{Константа } B0$, где $B1$, $B2$ и $B3$ – значения коэффициентов B для $П1$, $П2$ и $П3$, $B0$ – константа уравнения, а $П1$, $П2$ и $П3$ – фактические значения уровней $П1$, $П2$ и $П3$ в сыворотке крови у конкретной пациентки.

Введение фактических данных конкретной пациентки в уравнение $z = 1,207 \times П1 + 0,723 \times П2 - 1,823 \times П3 + 5,361$ и последующее вычисление p (преждевременных родов) позволяет оценить степень индивидуального риска преждевременных родов. Выходной диагностически значимой информацией является значение p (преждевременных родов) и при его уровне большем чем 0,470 определяется риск преждевременных родов как высокий, а значение p (преждевременных родов) менее 0,470 указывает на низкий риск преждевременных родов.

Оценено качество прогностической модели преждевременных родов, данные представлены на рисунке 18. Площадь под кривой AUC (Area under the curve) составила 0,750 95 % доверительный интервал (ДИ) (0,588-0,873), что соответствует хорошему качеству модели.

Чувствительность модели - 80,8 % 95 % доверительный интервал (ДИ) (48,2-90,4 %) и специфичность - 69,8 % 95 % ДИ (34,2-73,9 %). Отношение правдоподобия положительного - 1,99 95 % ДИ (1,18-3,12) и отрицательного результата - 0,27 95 % ДИ (0,10-0,83)

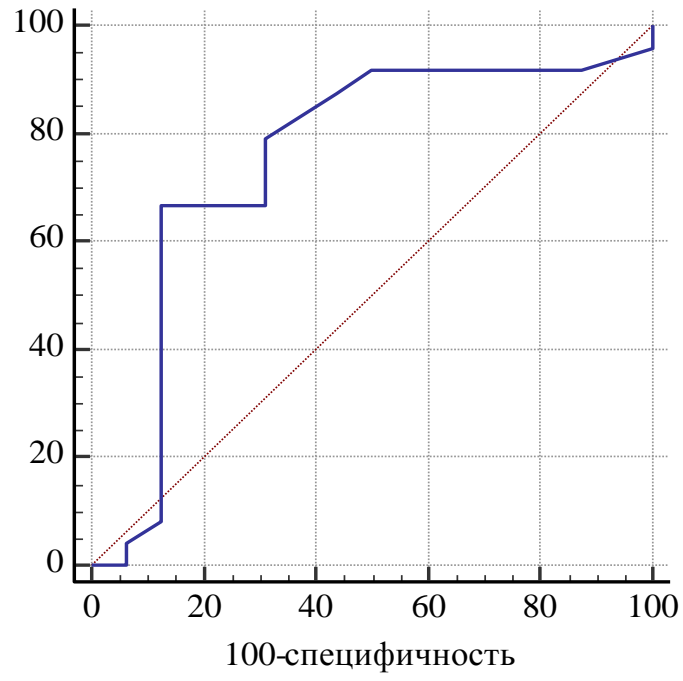


Рис.18. Качество прогностической модели преждевременных родов

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Частота привычного невынашивания беременности составляет от 2 до 5 % в общей популяции [28,32]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты встречаемости данной патологии [36]. Проводятся многочисленные исследования, посвященные эндокринным, инфекционным, иммунологическим, генетическим, отцовским причинам привычного невынашивания [28,32,33,36,138].

Поставив задачу разработать методику прогнозирования преждевременных родов у женщин с привычным невынашиванием беременности, были установлены следующие закономерности. Средний возраст обследуемых женщин составил 29,4 года. Значимых различий при оценке данного показателя между исследуемыми группами найдено не было. 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. Полученные результаты еще раз подчеркивают весьма значимую роль эндокринной патологии в генезе привычного невынашивания. 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 придатков, 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 статистически значимы ($p<0,001$, $\chi^2=14,7$ 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. Однако, значимых различий между обследуемыми выявлено не было. Течение беременности у пациенток с привычным невынашиванием по сравнению с беременными женщинами без репродуктивных потерь чаще сопровождается угрозой прерывания (67%), инфекцией мочевыводящих путей (40%) и плацентарной недостаточностью (47%). При попарном сравнении 1 и 3 групп пациенток различия в частоте встречаемости указанных осложнений статистически значимы ($p<0,05$). При оценке исходов беременности было выявлено, что у беременных женщин с привычным невынашиванием беременности 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. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [3,11,13].

В вагинальном микробиоме женщины содержится около 50 видов различных микроорганизмов, они непрерывно взаимодействуют между собой и оказывают влияние на функционирование всей мочеполовой системы. Он содержит около 10 % всей микробиоты у женщин [5, 23, 73]. Доминирующими в составе вагинального микробиома являются лактобациллы (около 90 %), которые через продукцию лизоцима, перекиси водорода, бактериоцинов, подавляют рост и размножение патогенных микроорганизмов, стимулируя таким образом местный иммунитет. У всех женщин во влагалищном секрете присутствуют также факультативные микроорганизмы – их доля не превышает 3-4 %. Их называют условно-патогенными и при снижении общего и местного иммунитета, концентрации лактобацилл они вызывают различные заболева-

ния мочеполового тракта [184]. Микроорганизмы находятся в тесной симбиотической связи друг с другом, регуляторная система, посредством которой происходит их взаимодействие, получила название quorum sensing (то есть чувство кворума) [73]. Микроорганизмы в биопленке непрерывно обмениваются между собой сигнальными молекулами, активирующими или приостанавливающими развитие сообщества.

В ходе настоящего исследования подтвердилось существующее представление о том, что персистирующая инфекция является одним из ведущих факторов привычного невынашивания беременности, что было доказано многочисленными данными [9,11,23,90]. В работе показано, что во влагалище женщин первых 3 групп доминируют не лактобациллы (6,7-37,5%), а энтерококки, которые встречаются в 60% случаев и более. У небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности они почти не встречались. При сравнительном анализе среднего количества микроорганизмов у обследуемых пациенток 1 и 3 групп выявлены значимые различия (значимость $p < 0,05$) 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 (значимость $p < 0,05$) в содержании: *S.aureus*, *Micrococcus spp.*, *E.faecalis.*, *Lactobacillus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *E.coli*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Stomatococcus spp.*, *Proteus vulgaris*.

Таким образом, 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 микрофлоры.

Тем самым сложившуюся картину влагалищного микробиома как у беременных, так и небеременных можно интерпретировать как дисбиотические нарушения, 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, приводя к развитию различных осложнений (угрожающий аборт, самопроизвольный выкидыш, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды, плацентарные нарушения, врожденная пневмония у новорожденных и т.д.), что было многократно доказано в ходе различных исследований [11,23,90,125].

В поисках объяснений полученных фактов были найдены последние данные в литературе, касающиеся исследований о так называемых газовых сигнальных молекулах, оказывающих влияние на функционирование нервной и иммунной систем человека [45,163,179]. К ним относят: углекислый газ и монооксид углерода, сероводород, аммиак, окись азота, метан. Данные молекулы, образуясь в результате метаболизма многих микроорганизмов, всасываясь в жидкую среду макроорганизма, приводят к биохимическим и физиологическим изменениям в клетке. С учетом роли газовых сигнальных молекул в регуляции физиологических, биохимических процессов их называют газомодуляторами или газотрансмиттерами. Роль сигнальных молекул велика, начиная с модулирующего эффекта в отношении функции нервной системы, гипертензивном ремоделировании сосудов, влиянии на агрегацию, адгезию форменных элементов крови, заканчивая влиянием на иммунный ответ и ингибированием патогенных микроорганизмов [163,179].

