

Бюджетное учреждение высшего образования
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный университет»

На правах рукописи

Синюкова Татьяна Александровна

**ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО
КОМПЛЕКСА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И
ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Людмила Васильевна Коваленко

Сургут – 2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Иммунный ответ при нормально протекающей беременности	13
1.1.1 Особенности клеточного иммунитета беременных	15
1.1.2 Роль цитокинов при беременности.....	22
1.2 Влияние внутриутробных инфекций на мать и плод.....	27
1.3 Влияние различных факторов на инфицирование.....	30
1.4 Основные этапы патогенеза инфицирования плода	32
1.4.1 Восходящее инфицирование.....	34
1.4.2 Гематогенное инфицирование	36
1.4.3 Смешанное инфицирование.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Организация исследования	40
2.2 Патоморфологический метод исследования последа	41
2.3 Объект исследования (клиническая характеристика обследованных родильниц)	44
2.4 Методы обследования.....	47
2.4.1 Иммунофенотипирование Т-лимфоцитов периферической крови у беременных женщин в I триместре беременности	47
2.4.2 Определение концентрации цитокинов в крови у беременных женщин.....	48
2.4.3 Микробиологические исследования возбудителей инфекций	48
2.4.4 Определение концентрации водородных ионов (рН) вагинального отделяемого	53
2.4.5 Оценка гормональной функции фетоплацентарного комплекса	54
2.4.6 Анализ биохимических показателей крови	54
2.4.7 Оценка состояния здоровья детей раннего возраста.....	55
2.5 Статистический анализ исследования	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	56
3.1 Соматическая патология беременных женщин	56
3.2 Состояние и оценка микробиоценоза урогенитального тракта во время беременности при инфицировании плаценты	57
3.3 Формирование фетоплацентарного комплекса в ранние сроки беременности у женщин с различными путями инфицирования последа	62
3.4 Содержание основных субпопуляции Т-лимфоцитов и цитокинов (IL6 и IL10) у беременных женщин	65
3.5 Исходы беременности. Микробиологическое и патоморфологическое исследования последа у женщин	69
3.6 Состояние здоровья новорожденных.....	78
3.7 Состояние здоровья детей раннего возраста.....	86

ВЫВОДЫ.....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальной проблемой современной медицины является рост числа внутриутробных инфекций (ВУИ) плода и новорожденного. Согласно современным литературным данным, среди причин патологического течения беременности и родов лидирующее место занимает внутриутробная инфекционная патология. Это создает медицинские и социальные проблемы так как во многих случаях дети, перенесшие ВУИ, нуждаются в пожизненной помощи (Romero R. et al., 2006; Mor G., 2008).

Внутриутробные инфекции — это инфекционные заболевания плода или новорожденного, клинические признаки которых могут иметь разнообразное проявление: недоношенность, респираторные нарушения, расстройства желудочно-кишечного тракта, нарушения центральной нервной системы, патология сердечно-сосудистой системы, перинатальная и младенческая смертность и другие (Mor G., 2008; Raghupathy R., 2022). Проникновение инфекционного возбудителя к плоду не всегда приводит к клиническим проявлениям, в таком случае речь идет о внутриутробном инфицировании околоплодной среды и плода.

Достоверная частота встречаемости врожденной внутриутробной инфекции не определена, однако в популяции достигает 10-15%.

Перинатальная смертность в 45% случаев обусловлена внутриутробными инфекциями, в тоже время пренатальное инфицирование считается одной из главных причин врождённых пороков развития плода, что составляет около 80%. Примерно 65% летальных исходов детей в мире детерминированы инфекционными заболеваниями, и в 60-80% случаев перинатальная патология обуславливает детскую инвалидность (Zheng J. et al., 2015; Osadchiy V. et al., 2019; Wang Y. et al., 2021).

Риск заражения и тяжесть течения специфических инфекций во время беременности увеличиваются из-за сочетания физиологических и иммунных

изменений в организме женщины. На сегодняшний день наиболее изученными путями проникновения инфекционных возбудителей к плоду считается восходящий и гематогенный путь, а источником инфекции всегда является мать (Prins J. R. et al., 2012; Глуховец Б. И., 2012; Цинзерлинг В. А., 2014).

Однако, несмотря на наличие инфекционного-воспалительного процесса у беременной женщины, ученые едины во мнении об отсутствии параллелей между тяжестью его течения у матери и развитием патологии у плода (Piccinni M. P. et al., 2000). В ряде случаев течение инфекционного процесса у беременной женщины в легкой форме может стать причиной серьезных заболеваний у плода и новорожденного и наоборот (Saraswathy T. S., 2011; Nawaz M., 2020; Wang Y. Et al., 2021). При этом у плода могут отсутствовать клинические проявления инфекции, но уже начало инфекционного процесса можно диагностировать на уровне плаценты (Zenclussen M. L. et al., 2010; Shelton M. M. et al., 2015; Omowale S. S. et al., 2022). Результаты диагностики плацентарной патологии могут быть ценным ресурсом для выявления новорожденных с высокими рисками неонатальной патологии. Иммунологические особенности матери во время беременности могут обеспечивать передачу возбудителя и обуславливать патологические изменения у плода.

Изучению иммунной системы во время беременности посвящено большое количество публикаций. Убедительно описаны механизмы перестройки иммунной системы во время физиологического течения беременности на границе мать-плацента-плод, изучены особенности перестройки клеточного иммунитета (Birnberg T. et al., 2007; Бердиярова Г. С. и др., 2018; Cornish E. F. et al., 2020) и особенности цитокиновой регуляции (Santhanam U. et al., 1991; Савичева, А. М., 2014; Lima J. et al., 2016). Несмотря на то, что в научном сегменте обсуждается характер реагирования иммунной системы при патологическом течении беременности (Довжикова И.В. и соавт. 2020; Гудель А.С. и соавт, 2021; Нахамчен Л.Г. и соавт., 2022), в том числе при наличии инфекционного процесса, однако особенности иммунитета при восходящем, гематогенном и смешанном путях

изучены недостаточно. Кроме того, вопросы механизмов формирования плацентарной недостаточности при разных путях инфицирования остаются открытыми.

Воздействие инфекции на плод может быть неизвестно, последствия трудно предсказуемы, а диагностика – сложна (Saraswathy T. S. et al., 2011). В настоящее время в литературе активно обсуждается тема плацентарного происхождения хронических заболеваний. Плод восприимчив к программированному развитию во время беременности, что предрасполагает его к клинически выраженным заболеваниям в детском и взрослом возрасте (Saraswathy T. S. et al., 2011; Белоцерковцева Л. Д. др., 2018). Несмотря на то, что в научном сегменте обсуждается характер реагирования иммунной системы при патологическом течении беременности, в том числе при наличии инфекционного процесса (Довжикова И.В. и соавт. 2021; Гудель А.С. и соавт, 2021; Нахамчен Л.Г. и соавт., 2022), однако особенности иммунитета при восходящем, гематогенном и смешанном путях изучены недостаточно. Кроме того, вопросы механизмов формирования плацентарной недостаточности при разных путях инфицирования остаются открытыми.

Воздействие неблагоприятных факторов, в том числе наличие заболеваний у матери на здоровье плода и новорожденного (Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V. et al 2022; Папышева О.В. и соавт., 2022; Морозов С.Г., и соавт., 2022) активно обсуждается. Однако дискуссионными остаются вопросы влияния инфекции на плод и возникновения последствий, в виду сложности их диагностики во время беременности (Озолина Л.А. и соавт., 2017). Поэтому представляет интерес влияния путей инфицирования фетоплацентарного комплекса на состояние здоровья новорождённых и детей раннего возраста.

Общепринятые профилактические и лечебные мероприятия не всегда могут осуществляться именно у беременных женщин. Изучение функционирования иммунной системы и формирование фетоплацентарного комплекса при различных путях его инфицирования важны для понимания механизмов развития

инфекционного процесса между матерью и плодом, что позволит разработать новые превентивные стратегии для улучшения здоровья матери и ребенка.

Цель исследования установить взаимосвязь между инфекционным поражением фетоплацентарного комплекса и состоянием здоровья новорожденных и детей раннего возраста при восходящем, гематогенном и смешанном путях его инфицирования.

Задачи исследования

1. Изучить состояние Т-клеточного иммунитета и особенности воспалительного поражения плаценты при восходящем, гематогенном и смешанном путях инфицирования.
2. Установить связь между гормонами фетоплацентарного комплекса и цитокиновым профилем беременной женщины.
3. Исследовать взаимосвязь между уровнем кортизола и состоянием фетоплацентарного комплекса в зависимости от путей инфицирования.
4. Охарактеризовать состояние плаценты при ее воспалительном поражении на фоне разных путей ее инфицирования.
5. Установить взаимосвязь между разными путями инфекционного поражения фетоплацентарного комплекса и состоянием здоровья новорождённых.
6. Изучить влияние внутриутробного инфицирования плода на последствия перинатального поражения центральной нервной системы у детей раннего возраста.

Научная новизна

1. Впервые изучена специфика функциональной активности Т-лимфоцитов у беременных с морфологическими признаками восходящего, гематогенного и смешанного внутриутробного инфицирования. При гематогенном инфицировании выявлены неблагоприятные признаки повышения Т-лимфоцитов хелперов (CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), при смешанном инфицировании обнаружено повышение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и снижение иммунорегуляторного индекса.

2. Впервые установлены связи между наличием аэробного неспецифического вагинита и развитием восходящего инфицирования в последе, между реактивными изменениями клеток цервикального канала с инфекционно – воспалительными изменениями в последе (ОШ=2,13).

3. Доказана роль повышения уровня кортизола в нарушении формирования фетоплацентарного комплекса, росте и развитии плода при восходящем и гематогенном инфицировании.

4. Установлена взаимосвязь между инфицированием фетоплацентарного комплекса и частотой перинатальных поражений центральной нервной системы, а также заболеваемостью детей раннего возраста. При восходящем, гематогенном и смешанном инфицировании диагностирована высокая частота перинатальных поражений центральной нервной системы. При восходящем инфицировании выявлена высокая частота болезней органов дыхания, при смешанном – болезней крови и кроветворных органов и органов дыхания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что гематогенный и смешанный пути проникновения инфекции приводят к активации клеточного иммунитета, что выражается при гематогенном пути в повышении Т-лимфоцитов хелперов и Т-цитотоксических; при смешанном - в повышении цитотоксических лимфоцитов и снижении иммунорегуляторного индекса.

Повышение уровня кортизола при восходящем и гематогенном путях инфицирования сопровождается снижением количества интерлейкина 10 в первом триместре беременности. Статистически значимое снижение интерлейкина 10 коррелирует с высокой частотой встречаемости промежуточных ворсин, как маркера нарушения формирования фетоплацентарного комплекса, что сопровождается снижением массы тела новорожденного при гематогенном пути инфицирования.

Инфицирование фетоплацентарного комплекса способствует росту частоты перинатальных поражений центральной нервной системы и росту частоты заболеваний у детей раннего возраста (до 3 лет).

Методология и методы исследования

Работа выполнена на основе ретроспективного и проспективного исследования беременных женщин высокой группы инфекционного риска. В исследовании использовано современное высокотехнологическое научное оборудование. Проведено патоморфологическое исследование последов (осмотр и макроскопическое описание плодных оболочек и ворсинчатой части пуповины). Иммунофенотипирование основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD3+/CD4+, CD3+/CD8+ (абс., %)) венозной крови у беременных женщин, проводили в первом триместре с использованием метода проточной цитофлуориметрии. Анализ цитокинов (IL-6, IL-10) проводили методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови беременных женщин в первом и втором триместрах беременности. Цитологическое исследование проводили с окраской мазков по Паппенгейму (околоплодные воды), по Романовскому-Гимзе (кровь). Бактериологическое исследование биологических материалов на наличие аэробных и факультативно-анаэробных бактерий проводили с забором материала из цервикального канала (в 1 триместре беременности), с материнской и плодовой частей плаценты, из ушка новорожденного. Серологическим методом исследования у беременной (иммуноферментный анализ) определяли наличие иммуноглобулинов классов М и G в сыворотке крови к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловирусу, краснухе, токсоплазме. Диагностику биоматериала из цервикального канала на хламидии, гарднереллы проводили молекулярно-биологическим методом с применением полимеразной цепной реакции. Концентрацию гормонов фетоплацентарного комплекса (РАРР-А, хорионический гонадотропин, α -фетопротеин, кортизол, эстриол) в сыворотке крови беременных женщин проводили в первом и втором триместрах беременности. Биохимический анализ крови матери (общий белок и С - реактивный белок) проводили в 10-12 недель беременности. Состояние детей оценивали при рождении по шкале В. Апгар. Изучение состояния здоровья новорожденных и детей раннего возраста проводили по данным выписок новорожденных и учетных форм № 025/у. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ

Microsoft Excel и Statistica 10.

Положения, выносимые на защиту

1. При смешанном пути инфицирования плаценты в отличие от восходящего и гематогенного отмечаются сдвиги в иммунном ответе беременной, связанные с иммунодепрессией, что обуславливает тяжесть развития фетоплацентарной недостаточности.

2. При восходящем, гематогенном и смешанном инфицировании последа происходит повышение уровня кортизола и снижение уровня противовоспалительного IL-10, что сопровождается нарушением формирования фетоплацентарного комплекса. При восходящем инфицировании отмечена компенсированная плацентарная недостаточность, при смешанном в стадии субкомпенсации.

3. У беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом при восходящем, гематогенном и смешанном инфицировании возрастает вероятность развития перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных, а также их последствий. В дальнейшем у детей раннего возраста отмечается рост заболеваемости.

Личный вклад автора

Автором лично проведен независимый анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования. Дизайн выполнен в соответствии с целью и задачами исследования. Получены исходные данные лабораторного исследования, проведена их систематизация и интерпретация. Диссертантом проведена статистическая обработка результатов исследования, изложены выводы и практические рекомендации. В обсуждении результатов исследования использовался сравнительный анализ личных наблюдений и литературных данных. Автором самостоятельно подготовлены публикации по теме диссертационного исследования и оформлена рукопись диссертации.

Апробация работы

Основные результаты исследования были доложены на международных и всероссийских конференциях:

1. Всероссийской конференции с международным участием молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии, г. Санкт-Петербург, 2015;
2. VI Международной молодежной научно-практической конференции «Научные исследования и разработки молодых ученых», г. Новосибирск, 2015;
3. XXIII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, г. Санкт-Петербург, 2017;
4. IV Всероссийской конференции молодых ученых «Наука и инновации XXI века», г. Сургут, 2017;
5. XXIV Всероссийской конференции с международным участием молодых ученых «Актуальные проблемы биомедицины - 2018», г. Санкт-Петербург, 2018;
6. III Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере», г. Сургут, 2018;
7. IV Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере», г. Сургут, 2019);
8. XV Конгрессе Международной ассоциации морфологов, г. Ханты-Мансийск, 2020;
9. XXVII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2021» (Санкт-Петербург, 2021).
10. II Международном форуме геномных и медицинских биотехнологий «От рождения до активного долголетия», г. Сургут, 2023г.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 141 страницах, иллюстрирована 22 рисунками, 29 таблицами и включает четыре главы: введение, обзор литературы, материалы и

методы исследования, результаты собственных исследований, а также заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы состоит из 245 источника, из которых 83 отечественных и 162 - иностранных авторов.

Соответствие научной специальности

Диссертационное исследование соответствует научной специальности 3.3.3. «Патологическая физиология» по направлениям исследования:

1. Исследование особенностей этиологических факторов, вызывающих развитие повреждения, и характера их воздействия на уровне клеток, органов и систем организма.
2. Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний.
3. Изучение механизмов системных изменений при локальном повреждении и закономерностей генерализации патологических процессов.

Внедрение результатов исследования

Результаты научных исследований используются при чтении лекций и проведении семинаров на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии и патофизиологии и общей патологии медицинского института БУ ВО "Сургутский государственный университет" (628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1).

ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Иммунный ответ при нормально протекающей беременности

Проблемы иммунологии беременности сложны и недостаточно изучены. Иммунная система является сложной адаптивной биологической системой, которая способна к самоорганизации, распознаванию и обучению. Основная функция иммунной системы заключается в защите организма от чужеродных ей антигенов. Во время беременности в иммунной системе матери происходят серьезные изменения, с одной стороны направленные на защиту матери и плода от вторжения патогенных агентов, с другой стороны, исключая иммунные реакции против аллогенного плода. На ранних стадиях беременности на границе между матерью и плодом развивается преимущественно провоспалительный фенотип. Успешная имплантация начинается с проникновения клеток трофобласта через поверхностную эпителиальную выстилку децидуальной оболочки, затем дальнейшего прикрепления и инвазии, что приводит к образованию плаценты. Развитие беременности зависит от скоординированного баланса между вторгающимся трофобластом и материнской децидуальной оболочкой, где иммунные клетки представляют собой основной клеточный компонент. Постимплантационная децидуальная оболочка содержит большое количество врожденных и адаптивных иммунных клеток. Около 70% децидуальных лейкоцитов представляют собой естественные клетки-киллеры (NK), 20–25% - макрофаги и 1,7% - дендритные клетки (ДК); примерно 3–10% составляют Т-клетки (Aluvihare V. R. et al., 2004; Zenclussen A. C., 2013; Yao Y. et al., 2019), а В-клетки присутствуют в небольших количествах (Wicherek L., 2009). Кроме того, менее 5% CD45+ иммунных клеток в децидуальной оболочке являются нейтрофилами (Ashkar A. A., 2000; Shimada S. et al., 2006). Интересно, что уменьшение количества иммунных клеток приводит к прерыванию беременности (Blois S. M. et al., 2007, Zenclussen M. L. et al., 2010). Так, NK-клетки имеют

решающее значение для инвазии трофобласта в эндометрий, при отсутствии НК-клеток, клетки трофобласта не способны достигать сосудов эндометрия, что приводит к прерыванию беременности (Hanna J. et al., 2006). Снижение количества дендритных клеток (ДК) так же препятствует имплантации бластоцисты и формированию децидуальной оболочки. Предполагается, что ДК могут влиять на ангиогенный ответ, ингибируя созревание кровеносных сосудов (Birnberg T. et al., 2007). Таким образом, снижение количества макрофагов, НК-клеток или дендритных клеток оказывает негативное влияние на имплантацию, формирование децидуальной оболочки и развитие плаценты (Blois S. M. et al., 2007, Zenclussen M. L. et al., 2010).

Присутствие иммунных клеток в зоне имплантации не связано с реакцией на плод как «чужой» антиген, оно направлено на развитие и защиту беременности. Поэтому иммунный ответ в зоне имплантации не подавляется, а напротив - активен и тщательно контролируется.

Существует большое количество противоречащих друг другу исследований, одни из которых рассматривают беременность как состояние воспаления, другие отражают противоположную точку зрения. Вместе с тем, при беременности выделяют три четко выраженные иммунные фазы, характеризующиеся различными биологическими процессами и клиническими проявлениями.

Фаза имплантации и плацентации развивается в первом - начале второго триместра беременности и напоминает «открытую рану», которая отмечается выраженной воспалительной реакцией. Начало имплантации характеризуется высоким уровнем провоспалительных Т-хелперов (Th)-1 и цитокинов - IL-6, IL-8, TNF- α (Koga K., Mor G., 2008; Jasper M. J. et al., 2010; Thaxton J. E., 2010; Yoshinaga K., 2008). Эти цитокины могут секретироваться клетками эндометрия и клетками иммунной системы, привлекаемыми к месту имплантации (Mor, G., 2008). Сам процесс децидуализации эндометрия ассоциируется с особым характером клеточной инфильтрации и спектром экспрессируемых цитокинов, хемокинов, факторов роста и молекул адгезии (Paria B. C. et al., 2002; Dunn C. L. et al., 2003), что определяет процесс имплантации, моделирования спиральных артерий и

становление маточно-плацентарного кровообращения (Abrahams V. M., 2004; Mor G., 2008; Koga K., Mor G., 2010). Эти изменения регулируются стероидными гормонами яичников - 17β -эстрадиолом и прогестероном (Dunn C. L. et al., 2003; Akbas G. E., Taylor. H. S., 2004; Solano, M. E., 2020). При этом беременная женщина может чувствовать себя больной, так как ее организм пытается приспособиться к присутствию плода. Таким образом, первый триместр беременности является провоспалительной фазой (Mor G., 2002).

При патологическом течении беременности возможна гиперфункция клеток Th1, продуцирующих провоспалительные цитокины включая интерферон гамма (IFN- γ), что может приводить к избыточно выраженным воспалительным реакциям в организме беременной, особенно при персистенции инфекционных агентов (Mor G., 2008).

Вторая иммунологическая фаза беременности характеризуется индукцией противовоспалительного состояния и является оптимальной для матери и быстрого роста и развития плода. Мать, плацента и плод симбиотичны, клинически женщина чувствует себя хорошо - иммунный ответ больше не носит признаков провоспалительной реакции.

Во время последней иммунологической фазы беременности плод завершает период внутриутробного развития и готов к взаимодействию с внешним миром. Индукция родов ассоциируется с возобновлением воспалительной реакции, отмечается приток иммунных клеток в миометрий, что способствует рецидиву воспалительного процесса (Romero R., 2006). Провоспалительная среда способствует сокращению матки, изгнанию плода и отторжению плаценты. Таким образом, беременность сопровождается развитием провоспалительного или противовоспалительного состояний, в зависимости от стадии беременности (Romero R., 2005; Mor G., 2008).

1.1.1 Особенности клеточного иммунитета беременных

В настоящее время сформировалось представление, что иммунные нарушения при беременности могут быть обусловлены аутоиммунными

изменениями или развитием инфекционного заболевания (процесса). По мнению авторов первой точки зрения, (в частности, иммунолога-трансплантолога П. Медавара) общее подавление иммунитета снижает вероятность антиген-специфического ответа против полуаллогенного плода. Такой взгляд предшествовал современным данным об иммунологии и строении плаценты. Хотя точные механизмы толерантности к плоду все еще не изучены, известны многочисленные механизмы локального контроля воспаления и специфического Т-клеточного ответа (Medina K. L. et al., 1993; Abu-Raya B. et al., 2020).

Вторая точка зрения на иммунные изменения при беременности базируется на представлении о смещении Th2 звена иммунитета, имеющем жизненно важное значение для течения беременности (рис.1). Большинство результатов, подтверждающих сдвиги Th2 звена иммунитета, получены при исследовании локального взаимодействия материи и плода, а не реакций системного иммунитета. Было показано, что воспалительные изменения наступают в критические периоды: в начале и конце беременности и местный иммунитет фетоплацентарного комплекса смещен преимущественно в сторону Th2 лимфоцитов (Medina K. L. et al., 1993; Abu-Raya B. et al., 2020, Wang W. et al., 2020; Naim N. et al., 2020). Хотя беременность ассоциируется с изменениями в субпопуляциях Т-клеток, полученные данные противоречивы и смещение системного иммунитета в сторону Th2 поддерживается не всеми авторами (Wang W. et al., 2020).

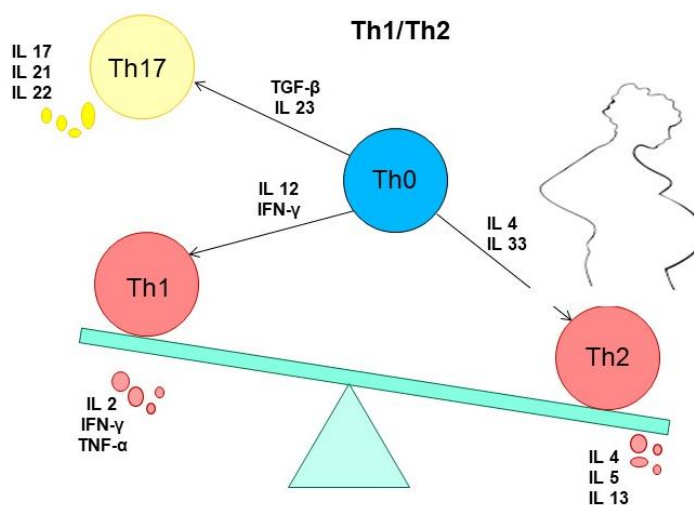


Рисунок 1. Схема клеточного иммунитета во время беременности

Th0 – наивные Т-лимфоциты, Th1- Т- хелперы 1 типа, Th2- Т хелперы 2 типа, Th17- Т - хелперы 3 типа. Наивные Th 0 клетки могут дифференцироваться в хелперные клетки 1 типа (Th1) или 2 типа (Th2). Под действием провоспалительного цитокина IL12, Т- клетки дифференцируются в клетки Th1, важные для клеточного иммунитета и защиты от вирусной инфекции, а под влиянием IL4 дифференцируются в Th2 клетки, что обуславливает поддержание фазы развития плода. Механизм регуляции между Th1 и Th2 обусловлен взаимным ингибированием.

Первый и второй тип Т-хелперов продуцируют разные виды цитокинов (рис. 2). Т-хелперы первого типа (Th1) синтезируют интерлейкин 2 (IL-2), γ -интерферон (IFN $-\gamma$) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), обеспечивая реакции Т-клеточного звена иммунитета. В то время как Т-хелперы второго типа (Th2) секретируют интерлейкин-4 (IL-4), который является маркером Th2 субпопуляции, а также IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и IL-13, способствуя формированию гуморального иммунного ответа. Эффективным индуктором дифференцировки Т-лимфоцитов является цитокиновое окружение. Под действием IL-12, а также IL-18 опосредующего стимуляцию синтеза IFN $-\gamma$ в сочетании с антигенным и костимулирующими сигналами, индуцирует дифференцировку Т-хелперов (Th0) в эффекторные клетки Th1. Тогда как IL-4, продуцируемый тучными клетками и естественными Т-киллерами, побуждает наивные Т-клетки к дифференцировки в Th2. Тимический стромальный лимфопоэтин также стимулирует переход наивных Т-хелперных клеток в Th2 (Medina K. L. et al., 1993; Abu-Raya B. et al., 2020).



Рисунок 2. Схема механизма регуляции дифференцировки Т-хелперов и продукция цитокинов

АПК- антигенпрезентирующая клетка, ГКГ - рецептор главного комплекса гистосовместимости на мембране, АГ-антиген, ТКР- Т-клеточный рецептор

Клетки Th1 участвуют в элиминации внутриклеточных бактерий и вирусов, а также в реакциях гиперчувствительности замедленного типа. Клетки Th2 стимулируют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, иммунный ответ на внеклеточные патогены, включая гельминты, играют большую роль в индукции аллергических реакций немедленного типа (Nakayama T., 2017). Цитокины синтезируемые Th1- и Th2-лимфоцитами, способны ингибировать функциональную активность друг друга, так IL-2 подавляет пролиферацию лимфоцитов, индуцированную IL-4, и наоборот. IFN - γ блокирует подавление секреции антител класса IgE и снижение функциональной активности цитотоксических лимфоцитов, индуцированное IL-4 (Naim N. et al., 2020).