При анализе выделения и потребления газовых сигнальных молекул микрофлорой влагалища было установлено, что у женщин с привычным невынашиванием беременности как во время беременности, так и на этапе прегравидарной подготовки, микроорганизмы рода *Candida*, *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* в наибольшей степени выделяют CO_2 , CO и H_2 . При попарном сравнении групп женщин без репродуктивных потерь и пациенток с привычным невынашиванием у последних значительно больше выделение H_2S , CO и потребление NO ($p < 0,05$), а у здоровых – выделение CH_4 . 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 [45]. NO регулирует сигнальную, детоксикационную и антиоксидантную функции у бактерий. В результате проведенных исследований было установлено, что перечисленные выше микроорганизмы влагалища, за исключением лактобацилл (выделение NO), в группах женщин с невынашиванием как вне, так и во время беременности в большем количестве ($p < 0,05$) потребляют данный газ, что, учитывая функции последнего, свидетельствует о поддержании воспалительного процесса.

В настоящее время установлено, что молекулы CO в низких концентрациях оказывают свои различные биологические эффекты, причем на достаточно большом от места его синтеза расстоянии, а именно: противовоспалительное и антипролиферативное действие, ингибирование активации и пролиферации *E*-эффекторных клеток, подавление образования гистамина базофилами, ингибирование миграции полиморфноядерных клеток. Однако, при повышении концентрации CO является активатором воспаления [142,150,167]. Все микроорганизмы, выделенные от пациенток с привычным невынашиванием беременности вырабатывают концентрацию CO, немного превышающую таковую по сравнению со здоровыми женщинами, что может указывать на формирование воспалительного процесса генитального тракта у обследуемого контингента.

Продуцируемый также в большем количестве у пациенток с привычным невынашиванием беременности (1,2 группы) по сравнению с женщинами без репродуктивных потерь (3,4 группы) H_2S является хорошо растворимым в воде соединением, способным проникать в клетки посредством пассивного транспорта через мембраны [98,109,110]. Он 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. Из-за функционального сходства H_2S с NO и CO этот газ отнесли в разряд га-

зотрансммиттеров. Увеличение синтеза H_2S микробиотой влагалища у пациенток 1 и 2 групп, учитывая повышение продукции данной газовой сигнальной молекулы при воспалительном процессе, подчеркивает активацию и поддержание последнего.

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, поддерживающих воспалительный процесс (NO , H_2S и CO). Следует отметить, что несмотря на малую концентрацию, бактерии рода *Lactobacillus*, выделенные как от беременных, так и у небеременных женщин с привычным невынашиванием беременности, вырабатывают NO в тысячу раз больше, а также CO в десять раз больше по сравнению с другими микроорганизмами этого контингента женщин, что благотворно сказывается на макроорганизме.

Учитывая неоспоримую роль инфекционного фактора в генезе привычного невынашивания, что было доказано многочисленными работами как отечественных, так и зарубежных исследователей [9,11,23,90,125,131], а также различные осложнения гестации у данного контингента больных, выявленные нарушения требуют обязательной коррекции еще на этапе прегравидарной подготовки с использованием провоспалительной терапии, с последующим применением пробиотиков и метабиотиков для восстановления и поддержания нормальной микрофлоры генитального тракта.

Несмотря на заметный прогресс в понимании механизмов формирования проблемы, остается мало изученным вопрос о психологическом состоянии данной категории больных, его влияние на наступление и течение беременности изучено недостаточно. Известно, что невынашивание беременности приводит к значительным и длительным психологическим расстройствам [18,94,115,118], длящимся в течение нескольких недель или месяцев после потери, а иногда и до года [7]. Настоящий анализ психологического состоя-

ния пациенток с привычным невынашиванием беременности продемонстрировал высокую частоту встречаемости повышенного уровня ситуативной и личностной тревожности (33-60%), что согласуется с данными других исследователей [132,145]. Вероятно, это указывает на склонность данных больных воспринимать большой круг ситуаций, как угрожающие, драматизируя в ряде случаев бытовые, профессиональные и личные обстоятельства жизни. Этим объясняется постоянно повышенный фон напряженности и беспокойства.

Также в группах женщин с привычным невынашиванием беременности (1,2 группы) отмечен высокий уровень депрессии (46-60%), чего не наблюдалось у женщин группы контроля (3,4 группы), что также согласуется с результатами других авторов [3,7,132]. Низкие показатели общей интернальности, выявленные у женщин с привычным невынашиванием, говорят о низком уровне субъективного контроля поведения данных пациенток в любых значимых ситуациях. В частности, для них типично считать здоровье и болезнь результатом случайных обстоятельств и надеяться на то, что выздоровление произойдет в результате действий врачей. По-видимому, это связано с отягощенным анамнезом, пережитыми психотравмирующими и стрессовыми ситуациями, что требует принятия психопрофилактических и психокоррекционных мер с целью предотвращения развития психосоматических заболеваний еще на этапе прегравидарной подготовки.

При исследовании качества жизни обследуемого контингента, было установлено, что у пациенток, страдающих привычным невынашиванием беременности, независимо от причин заболевания страдает как физический, так и психический компонент здоровья, что значительно повышает риск появления различных осложнений, снижения эффективности лечения и ухудшения качества жизни в целом.

В последние годы для оценки тяжести, эффективности лечения и прогнозирования заболеваний с повышенным уровнем тревожности и депрессии, таких как рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, эпилепсия, инсульт, использовали данные о изменениях содержания маркеров повреждения мозго-

вой и нервной ткани (нейротрофического фактора головного мозга - BDNF, специфического белка S-100, цилиарного нейротрофического фактора - CNTF) [50,85,86,116,176]. Что касается пациенток с привычным невынашиванием беременности, то в литературе представлены лишь единичные работы зарубежных авторов о исследовании данных маркеров [183]. В ходе данной работы впервые было установлено, что такие психологические нарушения, как повышенный уровень ситуативной и личностной тревожности, умеренно выраженная и выраженная депрессия у пациенток с привычным невынашиванием беременности (и во время беременности, и на этапе прегравидарной подготовки) сочетаются с изменениями уровней содержания в сыворотке крови маркеров повреждения мозговой и нервной ткани (нейротрофического фактора головного мозга - BDNF, специфического белка S-100), чего не наблюдалось в группах контроля.

Известно, что маркеры повреждения мозговой и нервной ткани тесно связаны с изменениями апоптоза клеточных структур и различными звеньями иммунной системы [183,188]. Данные, полученные в настоящей работе, показывают, что содержание интерлейкинов: IL 2 и IL 8 в исследуемых группах статистически не отличалось. В то же время уровни IL 6, IL 1-beta и IL 4 оказались значимо выше у женщин с привычным невынашиванием беременности в 1 и 2 группах ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми женщинами (3 и 4 группы), что указывает на изменения иммунного ответа при развитии патологии. Это согласуется с данными других авторов [152,154]. При исследовании содержания маркеров апоптоза TRAIL, Каспаза-1 в сыворотке крови также выявлено статистически значимое увеличение содержания первого у пациенток с привычным невынашиванием по сравнению с женщинами без репродуктивных потерь. Указанные изменения свидетельствуют об особенностях функциональной активности нервной системы, нейропротекции и иммунного ответа.

Впервые установлены корреляционные взаимосвязи между изменением содержания нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), белка

S-100 и повышенной ситуативной и личностной тревожностью, показателями качества жизни RE, RP (отражающие влияние физического и эмоционального состояния на ролевой функционирование), P (интенсивность боли) в первой и второй группах пациенток.

На основании проведенных биохимических исследований с использованием бинарной логистической регрессии впервые 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: $z = B1 \times П1 + B2 \times П2 + B3 \times П3 + \text{Константа } B0$, где $B1$, $B2$ и $B3$ – значения коэффициентов B для $ИЛ 1$, $ИЛ 6$ и $TRAIL$, $B0$ – константа уравнения, а $П1$, $П2$ и $П3$ – фактические значения уровней $ИЛ 1$, $ИЛ 6$ и $TRAIL$ в сыворотке крови у конкретной пациентки. В данной формуле учитываются уровни содержания провоспалительных цитокинов ($ИЛ 1$, $ИЛ 6$) и маркер 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 для выбора тактики лечения женщин с привычным невынашиванием беременности необходимо сопоставление лабораторных данных, касающихся спектра, частоты встречаемости, количества вагинальной микробиоты и выделяемых ими газовых сигнальных молекул, с клиническими и инструментальными методами исследований, мониторинг содержания маркеров повреждения мозговой и нервной ткани, провоспалительных цитокинов и маркеров апоптоза.

Перспективы дальнейшей разработки темы.

Число пациенток с привычным невынашиванием беременности неуклонно растет, что, вероятно, связано с увеличением доли возрастных первородящих, ростом инфекционной и гормональной патологии, различных соматических заболеваний, ухудшением экологической обстановки и т.д. Проблема не теряет своей актуальности в современном акушерстве, в связи с чем требует дальнейшего изучения.

Наиболее перспективными направлениями дальнейших исследований являются следующие:

- уточнение патогенетических механизмов привычного невынашивания беременности, а именно дальнейшее изучение роли дисбиотических нарушений влагалища, продуцируемых микробиотой генитального тракта газовых сигнальных молекул в генезе данной патологии, расширение числа обследуемых пациенток. Внедрение новых методов диагностики данных нарушений.
- разработка схем проведения иммунологической, противовоспалительной терапии выявленных нарушений у женщин с привычным невынашиванием беременности с последующей оценкой ее эффективности.
- активное внедрение использованных психологических методик в совокупности с исследованием маркеров повреждения мозговой и нервной ткани в практическую деятельность врача и разработка возможных методов коррекции выявленных нарушений у женщин с привычным невынашиванием беременности.

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 (СО и Н₂С) 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 осуществлять 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 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаркова И.А. Профилактика потери беременности ранних сроков у женщин с неразвивающейся беременностью: специальность: 14.01.01 «акушерство и гинекология»: автореф.дис. канд. мед. наук / Агаркова Ирина Анатольевна .- Самара, 2013 г. . - 23 с.
2. Айламазян Э.К. Дискуссионные вопросы преждевременных родов / Э.К. Айламазян, Т.У.Кузьминых // Журнал акушерства и женских болезней. - 2013.- Т.62, № 4.- С.97-105.
3. Батуев А.С. Психофизиологическая природа доминанты материнства / А.С. Батуев // Психология сегодня. Ежегодник Рос. психол. общ. – 2016. — Т. 2, № 4. - С. 69–70.
4. Бахарева И.В. Современная прегравидарная подготовка / И.В. Бахарева // РМЖ. Мать и дитя. - 2017.- № 12.- С.889-894.
5. Взаимосвязь между отношением к будущему ребенку и отношениями между родителями в семьях со спонтанной и индуцированной беременностью / И.В. Фекличева, Н.А. Чипеева, И.Д. Воронина [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2017.- № 10.- С.14-18.
6. Гинцбург А.Л. “Quorum sensing” или социальная жизнь бактерий / А.Л. Гинцбург, Т.С. Ильина, Ю.М. Романова // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 2003. — № 5. — С. 86–93.
7. Добряков И.В. Перинатальные утраты: психологические аспекты, специфика горевания, формы психологической помощи / И.В. Добряков, М.Е. Блох, Л.М. Фаерберг // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015.- Т.64, № 3. – с. 4-10.
8. Захаров А.И. Влияние эмоционального стресса матери на течение беременности и родов. Перинатальная психология и родовспоможение / А.И. Захаров. - СПб.: Питер, 2017. – 45 с.

9. Илизарова Н.А. Привычное невынашивание беременности: патоморфологический анализ эндометрия, клинические особенности и обоснование стратегии: специальность 14.01.01 «акушерство и гинекология», 14.03.02 «патологическая анатомия»: автореф. дис. докт. мед. / Илизарова Наталья Александровна. - Новосибирск, 2009. - 15 с.

10. Ишан-Ходжаева Ф.Р. Влияние клинико-лабораторных характеристик на психоэмоциональный статус женщин с эндометриозом и бесплодием / Ф.Р. Ишан-Ходжаева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018.- Т.67, № 1.- С.20-25.

11. Кира Е.Ф. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с дисбиотическими нарушениями влагалища / Е.Ф. Кира, И.В. Берлев, О.Л. Молчанов // Журнал акушерства и женских болезней. - 2009. –Т. 47, № 2— С. 8–11.

12. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира .- Москва, МИА. – 2019, 479 с.

13. Клинические рекомендации. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения / под ред. Л.В. Айламазян. – Москва, 2016. – 23 с.

14. Ковалева О.В. Хронический эндометрит / О.В. Ковалева. - С-Пб.: «Издательство политехнического университета». - 2010. - 204 с.

15. Локальные факторы врожденного иммунитета в прогнозировании преждевременных родов / В.Л. Тютюнник, Т.А. Курчатова, Н.Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2016.- № 10. - С.59-63.

16. Макаева Д. А. Цитоморфометрическое прогнозирование невынашивания ранней беременности: специальность 14.01.01. «акушерство и гинекология» : автореф. дис. канд. мед. наук. / Макаева Диана Абдуловна. - Москва, 2011. - 22 с.

17. Медицинская активность матерей и здоровье новорожденных в контексте влияния медико-социальных факторов / М.П. Шувалова, А.А. Чау-

сов, Т.К. Гребенник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017.- № 11.- С. 108-113.

18. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология / В.Д. Менделевич. - Казань, 2008. – 587 с.

19. Менухова Ю.Н. Бактериальный вагиноз: этиопатогенез, клинико-лабораторные особенности / Ю.Н. Менухова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2013. - Т.64, № 4.- С.79-87.

20. Невынашивание беременности / Л.В.Ткаченко, Т.И. Костенко, Н.Д. Углова, А.Л. Шкляр // Вестник Волг.ГМУ. –2015.- Т.53, № 1. – С.3-9.

21. Новикова С.В. Бактериальный вагиноз как типичная биопленочная инфекция / С.В.Новикова, Е.Б. Цивцивадзе, А.В. Федотова // Российский вестник акушер-гинеколога. - 2018.- Т.18, № 4.- С.97-100.

22. Оптимизация прегравидарной подготовки у пациенток с акушерскими потерями в анамнезе / Л.С.Логутова, Т.С. Будыкина, А.П. Мельников [и др.] // Российский вестник акушер-гинеколога. - 2017.- Т.17, № 2.- С.74-77.

23. Особенности микрофлоры влагалища в первом триместре у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе / А.А. Синякова, Е.В. Шипицына, О.В. Будилова [и др.] // Ж. акушерства и женских болезней. - 2018.- Т.63, № 5. - С.32-41.

24. Подгорная А.В. Бактериальное и антимикробное звенья неспецифического иммунитета влагалища при рецидивирующем бактериальном вагинозе у беременных женщин / А.В. Подгорная, А.Ш. Махмутходжаев // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 12 - С.66-69.

25. Показатели окислительно-антиоксидантной системы при угрозе и различных клинических вариантах ранних преждевременных родов / Н.С. Омаров, Ш.Ш. Раджабова, А.У. Черкесова [и др.] // Российский вестник акушер-гинеколога. - 2018. - Т.18, № 4.- С.11-15.

26. Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе / К.Ю. Пономаренко // Журнал акушерства и женских болезней. - 2017. - Т.66, № 4.- С.90-97.

27. Равич П.И. Письма будущей матери / П.И. Равич. - Ростов, 2015. – 176 с.
28. Радзинский В.Е. Привычное невынашивание беременности. Причины, версии и контраверсии / Под ред. В.Е. Радзинского. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 472 с.
29. Рекомендации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) 2015 года. Совершенствование практических подходов в акушерстве и фетальной медицине. Информационный бюллетень / под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 8 с.
30. Рогачева Т.В. Взаимосвязь клинических и психологических факторов невынашивания беременности / Т.В. Рогачева, С.А. Самсонов // Медицинская психология в России. – 2015. – Т.34, № 5. – [Электронный ресурс]. – URL: <http://mprj.ru> (13.07.2018).
31. Руководство по репродуктивной медицине / Б. Карр, Р. Блэкуэлл, Р. Азиз (ред.). Пер. с англ. под общей редакцией д.м.н., проф. И.В. Кузнецовой. - М: Практика, 2015. - 832 с.
32. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: МИА, 2010. - 536 с.
33. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы / В.М. Сидельникова. - М.: МЕДпресс-информ, 2013. - 224 с.
34. Современный взгляд на естественную фертильность / И.А. Петров, М.Л. Дмитриева, О.А. Тихоновская [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017.- Т.17, № 2.- С.4-12.
35. Татарова Н.А. Роль условно-патогенной микрофлоры в развитии преждевременных родов и поздних аборт / Н.А. Татарова, С.В. Петрова, Х.С. Сохадзе // Мед.вестник Юга России. - 2011.- № 3.- С.106-108.
36. Тихомиров А.Л. Привычное невынашивание беременности /А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнии // Практический врач. - 2014. - №3. - С.10 - 21.