Во время беременности в иммунной системе происходят изменения, которые, с одной стороны, могут приводить к снижению выраженности аутоиммунных процессов, с другой - к тяжелому течению инфекционных заболеваний. Прогрессивный переход от клеточно-опосредованного провоспалительного Th1-клеточного ответа к гуморальному противовоспалительному, или Th2-клеточному ответу начинается на ранних сроках беременности (Medina K. L. et al., 1993) (рис.3). Однако абсолютное количество лимфоцитов и процент от общего количества Т-клеток существенно не различаются в течение первого, второго и третьего триместров беременности (Balzar S., 2021; Wang W. et al., 2022), в то время как количество Т-клеток во время беременности ниже, чем до беременности (Abu-Raya B. et al., 2020).

В одних исследованиях установлено, что во время беременности происходит снижение общего количества CD3⁺ Т-клеток в крови. Процентное содержание CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов у женщин на разных сроках беременности существенно не различается (Balzar S., 2021; Wang W. et al., 2022), в других - существенных изменений в процентном содержании клеток CD4⁺, CD8⁺, а также в соотношении CD4⁺ /CD8⁺ на всех сроках беременности не выявлено (Abu-Raya B. et al., 2020).

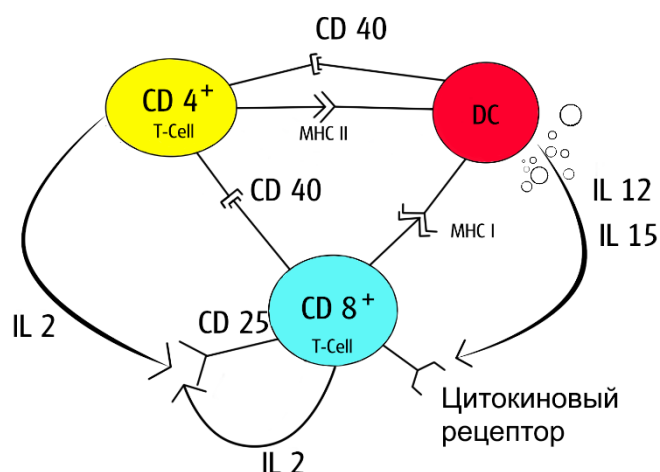


Рисунок 3. Схема взаимодействия Т-лимфоцитов (Т-хелперов и Т-цитотоксических)

DC- дендритные клетки, CD4⁺ - Т- лимфоциты хелперы, CD8⁺ - Т-цитотоксические лимфоциты

Однако если сравнивать количество Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток с периодом до беременности и во время беременности, то в первом и третьем триместрах беременности они были ниже, тогда, как количество супрессорных Т-клеток было выше в первом триместре беременности (Watanabe M. et al., 1997). По данным Вавиловой Т.В. и соавт. у пациенток с непрогрессирующей беременностью есть незначительные изменения в показателях Т-клеточного иммунитета, в сторону снижения, что может говорить о наличии бактериальной либо вирусной инфекции или об иммунодефицитном состоянии. Авторы предполагают, что снижение CD3⁺CD8⁺ клеток и одновременное повышение цитокинов, может говорить о наличии инфекций, передающихся половым путем (Вавилова Т. В. И др., 2012).

Во время беременности происходит уменьшение иммуннорегуляторного индекса (ИРИ), отсутствие таких изменений рассматривается как фактор риска патологии беременности. Изменения ИРИ регистрируются уже к концу 1 триместра беременности. Не исключено, что гормональная перестройка во время беременности (в частности - изменение уровня простагландина E2, появление хорионического гонадотропина и трофобластического бета1-гликопротеина), также влияет и на дифференцировку Th-клеток. Простагландин E2 синтезируется

вначале беременности и оказывает большое влияние супрессорное влияние на активность рецепторов лимфоцитов к IL-2. Уровень эстрадиола в сыворотке во время беременности увеличивается в 500 раз (Pazos M. et al., 2012; Deng W. et al., 2022). Есть данные о том, что низкий уровень эстрадиола способствует ответу Th1, тогда как высокий уровень эстрадиола способствует ответу Th2 (Kourtis A. P. et al., 2014). Повышенный уровень прогестерона ингибирует Th1-ответ во время беременности и может индуцировать цитокины Th2-типа, например, IL-4 и IL-5 (Piccinni M. P. et al., 2000; Piccinni M. P. et al., 2021). По-видимому, всплеск эстрогенов и прогестерона в конце первого триместра приводит к обратимой инволюции тимуса во время беременности, что может обуславливать снижение уровня как Т-лимфоцитов хелперов, так и цитотоксических Т-клеток (Симонова Е. Ю., Косырева А. М., 2014; Ahn S. H. et al., 2022). Пик концентрации хорионического гонадотропина в крови беременной женщины предшествует максимальному снижению количества Т-хелперов.

В одних исследованиях не было обнаружено изменений в клетках Th1/Th2 во время беременности и стабильной концентрации CD3 + CD8 - IFN- γ + клеток во время беременности (Lissauer D. et al., 2014). В других исследованиях было показано, что уровень IL-2 в плазме (указывающий на клетки Th1) был ниже в послеродовом периоде в сравнении со всеми триместрами беременности (Aghaеepour N. et al., 2017). Таким образом, в дополнение к снижению числа Т-клеток в крови во время беременности, клетки в целом имеют сниженную активность без какого-либо явного смещения в сторону фенотипа Th2.

Совсем недавно идентифицированы регуляторные Т-клетки (Treg) или Т-хелперы 3 типа (Th3) (Костинов М. П. и др., 2016), играющие иммуносупрессивную роль, в том числе в период беременности (Nellore A. et al., 2021). Основные доказательства роли Treg в формировании иммунной толерантности матери к антигенам плода были получены в экспериментах на мышах (Zenclussen M. L. et al., 2010). В настоящее время известно, что количество Treg колеблется в крови во время менструального или эстрального цикла, что вероятно, является необходимым условием для развития беременности (Zenclussen A. C., 2013).

Исследования, посвященные изучению роли этих клеток в период беременности, свидетельствуют об увеличении пула Т хелперов 3 типа, его распределении в организме и изменении соотношения про- и противовоспалительных цитокинов (Макарьков А. И. и др., 2012; Степанова Е. О. и др., 2013; Костинов М. П. и др., 2016).

НК-клетки имеют решающее значение на ранних сроках беременности. НК-клетки плацентарной ткани опосредуют инвазию трофобласта и формирование плаценты на ранних сроках беременности (Kennedy P. R. et al., 2016; Wang X. Q. et al., 2018), на их долю приходится до 70 % децидуальных стромальных лейкоцитов. После формирования плаценты роль НК-клеток становится менее важной, и их количество в децидуальной оболочке уменьшается (Агнаева А. О. и др., 2017). Показано также, что количество НК-клеток в крови матери начинает снижаться после 20-й недели беременности (Yang F. et al., 2019). Молекулы HLA-G ингибирует рецепторы натуральных киллеров, обеспечивая снижение киллингового эффект по отношению к трофобласту (Choudhury R. H. et al., 2017).

НК-клетки крови составляют около 10–15 % циркулирующих лейкоцитов крови беременной женщины. Их основная функция в ответе на инфекционные антигены проявляется в стимуляции секреции цитокинов, в частности – IFN- γ , и усилении адаптивного ответа. Эти клетки обладают цитотоксичностью и при стимуляции активирующим лигандом лизируют клетки-мишени (Акпербекова И. С. и др., 2020).

Нормальную беременность сравнивают с состоянием покоящегося системного воспаления, тогда как роды сравнивают с иммунной реакцией, обеспечивающей привлечение иммунных клеток не только на границе между матерью и плодом, но и в системном кровотоке (Yang F. et al., 2019). В-лимфоциты во время беременности обеспечивают гуморальный ответ - продукцию защитных антител против отцовских антигенов и аутоантител, которые могут привести к осложнениям беременности (Muzzio D., 2013).

Субпопуляционный состав В-лимфоцитов значительно различается у беременных и небеременных женщин и изменяется с течением беременности,

начиная от поздних сроков беременности до послеродового периода (Lima J. et al., 2016).

Показано, что эстрогены снижают В-клеточный лимфопоэз во время беременности (Medina K. L. et al., 1993). Некоторые авторы (Grimaldi C. M. et al., 2002; Quatrini L. et al., 2021) и влияют на активность В-клеток. Снижение уровня лимфоцитов начинается с 34 недели, когда количество CD19⁺ клеток в крови значительно уменьшается. В эксперименте показано, что в ответ на гриппозную инфекцию титры антител ниже у беременных мышей (Köver A. et al., 2022).

В настоящее время знаний о влиянии В-клеток на беременность недостаточно, не исключается, что реакции В-клеток на беременность сопоставимы с их реакцией на инфекцию (Nellore A. et al., 2021).

1.1.2 Роль цитокинов при беременности

На сегодняшний день количество описанных человеческих цитокинов не менее 33 (Kubick N. et al., 2021). Цитокины представляют собой разнообразное семейство растворимых малых белков, экспрессируемых различными типами клеток и тканей, которые действуют как иммунные медиаторы. Профиль их экспрессии используется для классификации иммунных ответов и функционального состояния иммунной системы. Хотя цитокины секретируются многими иммунными клетками, Т-клетки играют ключевую роль в определении характера иммунного ответа (Miller D. et al., 2020).

При нормально протекающей беременности наблюдается легкое контролируемое системное воспаление в сравнении со здоровыми небеременными женщинами. В это время клетки врожденной иммунной системы проявляют активированный фенотип с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IL-1 β (Ferguson K. K. et al., 2017). Важнейшая роль провоспалительных цитокинов подтверждена в успешной имплантации (Denney J. M. et al., 2011, K. Pantos, et al., 2022).

Поддержание соответствующего баланса про- и противовоспалительных цитокинов необходимо на протяжении всей беременности, и развитие некоторых

видов патологии связывают с вариабельностью экспрессии цитокинов. Плацента, полученная при преждевременных родах связанных с инфекцией половых путей, характеризуется признаками микробного инфицирования в 25-40% случаев, а в амниотической и цервикагинальной жидкости регистрируется повышение концентраций воспалительных цитокинов - IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α (Kacerovsky M. et al., 2015). Показано, что провоспалительные цитокины в ответ на микробные продукты (липополисахариды бактерий) продуцируются также гестационными тканями (Huleihel M. et al., 2004). В целом нарушение баланса цитокинов может обуславливать преждевременные роды (Santhanam U. et al., 1991).

Повышенный уровень TNF- α на поздних сроках беременности связывают с развитием преэклампсии, тогда как сниженный уровень IL-10 – с преждевременными родами (Denney J. M. et al., 2011; Spence T. et al., 2021) Сходные данные получены Е.Н. Кравченко, А.В. Мишутиной (Кравченко Е. Н., Мишуткина А. В., 2012): при угрозе прерывания беременности содержание IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-2, интерферонов IFN - α и IFN - γ в сыворотке крови увеличивалось в различной степени по сравнению с аналогичными величинами при физиологической беременности.

Одни исследования показывают, что уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β и TNF- α) повышается в амниотической жидкости во время беременности и родов (Pantos K. et al., 2022), уровень плазматических провоспалительных цитокинов (IL-2 и IFN - γ) при беременности снижается, а противовоспалительных (IL-4 и IL-10) повышается (Kumar A. et al., 2013, Yockey L. J., Iwasaki. A., 2018). Однако количество клеток, секретирующих IFN- γ и IL-4, постепенно увеличивается по мере развития беременности по сравнению с послеродовым периодом (Zenclussen, A. C., 2013). Напротив, в других работах показано, что процент покоящихся CD4⁺ клеток, экспрессирующих CXCR3 и CCR4, существенно не менялся на разных стадиях беременности (Piccinni M. P. et al., 1995).

IL-10 является противовоспалительным цитокином. На животных моделях было показано, что он является ингибитором преждевременных родов (Robertson

S. A. et al., 2006). Он продуцируется макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, тучными клетками, натуральными клетками-киллерами, а также, во время беременности продуцируется цитотрофобластами, синцитиотрофобластами, хорионом (Kacarovsky M. et al., 2015). Имеются противоречивые сообщения об изменениях уровня IL-10 при беременности. Одни исследователи выявили более высокие медианы концентрации IL-10 в амниотической жидкости у женщин в конце беременности, по сравнению со вторым триместром, другие не наблюдали изменений концентрации IL-10 в амниотической жидкости, материнской плазме или материнской сыворотке с увеличением гестационного возраста (Sezen D. et al., 2008; Weissenbacher T. et al., 2012; Raghupathy R., 2022). Однако у беременных женщин обнаруживаются значительно более высокие концентрации IL-10, чем у небеременных (Holmes V. A. et al., 2003). Gotsch F. et al., считают, что уровень IL-10 во втором триместре не коррелирует со временем родов (Gotsch F. et al., 2008), в то же время другие ученые обнаружили более высокие уровни IL-10 у пациенток, которые впоследствии родили раньше срока (Apuzzio J. et al., 2004). Уровни IL-10 связывают также с наличием инфекции у беременной, например, более высокие концентрации IL-10 в амниотической жидкости были обнаружены при преждевременных родах, связанных с инфекцией или воспалением (Gotsch F. et al., 2008). Есть данные о противоречивых провоспалительных эффектах IL-10, а также влиянии на стимуляцию продукции IL-8 и роль в регуляции биосинтеза простагландинов в тканях плода (Mitchell M. D. et al., 2004).