37. Урываев Ю.В. Психосоматические расстройства / Ю.В. Урываев, Г.И. Бабенков. – М.: Знание, 2015. – 64 с.

38. Хломов К.Д. Исследование психоэмоциональных и индивидуально-характерологических особенностей беременных с угрозой прерывания / К.Д. Хломов, С.Н. Ениколопов // Перинатальная психология и психология родительства. – 2017. — № 3. – С.39–43.

39. Червинец Ю.В. Симбиотические взаимоотношения лактобацилл и микроорганизмов желудочно-кишечного тракта / Ю.В. Червинец, В.М. Червинец, А.Ю. Миронов. – Тверь, ред.-изд. Центр Твер.гос.мед.ун-та., 2016. – 214 с.

40. Червинец Ю.В. Симбиотические взаимоотношения лактобацилл и микроорганизмов желудочно-кишечного тракта: специальность 03.02.03. «микробиология»: автор.диссертации д-ра биол.наук. / Червинец Юлия Вячеславовна. - Тверь, 2012. - 48 с.

41. Янковский Д.С. Улучшение репродуктивного здоровья женщины путем оптимизации микроэкологии пищеварительного и урогенитального тракта / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Репродукт. здоровье женщины. — 2007. — № 3. — С.148–154.

42. A noradrenergic lesion aggravates the effects of systemic inflammation on the hippocampus of aged rats / K.L. Bharani, R.Derex, A.C. Granholm, A.Ledreux // PLoS One. – 2017. - № 12. - P.245

43. Adib Rad H. Evaluation of peripheral blood NK cell subsets and cytokines in unexplained recurrent miscarriage / R.H. Adib, Z. Basirat, A. Mostafazadeh // J Chin Med Assoc. – 2018. - Vol. 81, № 12. – P.1065-1070.

44. Aleshkin V.A. Vaginal microbiota in healthy women and patients with bacterial vaginosis and nonspecific vaginitis / V.A. Aleshkin, E.A. Voropaeva, B.A. Shenderov // Microbial Ecology in Health and Disease. – 2006. - № 18.- P. 71-74.

45. Althaus M. Gasotransmitters: novel regulators of ion channels and transporters / M. Althaus, G. Wolfgang, Clauss // *Front Physiol.* -2013. - № 4.- P. 27.- DOI: 10.3389/fphys.2013.00027 (Apr.27).

46. Aran B. Preimplantation genetic diagnosis in patients with male meiotic abnormalities / B.Aran, A. Veiga, F. Vidal // *Reprod. Biomed. Online.*- 2014. - Vol.8, № 4. - P.470-476.

47. Association between TNF, IL1B, IL6, IL10 and IFNG polymorphisms and recurrent miscarriage: a case control study / J. Ma, X. Zhang, G. He, C. Yang [et all.] // *Reprod Biol Endocrinol.*- 2017.- № 10.- P.83.

48. Bani-Hani M. G. A carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3) attenuates lipopolysaccharide- and interferon-gamma-induced inflammation in microglia / M.G. Bani-Hani, D. Greenstein, B.E. Mann // *Pharmacol Rep.* – 2006. - № 58. – P.132-144.

49. Bartova L. Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) - basis for further research and clinical practice / L. Bartova, M. Dold, A. Kautzky // *World J Biol Psychiatry.* – 2019. – № 2. – P.1-22.

50. Besteher B. Brain Structure and Subclinical Symptoms: A Dimensional Perspective of Psychopathology in the Depression and Anxiety Spectrum/ B. Besteher, C. Gaser, I. Nenadić // *Neuropsychobiology* // 2019. -№ 3. –P.1-14.

51. Blbulyan A. Antiphospholipid syndrome and monocytes : New aspects / A. Blbulyan, A. Martirosyan, M. Petrek // *Georgian Med News.* – 2017.- № 4.- P.12-17.

52. Bolivar B.T. Inflammatory caspase regulation: maintaining balance between inflammation and cell death in health and disease / B.E. Bolívar, T.P. Vogel, L. Bouchier-Hayes // *FEBS J.* – 2019. – Vol.286, № 14 .- P.2628-2644.

53. Bouet P.E. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis / P.E. Bouet, E.I.Hachem, E. Monceau // *Fertil Steril.* – 2016. – Vol.105, № 1. – P.106-110.

54. Brandes M. Is the fertility treatment itself a risk factor for early pregnancy loss? / M. Brandes, J.C. Verzijden, W.L.Nelen // *Reprod. Biomed. Online.* - 2011. - Vol.22, № 2.- P.192-199.

55. Browne P.D. Probiotics in pregnancy: protocol of a double-blind randomized controlled pilot trial for pregnant women with depression and anxiety (PIP pilot trial) / P.D.Browne, A. Bolte, E.Claassen // *Trials.*- 2019. – Vol.20, № 1. –P.440.

56. Carp H. Cytokines in recurrent miscarriage / H. Carp // *Lupus.* 2004. - Vol.13, № 9. -P. 630-634.

57. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage / H. Carp // *Gynecol Endocrinol.* – 2015. – Vol.31, № 6. – P.422 – 430.

58. Casey J.A. Unconventional natural gas development and adverse birth outcomes in Pennsylvania: The potential mediating role of antenatal anxiety and depression / J.A. Casey, D.E. Goin // *Environ Res.* – 2019. - № 6. –P. 177.

59. Chronic social defeat stress induces sustained synaptic structural changes in the prefrontal cortex and amygdale / L. Colyn, E. Venzala, S. Marco[et all] // *Behav Brain Res.* – 2019. – Vol.373- P.5-6.- DOI:10.1016/j.bbr.2019.112079.(Jul 24).

60. Cohen B.M. Use of Gammaglobulin to Lower Elevated Natural Killer Cells in Patients with Recurrent Miscarriage / B.M. Cohen, S. Machupalli // *J Reprod Med.* – 2015. – Vol.60, № 7-8. –P.294-300.

61. Corriger A. Hormonal Status and Cognitive-Emotional Profile in Real-Life Patients With Neuropathic Pain: A Case Control Study / A. Corriger, M. Duclos, J.B. Corcuff // *Pain Pract.* – 2019.- № 5.- P.56-58 - DOI:10.1111/papr.12800(May 24).

62. De Baumont. Anxiety disorders in childhood are associated with youth IL-6 levels: A mediation study including metabolic stress and childhood traumatic events / de A.Baumont, A. Bortoluzzi, Wollenhaupt de Aguiar B // *J Psychiatr Res.* - 2019. – Aug,115.- P.43-50.

63. Dhawan V. Paternal factors and embryonic development: Role in recurrent pregnancy loss. / V. Dhawan, M. Kumar, D. Deka // *Andrologia*. – 2019. – Vol.51, № 1. P.45-49.-DOI: 10.1111/and.13171. Epub (Oct 15 2018).

64. Di Nicuolo F. An Emerging Role of Endometrial Inflammasome in Reproduction: New Therapeutic Approaches / F. Di Nicuolo, M. Specchia, L. Trentavizi // *Protein Pept Lett*. – 2018. –Vol.25, № 5. – P.455-462.

65. Druzhkova T. Acute stress response to a cognitive task in patients with major depressive disorder: potential metabolic and proinflammatory biomarkers / T. Druzhkova, K. Pochigaeva, A. Yakovlev // *Metab Brain Dis*. – 2019. – Vol.34, № 2. –P.621-629.

66. Du M. Elevated percentage of CD3₊T cells and pregnancy outcome in women with recurrent pregnancy loss. / M. Du, N. Yu, Q. Ding, X. Chen // *Clin Chim Acta*. – 2018.- Vol.486.- P.341-346.