IL-6 - представляет собой многофункциональный цитокин, играющий ключевую роль в воспалительном ответе и в управлении дифференцировкой Т-клеток в адаптивном иммунитете. Этот цитокин продуцируется широким спектром клеток, таких как макрофаги, фибробласты, Т и В-лимфоциты, эндотелиоциты, клетки миометрия, адипоциты, опухолевые клетки (Prairie E. et al., 2021). IL-6 является одним из важнейших цитокинов, регулирующих течение беременности, синтезируется и секретируется клетками трофобласта человека (Prins J. R. et al., 2012; Goeden V. et al., 2016). За счет плейотропности, IL-6, как было показано в различных исследованиях, выполняет несколько функции на разных стадиях

беременности, включая имплантацию, эмбриогенез, беременность и роды (Prins J. R. et al., 2012).

Кроме этого, IL-6 может контролировать воспаление, сводя к минимуму влияние других воспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и TNF- α (Левкович М. А. и др., 2016). Учитывая продукцию IL-6 плодными оболочками человека, ряд авторов связывают повышение его уровня и его экспрессию клетками амниона и хориона с проникновением инфекционных антигенов (Santhanam U. et al., 1991; Fortunato S. J. et al., 1994; Menon R. et al., 1995; Romero R. 2005). Инфекция и повреждение тканей могут увеличить выработку IL-6 и вызвать воспалительную реакцию организма путем стимуляции ответа острой фазы (Vilotić A. et al., 2022).

В настоящее время IL-6 рассматривают как один из маркеров патологических процессов во время беременности. Этот цитокин считается одним из изученных биомаркеров при спонтанных преждевременных родах и преждевременном разрыве плодных оболочек (Щербаков В. И. и др., 2019). В литературе есть данные, свидетельствующие о повышении концентрации IL-6 в амниотической жидкости (Romero R. et al., 2014), цервико-вагинальной жидкости, плодных оболочках, децидуальной оболочке (Lockwood C. J. et al., 2010), миометрии (Rauk P. N. et al., 2001) и шейке матки при преждевременных родах и преждевременном разрыве плодных оболочек (Chai M. et al., 2012), как при микробной инвазии внутриамниотической полости, так и при отсутствии инфекции (Prins J. R. et al., 2012; Omere C. et al., 2020).

Предполагается, что IL-6 является очень важным циркулирующим маркером эндотелиальной дисфункции (Anwer M. Y. et al., 2017). Среди маркеров воспаления, которые повышаются при преэклампсии, часто упоминают, что IL-6 содержится в более высоких концентрациях в сыворотке крови у пациенток с преэклампсией, чем у женщин с нормально протекающей беременностью (Vitoratos N. et al., 2010; Wang Y. et al., 2021). Уровень сывороточного IL-6 более 0,82 нг/дл может быть ранним лабораторным маркером преэклампсии. Повышенный уровень IL-6 ингибирует ремоделирование сосудов и обуславливает повреждение

эндотелия и развитие преэклампсии (Nawaz M., Verma M. K., 2020; Spence T. et al., 2021).

В настоящее время нет ответа на вопрос: какой уровень снижения или повышения IL-6 является критическим и представляет угрозу для развития беременности. Поэтому как снижение, так и повышение содержания IL-6 в сыворотке крови беременной женщины будет свидетельствовать о патологическом развитии беременности (Shelton M. M. et al., 2015; Щербаков В. И. и др., 2019). При физиологическом течении беременности, цитокины синтезируемые в ходе первичного иммунного ответа, не достигают системного кровотока и не стимулируют системных эффектов, при патологическом течении беременности наблюдается генерализованная активация иммунной системы. В начале беременности провоспалительные цитокины образуются в малом количестве, уравнивая процессы инвазии и отторжения трофобласта. Нарушение цитокинового баланса преимущественно в сторону провоспалительных факторов приводит к нарушению развития трофобласта и межворсинчатого пространства, а также ремоделированию спиральных артерий (Чистякова Г. Н. 2005; Jarmund A. N. et al., 2021).

Большое количество исследований отражает развитие системной иммунной адаптации во время беременности. Развивающиеся изменения указывают на высокодинамичные кооперативные взаимодействия между иммунной системой матери и плода, а не на подавление материнского иммунитета. Однако, несмотря на эти данные, все еще нет четкого понимания того, как эти изменения модулируют течение инфекции и иммунных заболеваний на фоне беременности (Collins M. K. et al., 2022). Беременность остается одним из наиболее уязвимых периодов с точки зрения заболеваемости и смертности матери и плода, что требует дальнейшего. Поэтому данный вопрос является открытым и требует изучения.

В современной литературе вопрос смешанного пути инфицирования плаценты, его патогенез и влияние на мать и плод не изучен. Комплексное изучение иммунной системы матери и патоморфологическое изучение плаценты при разных путях инфицирования может помочь в выделении когорты новорожденных с

повышенным риском развития болезней в отдаленном будущем и пристальным наблюдением за ними.

1.2 Влияние внутриутробных инфекций на мать и плод

Здоровье матери и новорожденного тесно взаимосвязаны. Инфекции являются основной причиной патологии и матери, и новорожденного. Они составляют основную долю материнской, внутриутробной и неонатальной смертности и заболеваемости во всем мире. Около 40% материнских смертей являются результатом инфекции. Из трех основных причин неонатальной смертности (инфекция, преждевременные роды, интранатальная смертность) на долю инфекций приходится 28%, а на осложнения преждевременных родов — 14% (Нoo R. et al., 2020; Auriti C. et al. 2021). Хотя точная этиология осложнений беременности остается неясной, однако считается, что в основе патогенеза осложнений беременности лежит комплексное взаимодействие микробных или других факторов с иммунной системой матери (Megli C. J., Coyne C. B., 2022). Во время беременности множественные иммунные сигнальные пути и цитокины действуют как медиаторы, обеспечивая развитие здоровой и успешной беременности и регулируют защиту от патогенов (Mor G., 2010). Однако сложность взаимодействия между беременной женщиной, иммунной системой и возбудителем может привести к развитию тяжелых осложнений беременности и оказать негативное влияние на здоровье матери и плода (Kumar A. et al., 2013; Auriti C., 2021). Опубликованные данные указывают на то, что эти осложнения беременности могут создавать серьезные проблемы для роста и развития плода во время беременности, а также повышать восприимчивость к различным заболеваниям в более позднем возрасте (Rahman S. et al., 2012; Nimeri N. et al., 2013; Cornish E. F. et al., 2020). Осложнения от различных бактериальных, вирусных, паразитарных или грибковых инфекций матери могут возникнуть на любом сроке беременности. Отдельные исследования показывают, что беременные женщины более уязвимы к определенным инфекциям в результате компенсаторных физиологических и иммунологических адаптаций. Несмотря на то, что плацента

выполняет барьерную функцию для плода, в том числе и от инфекций, различные микробные патогены и вирусы могут преодолевать плацентарный барьер, а аномальный иммунный ответ на инфекции может вызывать различные осложнения беременности (Platt D. J. et al., 2018; Beltrami S. et al., 2023). Однако в последнее время появляется все больше публикаций, которые свидетельствуют о нестерильности плаценты. Бактериальная колонизация плаценты человека была обнаружена не только у женщин с клиническими проявлениями инфекций или у женщин с преждевременными родами, но также при физиологически протекающей беременности (Aagaard K. et al., 2014). Эпидемиологические исследования Y. W. Han установили связь между оральной флорой, периодонтальной болезнью и преждевременными родами (Han Y. W., Wang X., 2013). Это свидетельствует о том, что микробная колонизация плаценты происходит гематогенным путем. Эту концепцию поддержали K. Aagaard и соавторы (Aagaard K. et al., 2014). Их исследование последовательного секвенирования и метагеномный анализ показали, что плацентарный микробиом наиболее гомологичен оральной флоре, но не флоре влагалища.

Все же острая материнская инфекция во время беременности может вызвать материнскую заболеваемость и/или смертность или широкий спектр акушерских осложнений (Auriti C. et al., Collins M. K. et al., 2022). Уже доказано, что инфекционно-воспалительные процессы в организме матери влияют на нормальное формирование плаценты, способствуя развитию плацентарных нарушений (Шевченко, Е. А. и др., 2014). Наличие острой инфекции у матери может повышать риск развития преэклампсии, причем инфекционные заболевания оказывают более существенное влияние, чем генетическая предрасположенность, ассоциированная с полиморфизмами генов-кандидатов преэклампсии AGTR1-1166CC и NOS3-894TT (Белокриницкая Т. Е. и др., 2018). Наличие инфекции во время беременности может стать причиной сепсиса как во время беременности, так и в послеродовом периоде, который является частой причиной не только материнской заболеваемости, но и смертности (Burlinson C. E. G. et al., 2018; Cornish E. F. et al., 2020).

Инфекции вирусного, бактериального и паразитарного происхождения во время беременности могут оказывать негативное влияние на развивающийся плод и новорожденного. Такие последствия влияния инфекций включают мертворождение, выкидыш, задержку внутриутробного развития, врожденные аномалии, недоношенность, заболевания органов с последствиями различной степени тяжести и неонатальную смерть. Передача возбудителей через мать к плоду может вызвать внутриутробную инфекцию, которая может привести к нарушению органогенеза и быть связана с формированием патологий основных систем органов. Врожденные аномалии диагностируются примерно у 3% живорожденных, а доля, имеющая связь с инфекцией, плохо изучена (Boyle B. et al., 2018; Modell B. et al., 2018). Изучение клиники-иммунологических особенностей внутриутробных инфекций Исмоиловым К. И. и соавт. доказало влияние внутриутробной смешанной инфекции на развитие клеточной иммунной дисфункции, которой присущ характер полиорганного поражения. При чем степень генерализации процесса напрямую коррелирует с тяжестью иммунодефицита (Исмоилов К. И. и др., 2015).

Исследователи Йельской медицинской школы указывают на роль вирусных и бактериальных инфекции во время беременности в повышенном риске развития шизофрении, аутизма и аллергии у ребенка (Lee Y. H. et al 2020; Kwon J. et al., 2021). Кроме того, инфекция может быть причиной детской инвалидности. Но наличие инфекции у матери, а также поражение последа не всегда приводят к развитию внутриутробной инфекции плода и новорожденного. Возможно, это будет лишь отсроченной реакцией и в будущем любой провоцирующий фактор может способствовать ее реализации в различных клинических проявлениях. Понимание механизмов микробного патогенеза между матерью и плодом имеет большое значение при изучении бесплодия, невынашивания беременности и гипертензивных нарушений.

Сложность течения беременности и пробелы в понимании многих фундаментальных аспектов инфекционного процесса на границе между матерью и плодом представляют собой проблему. Изучение этого важнейшего аспекта,

превентивные стратегии, и научно обоснованные подходы могут существенно улучшить здоровье матери и ребенка.

1.3 Влияние различных факторов на инфицирование

Восприимчивость к инфекциям может быть обусловлена влиянием множества факторов. В первую очередь этому будет способствовать перестройка иммунной системы, изменение гормонального фона, наличие стресса, особенности микробиома урогенитального и кишечного трактов, оральной микрофлоры и другие. Эти факторы могут находиться и во взаимосвязи друг с другом, и, возможно, усиливать, восприимчивость к инфицированию.

Перестройка иммунной системы

Литературные данные свидетельствуют о том, что беременные женщины чаще заражаются различными инфекциями, такими как грипп, ветряная оспа, корь, тяжелый острый респираторный синдром, туберкулез, листериоз, пневмоцистоз, токсоплазмоз и малярия (Чистякова Г. Н. и др., 2005; Sappenfield E. et al., 2013; Arce D. Y. et al., 2019; Megli C. J. et al., 2022). Было высказано предположение, что тяжесть инфекции варьируется на разных стадиях беременности, вероятно, из-за иммунологических изменений, происходящих в это время (Faucette A. N. et al., 2015). Чтобы приспособиться к генетическим различиям между матерью и плодом и предотвратить аллогенное отторжение плода, материнская иммунная система смещается в сторону Т-хелперов 2 типа (Wang W. et al., 2020; Pomar L., Baud D., 2022). При переходе к Th2-клеточному ответу преобладают Th2-стимулирующие цитокины, которые локально подавляют Th1 -клеточный ответ, обеспечивая адекватный гуморальный иммунный ответ, в то время как клеточный иммунитет нарушен (Sherbina N. A. et al., 2017; Wang H. et al., 2022). Гормональные изменения во время беременности способствуют этому переходу от Th1 к Th2. Уровни материнских гормонов меняются во время беременности и взаимодействие между половыми гормонами и иммунной системой может изменить функционирование материнской иммунной системы (Piccinni M. P. et al. 1995; Collins M. K. et al., 2022). Считается, что такие изменения способствуют повышению восприимчивости к

определенным инфекционным заболеваниям, которые могут обуславливать тяжесть заболевания матери и уровень смертности плода (Cornish E. F. et al., 2020; Hussain T. et al., 2022).

Гормоны

Гормоны могут способствовать модифицированному иммунному ответу, изменяя функции иммунных клеток, и могут влиять на исход инфекции во время беременности (Solano M. E. et al. 2020; Chakraborty S. et al., 2021; Collins M. K. et al., 2022). Во время беременности уровни стероидных половых гормонов резко повышаются, особенно эстрадиол, эстриол, прогестерон, кортикостероиды и пролактин (Piccinni M. P. et al. 1995; Robinson D. P., Klein S. L., 2012; Solano M. E. et al. 2020). Взаимодействие между половыми гормонами и иммунной системой является сложным и часто противоречивым: эстрадиол может усиливать врожденный иммунитет при клеточно-опосредованном и гуморальном адаптивном иммунном ответе, тогда как прогестерон может подавлять материнский иммунный ответ и изменять ответы Т-хелперов (Piccinni M. P. et al. 1995; Robinson D. P., Klein S. L., 2012 Kourtis A. P. et al., 2014; Chakraborty S. et al. 2021; Solano M. E. et al. 2020; Collins M. K. et al., 2022).

Стресс

Беременность – это стрессовое изменение в организме женщины. Дополнительные стрессовые факторы, возникающие во время гестационного периода, оказывают влияние на здоровье матери и внутриутробное развитие плода, а также состав кишечного и вагинального микробиомов (Osadchiy V. et al., 2019; Järbrink-Sehgal E., Andreasson A. 2020; van den Bergh B. R H. et al., 2020). Среди публикаций выделяется сообщение о связи между большей тревожностью, связанной с беременностью, и низкой численностью и разнообразием микробиоты мекония (Hu J. et al., 2019). Стресс может, как усилить, так и подавить иммунную систему и, таким образом, изменить восприимчивость матери к определенным инфекциям и ее тяжесть. Вероятно, что плацента играет жизненно важную роль в механизмах, связывающих материнский стресс и развитие ребенка (Shelton M. M. et al., 2015; Chan M. Y. et al., 2018; Omowale S. S. et al., 2022).

Микробиом

Традиционно считалось, что внутриутробные инфекции возникают из-за патогенных микроорганизмов, которые попали из урогенитального тракта во внутриутробную среду. До недавнего времени плацента во время беременности считалась стерильной. Однако в настоящее время ученые сходятся во мнении о колонизации плаценты во время беременности. Об этом свидетельствует наличие бактерий на плаценте или мембране при отсутствии гистологических признаков инфекции (Mysorekar I. U., Cao B., 2014; Heydarifard Z. et al., 2022).

Сообщества отдельных участков организма состоят из баланса комменсальных и полезных бактерий. Когда равновесие нарушено, это может привести к заболеванию и неблагоприятным изменениям. При определенных условиях разрастание потенциально патогенных бактерий, уменьшение числа полезных бактерий или дисбаланс комменсальной микрофлоры могут влиять на уровень восприимчивости к инфекциям, включая внутриутробные инфекции (Manos J. et al., 2022; Campbell C. et al., 2023). Заражение патогеном приводит к изменению нормального микробиома, что может оказывать влияние на внутриутробное развитие (Hacquard S. et al., 2015). Например, уменьшение разнообразия плацентарного микробиома коррелирует с низкой массой тела младенцев при рождении (Zheng J. et al., 2015). Многие из разнообразных групп бактерий полости рта были обнаружены во внутриутробной среде и связаны с неблагоприятными исходами беременности, что позволяет предположить, что ротовая полость может выступать в качестве резервуара для инфекции (Mysorekar I. U., Cao B., 2014; Cobb C. M. et al., 2017; Arima H., Jang H. et al., 2021). Эти бактерии имеют способность к гематогенной передаче плоду (Fardini Y. et al., 2010; Cobb C. M. et al., 2017; Yu K. et al., 2021). Поэтому изучение механизмов патогенеза внутриутробной инфекции, путей инфицирования и факторов, способствующих ее реализации, является актуальным. Остаются также нерешенными вопросы течения инфекций смешанного генеза и влияние их на плод.

1.4 Основные этапы патогенеза инфицирования плода

Наиболее распространенными путями проникновения инфекции к плоду являются восходящий, гематогенный (Колобов А. В. и др., 2015; Chan M. Y., Smith M. A., 2018; Dadwal V., Bhatt R. K., 2020) и нисходящий. В. А. Цинзерлинг выделяет также смешанный путь инфицирования (Цинзерлинг В. А. 2014). Е. Г. Косенкова и другие авторы считают, что существуют трансдецидуальный (трансмуральный) путь — очаг инфекции находится под эндометрием и ятрогенный путь передачи, при использовании инвазивных методов диагностики в период беременности (амниоцентез, пунктирование сосудов пуповины и др.) и внутриматочное введение (через сосуды пуповины) препаратов крови плоду (эритроцитарная масса, плазма, иммуноглобулины) (Косенкова Е. Г., Лысенко И. М. 2016; Chudnovets A. et al., 2020).

Другие авторы считают, что в антенатальный период вертикальная передача инфекции может быть осуществлена восходящим, трансплацентарным и трансвариальным путями, а непосредственно во время родов контактным через инфицированные аногенитальные секреты и/или кровь матери при прохождении через родовые пути. Возможен аспирационный путь постнатальной инфекции - посредством прямого контакта с инфицированной матерью или во время кормления грудью (Савичева А. М., 2014; Захаренкова Т. Н. и др., 2021; Dadwal V., Bhatt R. K. 2020).

О.В. Булавенко кроме распространенного восходящего пути передачи, отмечает также гематогенный, нисходящий, интранатальный, смешанный и госпитальный (Булавенко О. В., 2012).

Независимо от пути передачи инфекции от матери к плоду есть определенные свойства, которыми должны обладать микроорганизмы, обуславливающие их патогенность. Во-первых, возбудитель должен быть трансмиссивным, т. е. он должен быть в состоянии выжить при передаче от одного хозяина к другому. Во-вторых, он должен получить доступ к своему хозяину (d'Enfert C. et al., 2021). Первым этапом в этом процессе может быть прикрепление инфекционного агента к какой-либо ткани хозяина с последующей инвазией. Это важный этап при вирусных инфекциях, а также при многих бактериальных.

Микроорганизмы должны обладать определенными инвазивными свойствами, которые позволяют им внедриться в хозяина. Например, многие грамположительные бактерии вырабатывают гиалуронидазу, которая деполимеризует основное вещество соединительной ткани и, предположительно, является «фактором распространения» (Sharma A. K. et al., 2017). В некоторых случаях «нарушение нормальной целостности анатомических барьеров хозяина обеспечивает доступ к тканям или кровотоку хозяина» (Вёрткин А. Л, Силина Е. Г., 2019). Некоторые инфекции имеют эндогенное происхождение или возбудитель может уже присутствовать на хозяине в виде местной флоры. Такие организмы получают доступ, когда ткани хозяина повреждены или когда нормальные защитные механизмы хозяина изменены. Получив доступ к хозяину, организм должен адаптироваться к среде внутри хозяина, чтобы выжить и размножиться (Вёрткин А. Л, Силина Е. Г., 2019, Цинзерлинг В. А., 2014, Auriti C. et al., 2021). Адаптация к микроокружению может просто включать индукцию метаболических путей для использования доступных питательных веществ, или она может быть более сложной и включать процессы, которые обходят антимикробные свойства хозяина, например, образование антифагоцитарной капсулы (Вёрткин А. Л., Силина Е. Г., 2019; Auriti C. et al., 2021; Колпаков С. Л., 2022). Размножение организма внутри хозяина также может быть усилено выработкой токсина, который вызывает определенные повреждения хозяина. Иногда лишь присутствие микроорганизма может нанести вред хозяину. Клинические симптомы инфекции являются результатом повреждения, которое микробное размножение вызывает у хозяина (Колпаков С. Л., 2022). На основе анализа литературных данных можно предположить следующие механизмы инфицирования плода.

1.4.1 Восходящее инфицирование

Наиболее изучен восходящий путь инфицирования (рис. 4) и в современной литературе имеется значительное число публикаций, посвященных этому механизму передачи.

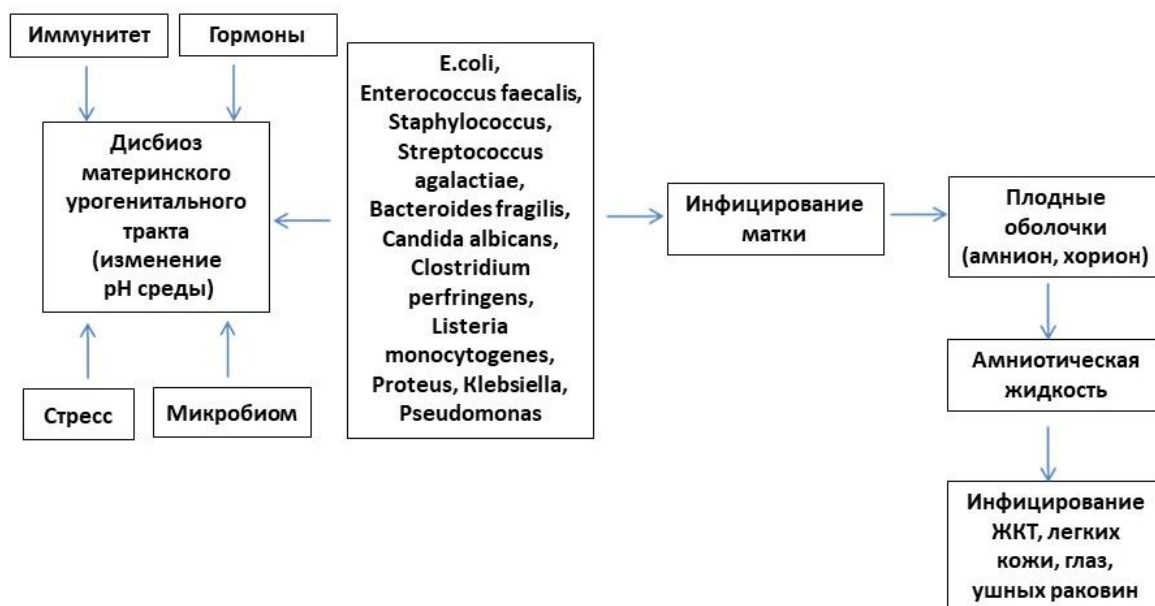


Рисунок 4. Патогенез восходящего инфицирования

Внутриутробное инфицирование при восходящем пути передачи, как правило, возникает на фоне вульвовагинальных инфекций специфического и неспецифического характера, а также дисбиотических состояний урогенитальной области (Марочко Т. Ю. и др., 2019; Дадаева Д. Г., 2021; Кулинченко, А. К., 2021). Одним из защитных механизмов половых путей от патогенной микрофлоры, является антагонистическое действие лактобактерий и поддержание кислой среды pH во влагалище (3,8 - 4,5). Эндогенные и экзогенные факторы могут способствовать нарушению микробиома влагалища и сдвигу соотношения лактобактерий и условно-патогенных микроорганизмов в сторону увеличения последних (Летяева О. И., 2020). На фоне дисбиотического состояния урогенитального тракта патогенная микрофлора матери (бактерии, грибы, микоплазмы, хламидии, энтерококки) из нижних отделов урогенитального тракта проникает в полость матки и приводит к инфицированию эндометрия (Байрамова Г. Р. и др., 2021). Непосредственное проникновение инфекции в полость беременной матки возможно в первом триместре беременности, когда сохраняется щелевидное пространство между париетальной оболочкой (*decidua parietalis*) и капсулярной оболочкой (*desedua capsularis*), после эти оболочки сливаются в

единую структуру. Начиная со второго триместра беременности единственный путем распространения инфекции - трансмембранозное попадание микроорганизмов в амниотическую полость. Такой «синдром инфицированного околоплодного мешка» впервые описал W.A. Blanc (Blanc W. A., 1981). Инфицированный амниотический мешок может разорваться. После разрыва патогены могут инокулировать амниотическую жидкость, распространиться в виде биопленки по обнаженному амниону и проникнуть в хориодецидуальную ткань (Blanc W. A., 1981; Chan M. Y., Smith M. A., 2018). Плод может заразиться при аспирации микроорганизмов в легкие, проглатывании возбудителя и инфицировании ЖКТ, проникновении возбудителя в слуховой проход (Heerema-McKenney A., 2018).

1.4.2 Гематогенное инфицирование

Гематогенное инфицирование (рис.5) относится к трансплацентарной передаче. Гематогенный путь передачи наиболее характерен для цитомегаловируса, вируса простого герпеса, листериоза, энтеровируса, микоплазмы и некоторых бактериальных инфекциях в высоком титре (Auriti C. et al., 2021).