67. Egerup P. Recurrent pregnancy loss: what is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? / P.Egerup, A.M. Kolte, E.C. Larsen // *Hum Reprod*. – 2016. – Vol.31, № 11. - P.2428-2434.

68. Elwood J. A systematic review investigating if genetic or epigenetic markers are associated with postnataldepression. / J. Elwood J,E. Murray ,A. Bell // *J Affect Disord*. – 2019. – Vol.253, № 6- P.51-62.

69. Evaluation of FAS and caspase-3 in the endometrial tissue of patients with idiopathic infertility and recurrent pregnancy loss / M.Q. Panzan. R.Mattar, C.C. Maganhin [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*.- 2013. – Vol.167, №1.- P.47-52.

70. Ewington L.J. New insights into the mechanisms underlying recurrent pregnancy loss / L. J. Ewington, S. Tewary, J.J. Brosens // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2019. – Vol.45, № 2. – P.258-265.

71. Freitas A.C. Bifidobacteria isolated from vaginal and gut microbiomes are indistinguishable by comparative genomics /A.C. Freitas , J.E. Hill // *PLoS One*.- 2018.- Vol.13, № 4.-P.23.

72. Fukui A. Intracellular cytokine expression of peripheral blood natural killer cell subsets in women with recurrent spontaneous abortions and implantation failures / A. Fukui, J. Kwak-Kim, E. Ntrivalas // *Fertil Steril.* – 2008. – Vol.89, № 1.- P.157-165.

73. Fuqua W.C. Quorum sensing in bacteria: the LuxR – LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators / W.C. Fuqua, S.C. Winans, E.P. Greenberg // *J Bacteriol.* -2014.- № 3.- P.269–275.

74. Furmli H. Maternal Mental Health in Assisted and Natural Conception: A Prospective Cohort Study / H. Furmli, R.A. Seeto, S.L. Hewko // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2019.- № 7.-P. 77-78.-DOI:10.1016/j.jogc.2019.03.002.(Jul 25).

75. Garrido-Gemenez C. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management / C. Garrido-Gemenez, J. Alijotas-Reig // *Postgrad Med J.* – 2015.- Vol.91,№ 3. –P.151-162.

76. Garsia J. E. Endometrial biopsy: a test whose time has come // *Fertil. Steril.* -2014.- Vol. 82, № 5. - P.1293-1294.

77. Geng G. Andrographolide triggers autophagy mediated inflammation inhibition and attenuates chronic unpredictable mild stress (CUMS)-induced depressive-like behavior in mice/J. Geng, J. Liu, X. Yuan // *Toxicol Appl Pharmacol.*- 2019. –№ 7.- P.123-125.-DOI:10.1016/j.taap.2019.114688(Jul 21).

78. Gibbins K.J. The Importance of an Evidence-based Workup for Recurrent Pregnancy Loss / K.J. Gibbins, T.F. Porter // *Clin Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 59, № 3. – P.456-463.

79. Grangeiro M.S. Neuroprotection During *Neospora caninum* Infection Is Related To the Release of Neurotrophic Factors BDNF and NGF / M.S.Grangeiro, C.C.D. Santos, J.M.P. Borges // *J Parasitol.* – 2019. – Vol.105, № 2. – P.313-320.

81. Grimstad F. Immunogenetic contributions to recurrent pregnancy loss / F. Grimstad, S. Krieg // *J Assist Reprod Genet.* – 2016.- Vol.33, № 7.- P.833-847.

82. Gupta S. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review / S.Gupta, A. Agarwal, J.Baneijee, J.G.Alvarez // *Obstet. Gynecol. Surv.* - 2007. - Vol. 62, №5. - P.335-347.

83. Haas D.M. Progesterone for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology /D.M. Haas, T.J. Hathaway, P.S. Ramsey // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. - № 10:CD003511. DOI:10.1002/14651858.CD003511.pub4(Oct 8).

84. Hada K. Women with Recurrent Pregnancy Loss: Their Psychology During Late Pregnancy and the Supportive Behavior of Their Partners / K. Hada, E. Kuse, M. Nakatsuka // *Acta Med Okayama.* – 2018. – Vol. 72, № 4.- P. 387-394.

85. Han R. BDNF Alleviates Neuroinflammation in the Hippocampus of Type 1 Diabetic Mice via Blocking the Aberrant HMGB1/RAGE/NF- κ B Pathway / R. Han, Z. Liu, N. Sun // *Aging Dis.*- 2019.- Vol.10, № 3. – P. 611-625.

86. Han Y. BDNF-Related Imbalance of Copine 6 and Synaptic Plasticity Markers Couples With Depression-Like Behavior and Immune Activation in CUMS Rats / Y.X. Han, C.Tao, X.R. Gao // *Front Neurosci.* – 2018.- №12. – P. 731.

87. Hansen P. J. Regulation of immune cells in the uterus during pregnancy in ruminants / P.J. Hansen. // *J. Anim. Sci.* 2017. - Vol. 85, № 13.- P.30-31.

88. Hattori Y. Uterine cervical inflammatory cytokines, interleukin-6 and -8, as predictors of miscarriage in recurrent cases / Y. Hattori, T. Nakanishi, Y. Ozaki // *Am J Reprod Immunol.* - 2007. – Vol.58, № 4. –P.350-357.

89. He H.Y. Association of brain-derived neurotrophic factor levels and depressive symptoms in young adults with acne vulgaris / H.Y. He, J.L. Tian, Y.Q. Deng // *BMC Psychiatry.* – 2019. – Vol.19, № 1. –P.193.

90. Higher prevalence of colonization with *Gardnerella vaginalis* and gram-negative anaerobes in patients with recurrent miscarriage and elevated peripheral natural killer cells / R.J.Kuon, R.Togawa, K.Vomstein [et al.] // *J Reprod Immunol.* – 2017.- Vol.120, № 4.- P.15-19.

91. Hoche B. Epigenetics of recurrent pregnancy loss / B. Hoche, C.F. Hoche // *EBioMedicine.* – 2018. - Vol.35.- P.18-19.

92. Hohmann-Marriott BE. Unplanned pregnancies of women with chronic health conditions in New Zealand / B.E. Hohmann-Marriott // N Z Med J. – 2019.- Vol. 1499, № 132. – P. 11-17.
93. Hoirisch-Clapauch S. Adverse obstetric and neonatal outcomes in women with mental disorders / Hoirisch-Clapauch S, Brenner B, Nardi A.E // Thromb Res.-2015.-№ 2.- P.60-63.
94. Hosseini S. Diminished Frequency of Menstrual and Peripheral Blood NKT-Like Cells in Patients With Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion and Infertile Women / S. Hosseini, F. Shokri, S.A. Pour // Reprod Sci. -2019. – Vol. 26, № 1.-P.97-108.
95. Hua F. Relationship between expression of COX-2, TNF- α , IL-6 and autoimmune-type recurrent miscarriage. / F. Hua, C.H. Li, H. Wang // Asian Pac J Trop Med. – 2013. - № 12.- P.990-994.
96. Huang Q. Effect of miR-30e regulating NK cell activities on immune tolerance of maternal-fetal interface by targeting PRF1 / Q. Huang, J. Ding, M. Gong // Biomed Pharmacother. - 2019. - № 109. – P.1478-1487.
97. Hughes C. Parental well-being, couple relationship quality, and children's behavioral problems in the first 2 years of life / C.Hughes, R.T. Devine, J. Mesman // Dev Psychopathol. – 2019. - № 7. – P.1-10.
98. Hydrogen sulfide: role in ion channel and transporter modulation in the eye / Y.F. Njie-Mbye, C.A. Opere, M. Chitni, S.E. Ohia // Front. Physio. – 2012. - № 3.- P.295.- DOI:10.3389/fphys.2012.00295(Mar 23).
99. Inflammosome in the human endometrium: further step in the evaluation of the "maternal side" / D'Ippolito S, C. Tersigni C, Marana R [et all.]. //Fertil Steril.-2016.- № 1.- P.111-118.
100. Ismail A.M. Peri-conceptual progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial / A.M. Ismail, A.M. Abbas, M.K. Ali // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2018. –Vol. 31, № 3. – P.388-394.