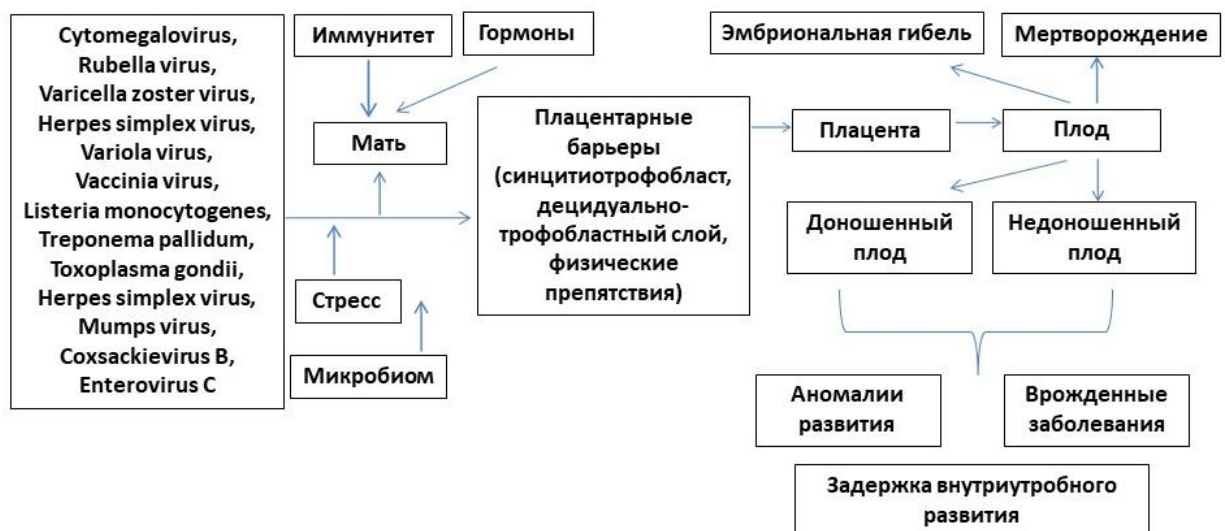


Рисунок 5. Патогенез гематогенного пути инфицирования плаценты

Инфекция передается непосредственно от матери через плаценту к кровеносным сосудам плода в ворсинчатом дереве (Кравченко Е. Н., Мишутина А. В., 2012; Кузьмин В. Н., 2016; Zaga-Clavellina V. 2021). Это место имплантации, по-видимому, является наиболее уязвимым местом, куда могут проникнуть патогенные агенты. Патогены должны обладать способностью преодолевать плацентарные барьеры — синцитиотрофобласт, децидуально-трофобластный слой и физические препятствия (Нюо R., 2020). Они могут преодолевать эти барьеры через поврежденный слой синцитиотрофобласта; путем прямой инвазии поверхности матки-трофобласта; через межклеточный транспорт (например, *Listeria monocytogenes*); или инфицированные иммунные клетки материнской крови и/или эндотелиальные клетки при тесном контакте с вневорсинчатыми трофобластами (транспорт вируса иммунодефицита человека, опосредованный лейкоцитами) (Beltrami S., 2023). Когда эндометрий инфицирован, возбудитель имеет возможность проникнуть в плод. Микроорганизмы достигают кровоснабжения плода и впоследствии фильтруются печенью и селезенкой плода. Таким образом, обнаружение микроорганизмов в печени или селезенке плода при вскрытии может служить доказательством этого пути заражения. Инфицирование плода может, привести к эмбриональной гибели или мертворождению, а также к рождению доношенного и недоношенного плода (Chan M. Y., Smith M. A., 2018; Yockey L. J., Iwasaki A., 2018; Auriti C. et al., 2021). Плод, рождённый в срок или досрочно, подвержен синдрому задержке внутриутробного роста плода, аномалиям развития, врожденным заболеваниям. С практической точки зрения, у живорожденного младенца, инфицированного гематогенным путем, могут быть признаки септицемии, менингита или инфекции сердца, надпочечников, печени или селезенки (Auriti C. et al., 2021).

1.4.3 Смешанное инфицирование

В современной литературе смешанный путь инфицирования мало освещен, имеются единичные данные о влиянии микст инфекций на плод. В настоящее время

частота встречаемости инфекций смешанного характера имеет тенденцию к ее росту.

Смешанный путь инфицирования характеризуется признаками восходящего и гематогенного инфицирования плаценты. Патогенез инфицирования будет включать в себя механизм восходящего и гематогенного инфицирования (Синюкова Т. А. и др., 2023) (рис.6).

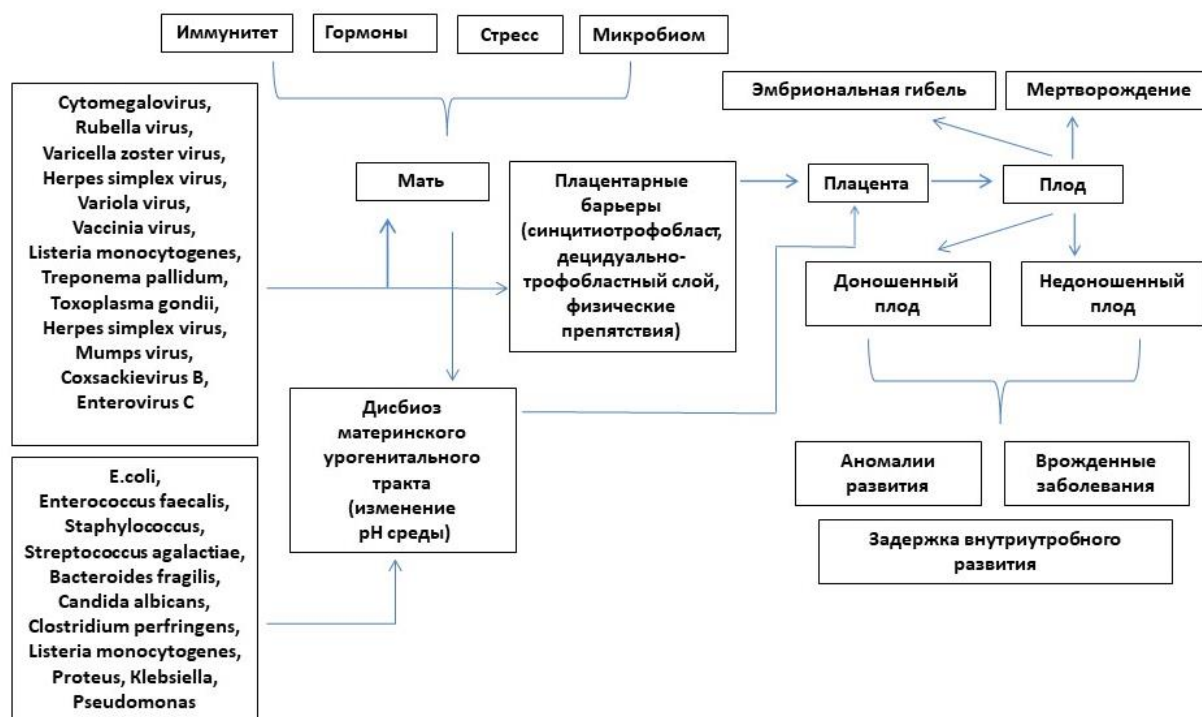


Рисунок 6. Патогенез смешанного инфицирования

Попадание инфекционного антигена вирусной или бактериальной природы возможно на разных сроках беременности. Предполагается, что наличие у беременной женщины инфекции смешанной этиологии может обуславливать тяжесть течения беременности и неблагоприятно сказываться на росте и развитии плода и отдаленных последствий на здоровье ребёнка. Изучение вопросов этиологии и патогенеза смешанного пути инфицирования, а также влияние на течение беременности и формирование системы мать-плацента-плод и здоровье новорожденного может быть прикладным в решении вопроса внутриутробных инфекций.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация исследования

Работа выполнена на кафедре патофизиологии и общей патологии бюджетного учреждения «Сургутский государственный университет», и базе бюджетного учреждения «Сургутский клинический перинатальный центр» г. Сургута. Иммунологическое обследование беременных женщин осуществлялось на базе КУ «Центр СПИД», филиал в г. Сургуте.

Работа выполнена в рамках научной темы «Влияние внутриутробных инфекций, генетического полиморфизма и эндотелий-опосредованных факторов на формирование тяжелых плацентарных нарушений при ранней и поздней преэклампсии» №1230531000959.

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом БУ ВО Сургутский государственный университет №3 от 11 марта 2018 г.

Было проведено ретроспективное и проспективное исследование по медицинским документам, которые включали данные 205 историй родов, лабораторных журналов и отчетов клинического перинатального центра г. Сургута пациенток с морфологическими признаками инфекционного процесса в последе. Критерии включения в исследование: последы родивших женщин с морфологически подтвержденными признаками внутриутробного инфицирования в соответствии с анамнестическими данными, клинического и лабораторного обследования урогенитального тракта.

Критериями исключения из исследования явились: беременные женщины с многоплодной беременностью, сахарным диабетом (I и II типов, гестационным), сифилисом, вирусом иммунодефицита человека.

Дизайн исследования представлен ниже на рисунке 7.

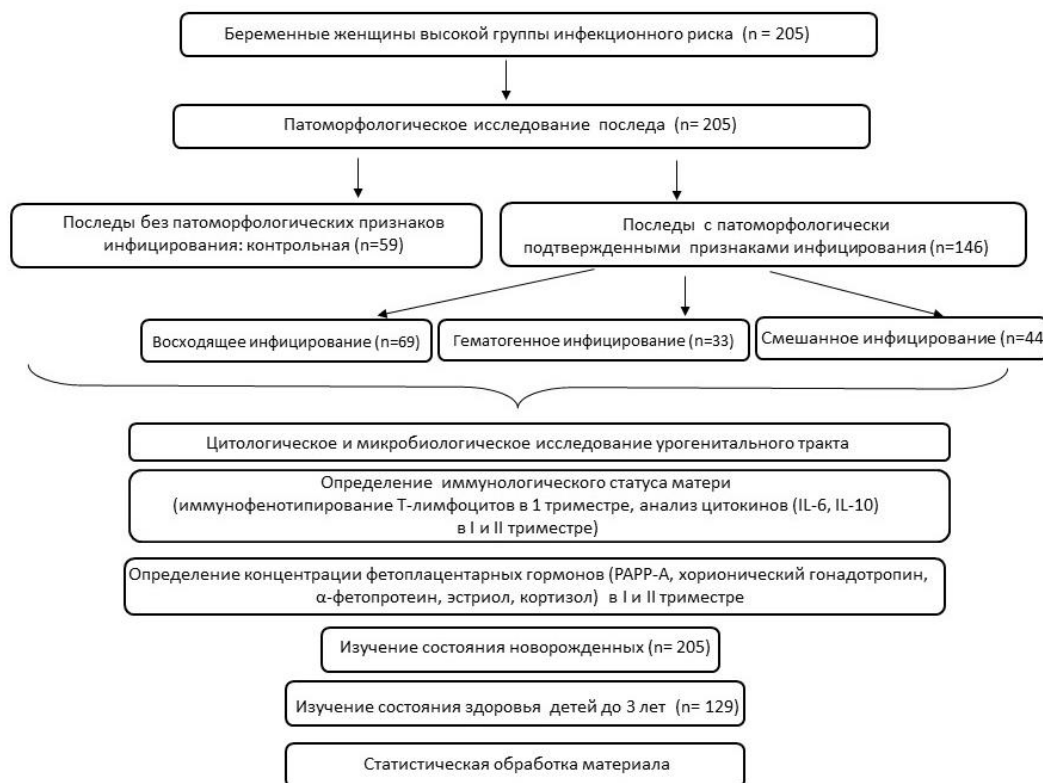


Рисунок 7. Дизайн исследования

2.2 Патоморфологический метод исследования плацента

Был проведен сравнительный ретроспективный/проспективный анализ 205 случаев беременности и родов у женщин. В основу исследования была положена морфологическая характеристика плацент с разными путями инфицирования.

Материалом для исследования послужили плаценты после родоразрешения в БУ ХМАО-Югры «Сургутский клинический перинатальный центр».

В контрольную группу (1) вошли 59 родильниц, в плацентах которых не было выявлено морфологических признаков внутриутробного инфицирования.

Основную группу исследования составили женщины имеющие признаки инфекции, выявленные при патоморфологическом исследовании плацента в сопоставлении в соответствии с анамнестическими данными, клинического и лабораторного обследования урогенитального тракта.

По результатам гистологического исследования плацента новорожденных, основная группа была поделена на три подгруппы в зависимости от пути инфицирования: 2 (n=69) – с восходящим инфицированием, 3 (n=33) – с

гематогенным инфицированием, 4 (n=44) – со смешанным инфицированием, сочетающая признаки восходящего и гематогенного инфицирования.

Патоморфологическое исследование последов проводили по общепринятой лабораторной методике. Производили забор 8 фрагментов из всех структурных образований плаценты. Фиксацию биопсийного материала производили в растворе PPS (PreProcessingSolutions), проводку на аппарате гистологической обработки биологических тканей Tissue - Tek Xpress x 50 (Sakura, Япония) с заливкой в парафин и изготовлением парафиновых блоков. Изготовленные парафиновые срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Микроскопическое изучение проводили с помощью исследовательского микроскопа Olympus BX51.

При проведении макроскопического исследования проводился осмотр и макроскопическое описание пуповины, плодных оболочек и ворсинчатой части. Раздельно оценивали массу пуповины, плодных оболочек и ворсинчатой части.

При исследовании пуповины измеряли длину и массу пуповины, место ее прикрепления, сосуды, признаки отека, оценивали линейную массу пуповину (отношение массы к длине, в норме до 1,0 г/см).

При визуализации плаценты оценивали дольчатость, наличие разрывов, дефектов, наличие кровоизлияний, цвет, степень выраженности кальцификатов, определяли величину, вычисляли плацентарно-плодный коэффициент (ППК, норма при физиологическом течении беременности 0,11-0,14). Повышение ППК свидетельствовало о развитии компенсаторной гиперплазии плацентарной ткани, снижение - гипопластических и гипотрофических процессов в плацентарной ткани.

При обследовании оболочек описывали цвет и прозрачность, наличие разрывов и отека, а также рассчитывали мембранозно-плацентарный коэффициент (МПК при доношенной беременности 0,1-0,13).