101. Jabbi M. Convergent neurobiological predictors of mood and anxiety symptoms and treatment response / M.Jabbi, C.B. Nemeroff // *Expert Rev Neurother.* – 2019. – Vol.19, № 6. – P.587-597.
102. Jasper M.J. Reduced expression of IL-6 and IL-1alpha mRNAs in secretory phase endometrium of women with recurrent miscarriage / M.J. Jasper, K.P. Tremellen, S.A. Robertson // *J Reprod Immunol.* – 2007. – Vol.73, №1. – P.74-84.
103. Jauniaux E. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage / E.Jauniaux, R.G. Farquharson, O.B. Christiansen, N. Exalto // *Hum. Reprod.* - 2006. - Vol. 21, № 9. - P.2216-2222.
104. Jin Y. The Role of BDNF in the Neuroimmune Axis Regulation of Mood Disorders / Y. Jin, W. Yang, R.J. Cui // *Front Neurol.* - 2019. - № 10. -P. 515.
105. Kamkar N. The relationship between sperm DNA fragmentation, free radicals and antioxidant capacity with idiopathic repeated pregnancy loss / N. Kamkar, F. Ramezanali, M. Sabbaghian // *Reprod Biol.*- 2018.- № 4. – P.330-335.
106. Kamoi M. NK22 Cells in the Uterine Mid-Secretory Endometrium and Peripheral Blood of Women with Recurrent Pregnancy Loss and Unexplained Infertility / M. Kamoi, A. Fukui, J. Kwak-Kim J // *Am J Reprod Immunol.* – 2015. – Vol. 73, № 6. –P. 557-567.
107. Kataoka K. Altered autonomic nervous system activity in women with unexplained recurrent pregnancy loss / K. Kataoka, Y. Tomiya, A. Sakamota // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* – 2014. –Vol.124, № 3.- P.35.
108. Kemp M. Antiphospholipid syndrome in obstetrics / M. Kemp , W. Thomas // *Lupus.* – 2018. - № 10.- P.28-31.
109. Kimura H. Metabolic turnover of hydrogen sulfide / H. Kimura // *Front. Physio.* – 2012.- № 3.- P.101.- DOI:10.3389/fphys.2012.00101.
110. Kimura H. Hydrogen sulfide and polysulfides as signaling molecules / Kimura H // *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* – 2015. – Vol. 91, № 4.- P.131-159.

111. Kimura H. H2S 2014 in Kyoto: the 3rd International Conference on H2S in Biology and Medicine / H. Kimura // Nitric Oxide. – 2015. – Vol. 46, № 8. – P.1-6.
112. Kling C. Fertility after recurrent miscarriages: results of an observational cohort study / C.Kling, J. Hedderich, D. Kabelitz // Arch Gynecol Obstet. – 2018. – Vol.297, № 1. –P. 205-219.
113. Kling C. Two-year outcome after recurrent first trimester miscarriages: prognostic value of the past obstetric history / C.Kling, J. Magez, J. Hedderich // Arch Gynecol Obstet. – 2016. – Vol.293, № 5. – P.1113-1123.
114. Kolben T.M. Involvement of ILR4 α and TLR4 in miscarriages / T.M. Kolben, E. Rogatsch, A. Hester // J Reprod Immunol. – 2019. – № 131. – P.36-43.
115. Kolte A.M. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss/ A.M. Kolte, L.R. Olsen, E.M. Mikkelsen // Hum Reprod. – 2015. – № 4. – P.77-82.
116. Koo J.W. Role of Mesolimbic Brain-Derived Neurotrophic Factor in Depression / J.W. Koo, D. Chaudhury, M.H. Han // Biol Psychiatry. – 2019. – № 4. – P.578-579. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.05.020 (May 20).
117. Kozak H.H. A cross-sectional study to assess the association between major depression and inflammatory markers in patients with acute ischemic stroke / H.H. Kozak, F. Uğuz, I. Kılinc // Indian J Psychiatry. – 2019. – Vol.61, № 3. – P.283-289.
118. Kowalcek L. Anxiety of Pregnant Women with Prior Miscarriage Before and After Prenatal Diagnosis / Z Geburtshilfe Neonatol. – 2016. – Vol. 220, №1. – P.21-27.
119. Kraus C. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review / C.Kraus, B. Kadriu, R. Lanzenberger // Transl Psychiatry. – 2019. – Vol.9, № 1. – P.127.
120. Krieg S.A. Global alteration in gene expression profiles of deciduas from women with idiopathic recurrent pregnancy loss / S.A. Krieg, X. Fan, Y. Hong // Mol Hum Reprod. – 2012. – Vol.18, № 9. – P.442-450.

121. Kumar A. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial / A. Kumar, N. Begum, S. Prasad // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol.102, № 5. – P. 1357-1363.

122. Kuon R.J. Patients with idiopathic recurrent miscarriage show higher levels of DR+ activated T-cells that are less responsive to mitogens / R.J.Kuon, J. Schaumann, T. Goeggel // *J Reprod Immunol.* – 2015. - № 11. – P.82-87.

123. Kuon R.J. Immune profiling in patients with recurrent miscarriage / R.J. Kuon, T. Strowitzki, C.Sohn // *J Reprod Immunol.* – 2015. - № 4. – P.136-141.

124. Lee B. The ethanolic extract of *Aralia continentalis* ameliorates cognitive deficits via modifications of BDNF expression and anti-inflammatory effects in a rat model of post-traumatic stress disorder / B. Lee, R. Hong, P.Lim // *BMC Complement Altern Med.* – 2019. – Vol.19, № 1. – P.11.

125. Leitich H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome / H. Leitich, H. Kiss // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* - 2007. - Vol. 21, № 3. - P.375-390.

126. Lejeune V. Early recurrent spontaneous abortion: How to take care in 2006? // *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2006. - Vol. 34, № 10. - P.927-937.

127. Li L. An overview of the biological significance of endogenous gases: new roles for old molecules / L. Li, P.K. Moore // *Biochemical Society Transactions.* — Great Britain, 2007. — Vol. 35, № 5. – P.1138–1141.

128. Liang P.Y. The pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profile in peripheral blood of women with recurrent implantation failure / P.Y. Liang, L.H. Diao, C.Y. Huang // *Reprod Biomed Online.*- 2015.- № 6.- P.823.

129. Lindblad A. IL-1RA is part of the inflammasome-regulated immune response in bladder epithelial cells and influences colonization of uropathogenic *E. coli* / A. Lindblad, K. Persson, I. Demirel // *Cytokine.* – 2019. - № 9. – P.123.

130. Liu L.L. Sex differences in depressive-like behaviour may relate to imbalance of microglia activation in the hippocampus / L.L. Liu, J.M. Li, W.J. Su //

Brain Behav Immun. – 2019. -№ 4.- P.57-58.- DOI: 10.1016/j.bbi.2019.06.012
(Jun 7).

131. Liu Y. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure / Y.Liu, X. Chen, J. Huang // Fertil Steril. - 2018 .- Vol.109, № 5.- P.832-839.

132. Marinescu I.P. Prenatal depression and stress - risk factors for placental pathology and spontaneous abortion / I.P. Marinescu, M.C. Foarfa, M.C. Pirlog //Rom J Morphol Embryol.-2014- № 55.- P.1155-1160.

133. Marron K. Detailed endometrial immune assessment of both normal and adverse reproductive outcome populations. / K. Marron, D. Walsh, C. Harrity // J Assist Reprod Genet. – 2019.- Vol.36, № 2. - P.199-210.

134. Martini J. Predictors and outcomes of suicidal ideation during peripartum period / J. Martini, M. Bauer, U. Lewitzka // J Affect Disord. – 2019. - № 13. – P. 518-526.

135. Maso G. First-trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy // Obstet. Gynecol. - 2015. - Vol. 105. - P.339-344.

136. Meresman G.F. Apoptosis is increased and cell proliferation is decreased in out-of-phase endometria from infertile and recurrent abortion patients / G.F.Meresman F, Olivatis S.// Reprod Biol Endocrinol.-2010.-№ 10.-P.126.

137. Meuleman T. Increased complement C4d deposition at the maternal-fetal interface in unexplained recurrent miscarriage / T. Meuleman, D. Cohen, G.M. Swings // J Reprod Immunol. – 2016. – Vol.113,№ 5 – P.54-60.

138. Middeldorp S. Recurrent miscarriage and thrombophilia / S.Middeldorp, M. Goddijn// Ned. Tijdschr. Geneesk. - 2016. - Vol.150, №4. - P.189-193.

139. Mora E. High BDNF serum levels are associated to good cognitive functioning in bipolar disorder / E. Mora, M.J. Portella, G. Piñol-Ripoll // Eur Psychiatry. -2019. – Vol. 60, № 3.– P.97-107.

140. Motedayyen H. Human amniotic epithelial cells inhibit activation and pro-inflammatory cytokines production of naive CD4+ T cells from women with unexplained recurrent spontaneous abortion / H. Motedayyen, A. Rezaei, A. H. Zarnani // *Reprod Biol.* – 2018. – Vol. 18, № 2. – P.182-188.
141. Motterlini R. Emerging concepts on the anti-inflammatory actions of carbon monoxide-releasing molecules (CO-RMs) / R. Motterlini, B. Haas, R. Foresti // *Med Gas Res.* – 2012. – Vol.21, № 2. – P.28.
142. Motterlini R. The therapeutic potential of carbon monoxide / R. Motterlini, L.E. Otterbein // *Nat Rev Drug Discov.* – 2010. - № 9. – P.728-743.
143. Murphy V. E. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus / V.E.Murphy, R. Smith, W.B. Giles // *Endocr. Rev.* - 2016. -Vol.27, №2.- P.141-169.
144. Nelen W.L. Professionals' perceptions of their patients' experiences with fertility care / W.L.Nelen, M.J. Faber, van I.W. Empel // *Hum. Reprod.* - 2011. -Vol. 26, № 5. -P.1119-1127.
145. Nolvi S. Trajectories of maternal pre- and postnatal anxiety and depressive symptoms and infant fear: Moderation by infant sex / S. Nolvi, D.J.Bridgett, R. Korja // *J Affect Disord.* – 2019.- № 7. – P.589-597.
146. Ossola P. Anxiety, depression, and birth outcomes in a cohort of unmedicated women / P.Ossola, P. Ampollini, M.L. Gerra // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. - № 6. – P.1-7.
147. Ou H . Effects of combination therapy with aspirin, prednisone, and Elevit in patients with unexplained recurrent early pregnancy loss / H.Ou, Q. Yu // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2017. – Vol.97, № 41. – P. 3250-3254.
148. Park C. Stress, epigenetics and depression: A systematic review / C.Park, J.D.Rosenblat, E. Brietzke // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2019.- Vol.102, № 6- P.139-152.
149. Pedrotti Moreira F. Serum level of nerve growth factor is a potential biomarker of conversion to bipolar disorder in women with major depressive disorder

der / F. Pedrotti Moreira, T.C. Cardoso, T.C. Mondin // *Psychiatry Clin Neurosci.* - 2019. - № 6. - P.57-58. - DOI: 10.1111/pcn.12896. (Jun 6).

150. Peers C. / Modulation of ion channels and transporters by carbon monoxide: causes for concern? // *Front. Physio.* - 2012. - № 3. - P.477. - DOI: 10.3389/fphys.2012.00477 (Mar 4).

151. Permpoonputtana K. Long-term administration of melatonin attenuates neuroinflammation in the aged mouse brain / K. Permpoonputtana, P. Tangweerasing, S. Mukda et.al. // *EXCLI J.* - 2018. - № 7. - P.634-646.

152. Pitman H. Altered expression of interleukin-6, interleukin-8 and their receptors in decidua of women with sporadic miscarriage / H. Pitman, B.A. Innes, S.C. Robson // *Hum Reprod.* - 2013. - Vol. 28, № 8. - P. 2075-2086.

153. Plenis A. Recent Trends in the Quantification of Biogenic Amines in Biofluids as Biomarkers of Various Disorders: A Review / A. Plenis, I. Olędzka, P. Kowalski // *J Clin Med.* - 2019. - № 5. - P.567. - DOI:10.3390/jcm8050640 (May 9).

154. Prins J. R. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders / J.R. Prins, N. Gomez-Lopez, S.A. Robertson // *J Reprod Immunol.* - 2012. - Vol.95, № 9. - P.1-14.

155. Puscheck E. E. The impact of male factor on recurrent pregnancy loss / E.E. Puscheck, R.S. Jeyendran // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* - 2007. - Vol. 19, № 3. - P.222-228.

156. Qin X. Ginsenoside Rf alleviates dysmenorrhea and inflammation through the BDNF-TrkB-CREB pathway in a rat model of endometriosis / X. Qin, Y. Liu, Y. Feng // *Food Funct.* - 2019. - Vol.10, № 1. - P.244-249.

157. Raghupathy R. Modulation of Cytokine Production by the Dihydroprogesterone Metabolite Dihydrodydrogesterone. / R. Raghupathy, M. Al-Azemi // *Am J Reprod Immunol.* - 2015. - Vol.74, № 5. - P.419-426.

158. Rai R. Does first trimester progesterone prophylaxis increase the live birth rate in women with unexplained recurrent miscarriages? / R. Rai, A. Coomarasamy, E.G. Truchanowicz // *B. M. J.* - 2011. - Vol.18. - P.342.

159. Rai R. Recurrent miscarriage / R.Rai, L. Regan // *Lancet*. 2006. - Vol. 12, № 368- P.601-611.

160. Richens Y. Fear of birth-A prospective cohort study of primigravida in the UK / Y.Richens, M.Campbell, T. Lavender // *Midwifery*.- 2019.- № 77. – P.101-109.

161. Roberts C.L. Association between interpregnancy interval and the risk of recurrent loss after a midtrimester loss / C.L. Roberts, C.S. Algert, J.B. Ford // *Hum Reprod*. – 2016. – Vol.31, № 12. – P.2834-2840.

162. Ruduk C. Leucine-rich repeat kinase-2 (LRRK2) modulates paraquat-induced inflammatory sickness and stress phenotype / C.Rudyk, Z. Dwyer, S. Hayley // *J Neuroinflammation*. – 2019. – Vol.16, № 1. – P.120.

163. Rui Wang. Gasotransmitters: growing pains and joys / *Trends Biochemical Science*. – 2014. – Vol.39, № 5. - P.227–232.

164. Ruixue W. The impact of semen quality, occupational exposure to environmental factors and lifestyle on recurrent pregnancy loss / W.Ruixue, Z. Hongli, Z. Zhihong // *J Assist Reprod Genet*. – 2013. – Vol.30, № 11. – P.1513-1518.

165. Russo L.M. A prospective study of physical activity and fecundability in women with a history of pregnancy loss / L.M. Russo, B.W. Whitcomb, S.L. Mumford // *Hum Reprod*. – 2018.- Vol.33, № 7. – P.1291-1298.

166. Rymaszewska J. Recommendations of the Polish Psychiatric Association for treatment of affective disorders in women of childbearing age. Part III: Approach to pregnancy loss and unsuccessful in vitro treatment of infertility / J. Rymaszewska, D. Szczesniak, W.J. Cubała // *Psychiatr Pol*. – 2019. –Vol.53, № 2.-P. 277-292.

167. Ryter S.W. Carbon monoxide: present and future indications for a medical gas / S.W. Ryter, A.M. Choi // *Korean J Intern Med*. – 2013.- Vol. 28, № 2. – P.123-140.

168. Saifi B. Th17 cells and related cytokines in unexplained recurrent spontaneous miscarriage at the implantation window / B.Saifi, S.A. Rezaee, N. Tajic // *Reprod Biomed Online*. – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. 481-489.