При микроскопическом исследовании оценивали: плодные оболочки (амниотический эпителий, трофобластический слой, париетальную децидуальную ткань, степень выраженности лейкоцитарной инфильтрации слоев оболочек); пуповину (амниотический эпителий, Вартонов студень, наличие кровоизлияний, состояние вен и артерий). Давали общую характеристику состояния последа,

наличие неспецифических изменений: инволютивно-дистрофические и компенсаторные реакции, признаков инфекционного поражения (восходящей, гематогенной и смешанной инфекции).

Интерпретация патоморфологических признаков восходящего инфицирования производилась в соответствии с классификацией, предложенной Б. И. Глуховцом (Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г., 2006). При восходящем инфицировании последа характерна стадийность вовлечения последа в патологический процесс: плодных оболочек (мембранозная стадия), плаценты (плацентарная стадия), пуповины (пуповинная стадия). Каждая последующая стадия включает предыдущую стадию воспалительного процесса, самой тяжелой формой и клинически значимой является терминальная – пуповинная стадия.

В плодных оболочках оценивали наличие лейкоцитарной инфильтрации децидуального и трофобластического слоёв (серозный хориодецидуит, серозный/гнойный мембранит); в плаценте скопление полиморфноядерных лейкоцитов в хориальной пластине (плацентарный хориоамнионит) и признаки очагового фибринозно-лейкоцитарного воспаления в пограничных с оболочками зонах плаценты (субхориальный и краевой фиброзно-лейкоцитарный интервиллузит). В пуповине оценивали характер воспаления (отек Вартонова студня, сосудистый (артериит, тромбоартериит, флебит, тромбофлебит), стромальный, сосудисто-стромальный, периферический фуникулит), который, сочетается с изменениями в плодных оболочках и плаценте (Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г., 2006).

Морфология гематогенного инфицирования последа характеризуется воспалительным процессом ворсин хориона (виллузит (виллит)); наличием инфильтрата в межворсинчатом пространстве (интервиллузит); воспалением ворсин хориона и межворсинчатого пространства (плацентит) (Агафонова В. А. и др., 2021).

Патоморфологические изменения при смешанном пути инфицирования последа сочетают признаки восходящего инфицирования в стадийном его проявлении с изменениями характерными при гематогенном инфицировании.

Производили морфофункциональную оценку состояния последа: признаки острой и хронической ФПН. Морфологическая классификация плацентарной недостаточности (ПН), предложенная Б. И. Глуховцом (Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г., 2006), включала в себя признаки острой плацентарной недостаточности: первичная, вторичная; признаки хронической плацентарной недостаточности: гипопластическая, гиперпластическая, гипертензионная, ишемическая формы.

По разработанным Глуховцом Б.И., сводным таблицам с усредненной шкалой вероятности реализации факторов риска, производили расчет рисков неонатальной патологии, основанный на ретроспективной оценке ассоциативной связи патологических процессов в последе и состоянием новорожденных с учетом акушерских преморбидных факторов.

2.3 Объект исследования (клиническая характеристика обследованных родильниц)

Средний возраст беременных женщин и длительность проживания в условиях Крайнего Севера в группах исследования не имели статистически значимых различий (табл. 1).

Таблица 1- Возраст женщин и длительности проживания в условиях Крайнего Севера (Me (Q₂₅-Q₇₅))

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
Возраст	28,00 (25,00-31,00)	27,00 (24,5-30,50)	27,00 (25,00-30,00)	27,00 (25,00-31,00)
Количество лет жизни в условиях Крайнего Севера	24,00 (8,00-27,00)	20,00 (6,5-26,00)	21,00 (5,00-26,00)	20,50 (6,00-27,00)

Примечание: статистически значимых отличий не выявлено $p > 0,05$, (критерий Манна-Уитни).

Об этом свидетельствует отсутствие статистической значимости признаков, представленных в таблице 1, во всех группах исследования.

Присутствие экстрагенитальных заболеваний (ЭГЗ) у женщин в анамнезе и их обострение во время беременности может стать причиной инфицирования плаценты, в связи, с чем нами был тщательно проведен анамнестический анализ экстрагенитальной патологии. По результатам собственных исследований, как видно из таблицы 2, пациентки контрольной группы имели статистически значимый показатель наличия ЭГЗ до беременности в виде сердечно-сосудистой патологии. В группе с гематогенным инфицированием статистически значимой соматической патологией были заболевания ЛОР-органов.

Таблица 2 – Частота встречаемости экстрагенитальной патологии у женщин до беременности (абс., %)

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
Наличие ЭГЗ до беременности	49 (83,05%)* ²	47 (68,11%)	26 (78,78%)	32 (72,72%)
Артериальная гипертония, заболевания ССС	10 (16,94%)* ²	5 (7,24%)	5 (15,15%)	3 (6,81%)
Заболевания ЛОР органов	19 (32,20%)	21(30,43)	15(45,45%)* ^{2,4}	8(18,18%)
Заболевания дыхательной системы	7 (11,86%)	5 (7,24%)	2 (6,06%)	5 (11,36%)
Заболевание почек	10 (16,94%)	7 (10,14%)	7 (21,21%)	7 (15,90%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	8(13,55%)	11(15,94%)	5 (15,15%)	5 (11,36%)
Анемия 2-3 степени	5 (8,47%)	6 (8,69%)	5 (15,15%)	3 (6,81%)
Заболевания печени	5 (8,47%)	6 (8,69%)	5 (15,15%)	3 (6,81%)
Ожирение	1(1,69%)	1(1,44%)	-	2(4,54%)

Примечание: статистически значимые различия * при $p<0,05$, по отношению к группе 2, и ** при $p<0,01$, по отношению к группе 4 (критерий Фишера).

По данным, представленным в таблице 3, очевидно, что все беременные женщины в анамнезе имели высокий показатель гинекологических заболеваний, однако статистически низкий показатель имела группа со смешанным инфицированием. В структуре гинекологических заболеваний в группах с

восходящим и гематогенным инфицированием, уровень заболевания эктопией шейки матки статистически значим в сравнении со смешанным инфицированием. Наличие искусственных аборт у женщин в анамнезе в контрольной группе и со смешанным инфицированием было статистически выше в сравнении с гематогенным инфицированием. Несмотря на высокий показатель наличия в анамнезе гинекологических заболеваний, пациентки контрольной группы не имели признаков инфицирования последа, что указывает на возможные дополнительные пути инфицирования плацентарной ткани во время гестации.

Таблица 3 – Частота встречаемости гинекологических заболеваний у беременных женщин в анамнезе (абс., %)

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
Гинекологические заболевания:	51 (86,44%)	61 (88,40%)	27 (81,81%)	30 (68,18%)*1;**2
Эктопия шейки матки	28 (47,45%)	36 (52,17%)*4	19 (57,57%)*4	16 (36,36%)
Вульвовагинит, цервицит	27 (45,76%)	30 (43,47%)	11 (33,33%)	21(47,72%)
Бартолинит	-	1(1,44%)	-	-
Сальпингоофарит	5 (8,47%)	3 (4,34%)	3 (9,09%)	5 (11,36%)
Эндометрит	-	3 (4,34%)	-	1(2,27%)
Наличие искусственных абортов в анамнезе	24 (40,67%)*3	21 (30,43%)	7 (21,21%)	19 (43,18%)*3

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1,3; ** при $p < 0,01$, по отношению к группе 2 (критерий Фишера).

Как показало исследование, топографическое расположение очагов инфекции у женщин репродуктивного возраста не всегда позволяет определить пути инфицирования, но указывает на возможность развития воспалительного процесса в плаценте во время беременности. В группах исследования с инфицированием последа объективно выявлены клинические и морфо-функциональные особенности, свидетельствующие о длительном напряжении и истощении адаптационных механизмов, реализации воспалительного процесса плацентарной системы в результате восходящего, гематогенного или смешанного инфицирования. Можно предположить, что при истощении систем, лимитирующих стрессовые и воспалительные реакции, отмечается рост уровня

заболеваемости во время беременности, который обусловлен не только наличием очагов инфекции, но и состоянием органов иммунной защиты у женщины, дизадаптивных изменений в неблагоприятных условиях проживания и др. Наличие таких очагов хронической инфекции бактериальной, вирусной и ассоциативной этиологии в анамнезе у женщин и у беременной может приводить к истощению систем защиты, рецидивирующему течению инфекции, в том числе инфицированию плаценты и ее структур, а также к развитию осложнений гестации.

2.4 Методы обследования

Было проведено подробное изучение анамнестических данных обменных карт и историй родов.

2.4.1 Иммунофенотипирование Т-лимфоцитов периферической крови у беременных женщин в I триместре беременности

Оценка показателей клеточного иммунитета беременных женщин проводилось на базе КУ ХМАО - Югры «Центр профилактики и борьбы со СПИД», филиал в городе Сургуте. В сроке беременности 10-12 недель у женщин в цельной крови методом проточной цитометрии с помощью реагента с моноклональными антителами CYTO-STAT triCHROME CD8-FITC/CD4-RD1/CD3-PC5 проводили идентификацию абсолютного количества CD3+, абсолютного количества CD4+, абсолютного количества CD8+, относительного количества CD3+/CD4+ относительного количества CD3+/CD8+ лимфоцитов.

Качественный и количественный анализ окрашенных Т-лимфоцитов проводили на проточном цитометре COULTER® EPICS® XL™ Flow Cytometer (Beckman, США) с программным обеспечением XL SYSTEM II™ с использованием моноклональных антител к поверхностным дифференцировочным антигенам на клетках иммунной системы.

Забор венозной крови производился из локтевой вены, утром, строго натощак.

Согласно результатам исследования Махмутходжаева А.Ш. и соавт. у здоровых беременных женщин в сроке 12 недель беременности количественные показатели Т-лимфоцитов равны: CD3+ - $44,5 \pm 4,3\%$, CD4+ - $32,8 \pm 2,5\%$, CD8+ - $17,3 \pm 1,9\%$, CD4/CD8 - $1,9 \pm 0,5$ (Махмутходжаев А. Ш. и др., 2002).

2.4.2 Определение концентрации цитокинов в крови у беременных женщин

Концентрацию цитокинов (IL-6 и IL-10) определяли в сыворотке крови у женщин в I и II триместрах беременности (11-12 недель и 16-18 недель) с помощью тест системы производства eBioscience (Bender MedSystems, Австрия) для твердофазного иммуноферментного анализа.

Принцип метода заключался в следующем. В ячейки планшета с сорбированными моноклональными антителами на поверхности лунок вносили исследуемые образцы. После этого отмывали буфером с детергентом не связавшийся материал. На второй стадии анализа к связавшимся цитокинам вносили антитела против человеческих IL-6, IL-10 конъюгированные с биотином. После инкубации и промывки буфером, в ячейки планшета вносили стрептавидин (Streptavidin-HRP) на 1 час. После повторной процедуры отмывки с использованием буфера внесли субстрат, содержащий перекись водорода и тетраметилбензидин, который при взаимодействии с ферментом окрасил раствор в лунках. Интенсивность окраски раствора измеряли на автоматическом планшетном ридере при длине волны 450 нм. Количественную оценку концентрации цитокина в образцах крови проводили с использованием калибровочной кривой зависимости оптической плотности раствора от концентрации стандартного образца цитокина. Нормальными показателями IL-6 считали $< 4,1$ пг/мл, IL-10 – $< 9,1$ пг/мл.

2.4.3 Микробиологические исследования возбудителей инфекций

Микробиологическое исследование на инфекции проведено бактериоскопическим, бактериологическим, а также культуральным методами. Для современной верификации инфекционных агентов проведено качественное и количественное исследование содержимого цервикального канала на фрагменты

нуклеиновой кислоты (ДНК). В работе методом иммунохемилюминесцентного анализа проведено определение неспецифических антител.

Методы:

- Бактериоскопический метод для определения микрофлоры влагалища и возможного возбудителя в мазках, взятых из цервикального канала, влагалища и уретры.
- Бактериологическое исследование биологических материалов на аэробных и факультативно-анаэробных бактерий проводили с забором материала из цервикального канала (в 1 триместре беременности), с материнской и плодной частей плаценты, из уха новорожденного;
- Бактериологическая диагностика биоматериала из цервикального канала на *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.* в первом триместре беременности в специальной питательной среде.
- Серологический метод исследования венозной крови у беременной (иммуноферментный анализ) на вирус простого герпеса, цитомегаловирус, токсоплазмоз.
- Молекулярно-биологический метод исследования биоматериала из цервикального канала с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) на хламидии, гарднереллы.

Для культивирования бактерий, выделения чистых культур возбудителей и их идентификации использовали питательные среды:

- Основа колумбийского питательного агара (Columbia Agar Base, Condalab, Испания) - высокопитательная универсальная среда общего назначения для культивирования требовательных микроорганизмов, а также в качестве основы для шоколадного агара.
- Селективная питательная среда - желточно-солевой агар (ЖСА) АО НПО «Микроген».

- Среда Сабуро «bioMérieux» (Франция) - селективная питательная среда для выделения клинически значимых грибов и дрожжей из образцов со смешанной микрофлорой.
- Эндо агар «bioMérieux» (Франция) – среда для селективного выделения энтеробактерий и колиформных микроорганизмов.

Бактериоскопическим методом определяли микрофлору исследование отделяемого влагалища и цервикального канала и уретры в 1 триместре беременности. Полученный биоматериал помещали на предметное стекло, окрашивали метиленовым синим Лефлера, микроскопировали. При оценке мазка учитывали количество лейкоцитов, клеток плоского эпителия, эритроцитов, морфологию микроорганизмов (лактобациллы, кокки, коккобациллы), наличие ключевых клеток, вне- и внутриклеточно расположенных диплококков, элементы патологического гриба.