169. Sak S. Cytogenetic screening in couples with Habitual Abortions / S. Sak, A. Incebiyik, N.G. Hilali, E. Ağaçayak E, // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* – 2019.- Vol. 48, № 3. -P.155-158.
170. Scott J.R. Validating Evidence and Using Standard Outcomes for Recurrent Pregnancy Loss Tests and Treatments / J.R. Scott // *Clin Obstet Gynecol.* - 2016. - Vol.59, №3. – P.524-534.
171. Semeniuk L.M. Risk markers of reproductive loss in women with hyperandrogenism / L.M.Semeniuk, V.K. Likhachov, T.Y. Yuzvenko // *Wiad Lek.* - 2018.- Vol.71, № 8.- P.1550-1553.
172. Sexuality and depression among pregnant women with recurrent spontaneous abortion / F.M. Francisko, R.Mattar, F.F.Bortoletti, M.U. Nakamura // *Rev Bras Ginecol Obstet.* – 2014.- №4.- P.152-156.
173. Shah I. Unsafe abortion in 2008: global and regional levels and trends / I.Shah, E. Ahman // *Reprod. Health Matters.* - 2010. - Vol.18, № 36. - P.90-101.
174. Shang W. Individualized Hormone Adjustment in the Treatment of Recurrent Spontaneous Abortions / W. Shang, A.Wang, L. Lv // *Cell Biochem Biophys.* – 2015. – Vol.72, № 3. – P.817-820.
175. Sovijit W.N. Ovarian progesterone suppresses depression and anxiety-like behaviors by increasing the Lactobacillus population of gut microbiota in ovariectomized mice. / W.N.Sovijit, W.E. Sovijit, S. Pu // *Neurosci Res.* – 2019.- № 4. – P. 142-143.- DOI: 10.1016/j.neures.2019.04.005(Apr 22).
176. Stefani L.C. BDNF and serum S100B levels according the spectrum of structural pathology in chronic pain patients / L.C. Stefani, F.M. Leite, da Graça L // *Neurosci Lett.* – 2019. - № 7. – P.105-109.
177. Sugiura-Ogasawara M. Possible improvement of depression after systematic examination and explanation of live birth rates among women with recurrent miscarriage / M.Sugiura-Ogasawara, Y.Nakano, Y.Ozaki, T.A. Furukawa // *J Obstet Gynaecol.* – 2013.- Vol.33, № 2.- P.171-174.
178. Tait J.L. Associations between inflammatory and neurological markers with quality of life and well-being in older adults / J.L. Tait, R.L. Duckham, C.M.

Milte // *Exp Gerontol.* – 2019. -№ 6.-P.98-99.-DOI:10.1016/j.exger.2019.110662 (Jul 16).

179. Takahashi N. TRP channels: sensors and transducers of gasotransmitter signals / N. Takahashi , D. Kozai, Y.Mori // *Front. Physio.* – 2012.-№3. -P.324.-DOI:10.3389/fphys.2012.00324 (Mar.24).

180. Tavoli Z. Quality of life and psychological distress in women with recurrent miscarriage: a comparative study. /Z. Tavoli, M. Mohammadi, A.Tavoli // *Health Qual Life Outcomes.* – 2018.- Vol. 16.– P.150.

181. Tersigni C. Recurrent pregnancy loss is associated to leaky gut: a novel pathogenic model of endometrium inflammation? / C.Tersigni,S. D'Ippolito, F. Di Nicuolo // *J Transl Med.* - 2018. – Vol.17, № 1.- P.102.

182. The role of immunotherapy in in vitro fertilization and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis / C. Achilli, M. Duran-Retamal, W. Saab [et all.] // *Fertil Steril.* – 2018.- Vol.110, № 6. –P. 1089-1100.

183. Unit L. Increased levels of plasma IL-1b and BDNF can predict resistant depression patients / L. Unit, G.M. Bastos, H.S. Thurow // *Rev Assoc Med Bra.*- 2019.- Vol. 65, № 3. – P.361-369.

184. Vaginal flora alterations and clinical symptoms in low-risk pregnant women / S.S.Witkin, F.Gondo, M.G. da Silva [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2011. — Vol.71, № 3.-P.158-162.

185. Van Ameringen M. The gut microbiome in psychiatry: A primer for clinicians/ M. Van Ameringen, J.Turna, B. Patterson // *Depress Anxiety.*- 2019. – № 6.- P.89-91.-DOI: 10.1002/da.22936.(Jul 29).

186. Vartanian E.A. The Analysis of Actual Approaches in Evaluating Efficiency of Medical Care of Female Patients with Habitual Miscarriage / E.A. Vartanian, O.V. Gridnev, A.V. Belostotsky // *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranennii Istor Med.* – 2018. – Vol. 26, № 4. – P.236-239.

187. Wee B.A. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and

fertile women / B.A. Wee, M. Thomas, E.L. Sweeney // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* - 2017. - №12. - P.23.

188. Weisbrod A.S. Decreased BDNF in female but not male rats after exposure to stress: a sex-sensitive rat model of stress? / A.S. Weisbrod, E.S. Barry, A.M. Graham // *Stress.* - 2019. - № 5. - P.1-11. - DOI: 10.1080/ 10253890. 2019. 1617692. (May 28).

189. Witkin S. S. Unique alterations in infection-induced immune activation during pregnancy / S.S. Witkin, I.M. Linhares, A.M. Bongiovanni // *B. J. O. G.* - 2011. - Vol. 118, № 2. - P.145-153.

190. Wong L.F. Recurrent early pregnancy loss and antiphospholipid antibodies: where do we stand? / L.F. Wong, T.F. Porter, de Jesús G.R. // *Lupus.* - 2014. - Vol.23, № 12. - P.1226-1228.

191. Xu B.F. Mechanism of hypoxia inducing factor-1 α in low endometrial receptivity / B.F. Xu, X.X. Sun, Y. Feng // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* - 2011. - Vol.46, № 5. - P.355-359.

192. Yang C.J. The epidemiology of recurrent miscarriage: a descriptive study of 1214 prepregnant women with recurrent miscarriage / C. Yang, P.Stone, A.W. Stewart // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* - 2006. - Vol. 46, №4. - P.316-322.

193. Yuan J. Characterization of the subsets of human NKT-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion / J.Yuan, J.Li, S.Y. Huang, X.Sun // *J Reprod Immunol.* - 2015. - Vol. 110, №8. - P.81-88.

194. Zaw Y.H. Blood heavy metals and brain-derived neurotrophic factor in the first trimester of pregnancy among migrant workers / Y.H. Zaw, N. Taneepanichskul // *PLoS One.* - 2019. - № 6. - P.14. - DOI: 10.1371 /journal.pone.0218409 (Jun 14).

195. Zhang L.M. Comparison of the etiological constitution of two and three or more recurrent miscarriage / L. M. Zhang, Y. N. Yang, R.X. Zhang // *Fu Chan Ke Za Zhi.* - 2018. - Vol. 53, № 12. - P.855-859.

196. Zhao J. Depression comorbid with hyperalgesia: Different roles of neuroinflammation induced by chronic stress and hypercortisolism / J. Zhao, X.Gao, A.Wang // *J Affect Disord.* – 2019. - № 5.- P.117-124.

197. Zhu L. Treg/Th17 Cell Imbalance and IL-6 Profile in Patients With Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion / L. Zhu, H. Chen, M. Liu // *Reprod Sci.* – 2017. – Vol. 26, № 6. – P.882-890.

198. Zhu L. Increased natural killer cell subsets with inhibitory cytokines and inhibitory surface receptors in patients with recurrent miscarriage and decreased or normal subsets in kidney transplant recipients late post-transplant. / L. Zhu, M. Aly, H. Wang // *Clin Exp Immunol.* – 2018. - Vol.193, № 2. – P.241-254.

199. Ziganshina M.M. Time course of the cytokine profiles during the early period of normal pregnancy and in patients with a history of habitual miscarriage / M.M. Ziganshina, L.V. Krechetova, L.V. Vanko, M.A. Nikolaeva // *Bull Exp Biol Med.*- 2013. – Vol.154, № 3. - P.385-387.