Для бактериологического исследования использовали образцы отделяемого из цервикального канала беременных женщин, отделяемое с материнской и плодовой частей плаценты и из ушка новорожденного. Взятие, хранение и транспортировку осуществляли с соблюдением правил асептики.

Для сбора пробы использовали стерильный зонд-тампон. После забора посева, зонд-тампон помещали в стерильную пробирку (тубфер) для доставки в лабораторию. При посеве на плотные питательные среды в чашки Петри использовали техники «газон» и «сектор».

Этапы выделения и идентификации чистых культур. Для выделения чистой культуры осуществляли бакпосев в течение 24 часов с момента забора на плотные питательные среды: 5% кровяной агар (на основе Columbia Agar Base), ЖСА, Эндо агар и среду Сабуро. Инкубацию посевов на чашках Петри с кровяным агаром в эксикаторе со свечой проводили в термостате при температуре 37°C, результат оценивали через 24-48 часов. Культивирование посевов на желточно-солевом агаре и среде Эндо проводили в термостате при 37°C в течение 24-48 часов. Посев

микороогранизмов на питательной среде Сабуро инкубировали в течение 24-48 часов при 30°C, для получения не более 100 КОЕ/мл инкубировали до 5-7 дней.

На втором этапе изучали культуральные свойства выросших на средах микроорганизмов. Для получения чистой культуры производили, пересев изолированных колоний на другие питательные среды с последующей инкубацией в течение 24-48 часов при 37°C. На третьем этапе готовили мазок из культуры, выросшей на скошенном агаре, окрашивали по методу Грама с последующей микроскопией для изучения морфологических и тинкториальных свойств. После выделения чистой культуры изучали ее биохимические (ферментативные) свойства (сахаролитические, протеолитические и др.) в том числе какталазную и оксидазную активность. На завершительном этапе идентифицировали таксономическое положение выделенных чистых культур. Идентификация микроорганизмов проводилась по их культуральным, тинкториальным, морфологическим, ферментативным свойствам.

Для идентификации биохимических свойств микроорганизмов использовали тест-системы MIKROLATEST® (Erba Lachema, Чехия). Наборы включают 10 стриппированных пластмассовых пластинок размером 8,5 x 12,5 см, содержащих по 96 ячеек с высушенными питательными средами. Набор ENTEROtest 24 предназначен для биохимической идентификации микроорганизмов семейства энтеробактерий, NEFERMtest 24 – для грамотрицательных неферментирующих бактерий, набор STAPHYtest 16 использовали для идентификации стафилококка и других грамположительных кокков.

Для идентификации микроорганизмов был использован анализатор «Vitek 2», позволяющий идентифицировать грамотрицательных палочек, грамположительных кокков, анаэробных бактерий, грибов; автоматический анализатор культур крови и микобактерий BACT/ALERT 3D на 60 исследований для исследования стерильности культур крови и других биологических жидкостей.

Культуральным методом проводили дифференциальную диагностику *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.*, а также количественное определение болезнетворного титра микроорганизмов. Образец для исследования забирали из

цервикального канала. Для определения титра и чувствительности к антибиотикам использовали наборы реагентов Mycoplasma IST 2 (bioMerieux SA, Франция). В набор входит лиофилизированный бульон с мочевиной и аргинином для культивирования и стрипы с сорбированными в них субстратами (феноловый красный – контроль, феноловый красный и линкомицин – тест на *Ureaplasma spp.*, эритромицин - тест на *Mycoplasma hominis*) 25 тестов. Культивировали на стрипах в течение 24-48 часов при температуре 37°C. Учет и интерпретацию результатов производили по показателям цветной реакции после инкубации. Изменение цвета на стрипе свидетельствовало о клинически значимом титре возбудителя: $\geq 10^4$ КОЕ в образце.

Иммунохемилюминесцентным анализом определяли концентрацию антител классов М и G у беременных женщин в первом триместре беременности к вирусу простого герпеса 1 и 2-го типов, цитомегаловирусу, краснухе, токсоплазме. В качестве исследуемого материала использовали плазму или сыворотку.

Исследование проводилось с использованием набора реагентов на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе – LIAISON® XL (Италия). Метод определения основан на прямой иммунохемилюминесценции (технология CLIA) с использованием парамагнитных частиц в качестве твердой фазы.

Принцип метода заключается во взаимодействии антигена и антитела. Образец смешивали с парамагнитными частицами, покрытыми антителами, и антителом, меченным люминесцентным агентом. Далее инкубировали с образованием иммунного комплекса покрытый магнитными микрогранулами, меченый люминесцентным агентом.

Результата исследования оценивали по интенсивности фотореакции при использовании фотоумножителя, интенсивность света пропорциональна концентрации тестируемого антигена.

Обнаружение генетического материала (ДНК) *Chlamydia trachomatis* и *Gardnerella vaginalis* в образцах, полученных из цервикального канала, проводили в сроке 10-12 недель беременности. Полимеразная цепная реакция проводилась на

четырёхканальном ДНК-амплификаторе «Терцик» (ДНК-Технология, Россия), детекция на флуоресцентном ПЦР-детекторе «Джин» (ДНК-Технология, Россия) с использованием меченых флуоресцентной меткой праймеров.

Суть метода состоит в амплификации (циклическом удвоении) определенного участка ДНК с помощью праймеров (затравок) ферментов-полимераз. После образования достаточного количества ДНК проводится ее детекция на основании известной нуклеотидной последовательности искомого образца, проведение анализа возможно при наличии одной молекулы ДНК.

Цитологическое исследование остаточной крови пуповины и околоплодных вод проводилось после родоразрешения. Для оценки воспалительной реакции проводили подсчет лейкоцитов в исследуемых образцах. Пробоподготовку цитологического исследования околоплодных вод проводил на центрифуге Cytospin 4 (Thermo Fisher Scientific, США) для получения «отмытых клеток». Исследуемый материал помещали на предметное стекло, мазки крови окрашивали по методу Романовскому-Гимзе, околоплодных вод по Паппенгейму. После окрашивания мазков под микроскопом оценивали форменные элементы и определяли процентное соотношение различных форм лейкоцитов (лейкоцитарную формулу) с помощью иммерсии с коэффициентом увеличения 100 крат. Повышение количества зрелых форм нейтрофилов в образцах биоматериалов (крови и околоплодных водах) более 70% от общего количества белых клеток и наличие метамиелоцитов свидетельствовало о воспалительном процессе.

2.4.4 Определение концентрации водородных ионов (pH) вагинального отделяемого

Оценку кислотно-щелочного состояния слизистых покровов урогенитального тракта проводили с помощью индикаторных полосок для определения pH (Erba Lachema, Чехия) с целью выявления дисбиоза влагалища.

Для определения концентрации водородных ионов вагинального отделяемого использовали специальную тест-полоску, которую врач при осмотре вводил во влагалище и фиксировал на 1 минуту. Результат оценивался посредством

изменения оттенка тест-полоски. Нормальный показатель pH вагинального содержимого составляет 3,7 - 4,5. Сдвиг показателя концентрации водородных ионов происходит при бактериальном вагинозе (pH - 7,5), аэробном вагините (pH более 6,5).

2.4.5 Оценка гормональной функции фетоплацентарного комплекса

В первом и втором триместрах беременности у женщин определяли уровни концентрации гормонов фетоплацентарного комплекса (РАРР-А, хорионический гонадотропин, α -фетопротеин, эстриол, кортизол). Утром (8.30–9.00 часов) натощак, кровь забирали из локтевой вены в объеме 5 мл.

На автоматическом иммуноферментном анализаторе Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия) проводили анализ концентрации фетоплацентарных гормонов в сыворотке крови иммуноферментным методом. Для анализа гормонов на лабораторном приборе-счетчике Victor Delfia (Wallac OY, Финляндия) и анализаторе Architect SR 2000i (Abbott, США) использовали реактивы фирм: для эстриола DiaSys Diagnostic Systems GmbH (Германия), для кортизола DBC Diagnostics Biochem Canada Inc. (Канада), для хорионического гонадотропина AutoDELFIA™ Free hCG β (Финляндия), для РАРР-а AutoDELFIA™ РАРР-а kit (Финляндия), для АФП AutoDELFIA™ AFP kit (Финляндия).

Состояние новорожденных оценивали по шкале В. Апгар (1953). После рождения проводили алакалиметрический анализ (глюкоза и лактат) крови пуповины на автоматическом анализаторе SUPER GL (Dr. Muller, Германия).

2.4.6 Анализ биохимических показателей крови

Концентрацию общего белка и С- реактивного белка оценивали в первом триместре беременности (10-12 недель). У беременных женщин отбирали кровь из локтевой вены в объеме 5 мл и анализировали на биохимическом анализаторе Olympus AU400 (Германия) с использованием реактивов фирмы «Olympus» (Германия).

2.4.7 Оценка состояния здоровья детей раннего возраста

Для оценки состояния здоровья детей раннего возраста (до 3 лет), рожденных с признаками инфицирования последа, была изучена частота определенных заболеваний отдельных органов и систем по данным учетных форм № 025/у. Медицинские карты были поделены на четыре группы с учетом путей инфицирования последа: 1 – контрольная ($n=31$), 2- восходящее ($n=39$), 3 – гематогенное ($n=27$), 4 – смешанное инфицирование ($n=32$).

2.5 Статистический анализ исследования

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica 10. Для выбора метода обработки данных все выборки проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая, что данные отличались от нормального распределения, использовали непараметрические критерии статистической обработки результатов (Гланц С., 1998).

Оценку различий между двумя независимыми выборками проводили с помощью определения непараметрического критерия Манна-Уитни (U). Дисперсионный анализ качественных признаков проводился с помощью критерия углового распределения Фишера (ϕ). Силу и направление корреляционной связи переменных рассчитывали по методу ранговой корреляции Спирмена. Для всех количественных признаков рассчитывали значение медианы, 25% и 75% процентиля (нижнюю и верхнюю квартиль). Для количественного описания тесноты связи между признаками вычисляли отношение шансов и 95%-й доверительный интервал. Уровень статистической значимости $p<0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Соматическая патология беременных женщин

Анализируя данные ретроспективного и проспективного, исследования выявлено, что уровень воспалительных заболеваний и анемиикратно возростал во всех группах исследования, что указывает на истощение систем, лимитирующих стрессовые и воспалительные реакции у пациенток высокого риска во время беременности. Однако показатель заболеваемости ЛОР – органов во всех группах исследования снизился, причем в группе со смешанным инфицированием наблюдается статистически значимое снижение, в то время как уровень заболевания дыхательной системы вырос в 2 раза и стал статистически значимым в этой группе исследования (ОШ=5,39 (1,06-27,34), (1-4 $p<0,05$; 2-4 $p<0,01$)). Диагноз хроническая фетлоплацентарная недостаточность статистически значимым был в группе со смешанным инфицированием (табл.5).

Таблица 5 - Частота встречаемости экстрагенитальной и акушерской патологии у женщин во время беременности (абс., %)

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
Наличие ЭГЗ во время беременности	51 (86,44%)	54 (78,26%)	28 (84,84%)	34 (77,27%)
Артериальная гипертония, заболевания ССС	12 (20,33%)	8 (11,59%)	6 (18,18%)	6 (13,63%)
Заболевания ЛОР органов	14 (23,72%)	15(21,73%)	7 (21,21%)	4 (9,09%)*1,2
Заболевания дыхательной системы	2 (3,38%)	1(1,44%)	-	7 (15,90%)*1, **2
Заболевание почек	12 (20,33%)	13 (18,84%)	9(27,27%)	8 (18,18%)
Анемия 2-3 степени	43 (72,88%)	45 (65,21%)	22 (66,66%)	26(59,09%)
Заболевания печени	9(15,25%)	6 (8,69%)	4(12,12%)	7 (15,90%)
Преэклампсия	49 (83,05%)	58(84,05%)	28(84,84%)	40(90,90%)
ХФПН	42 (71,18%)	43(62,31%)	24(72,72%)	37(84,09%) **2

Примечание: * различия статистически значимы при $p<0,05$, по отношению к группе 1,2; ** при $p<0,01$, по отношению к группе 2 (критерий Фишера).

3.2 Состояние и оценка микробиоценоза урогенитального тракта во время беременности при инфицировании плаценты

Клиническое проявление инфекции в виде выделений из половых путей урогенитального тракта во время беременности отмечали треть беременных женщин в группе с восходящим инфицированием (31,88% (n=22)), что статистически значимо, в сравнении с контрольной группой исследования (18,64% (n=11) 2-1 $p<0,05$)), в группах с гематогенным и смешанным инфицированием такие признаки были у 21,21% и 29,54% соответственно. У беременных женщин с признаками восходящего инфицирования статистически значимо чаще диагностировали нарушения микробиоценоза влагалища в виде неспецифического вагинита - 59,42% (n=41) 2-1 $p<0,05$)), в то время как статистически значимые признаки воспаления в цервикальном канале имели женщины контрольной группы - 33,89 % (n=20) 1-3 $p<0,01$)) и группы со смешанным инфицированием - 34,09% (n=15) 4-3 $p<0,01$)) (табл.6). Показатель отношение шансов (ОШ) позволил оценить связь между наличием аэробного неспецифического вагинита и развитием восходящего инфицирования в последе, а также связь между реактивными изменениями клеток цервикального канала с инфекционно – воспалительными изменениями в последе в группах исследования (табл.6).

Таблица 6 - Состояние микробиоценоза влагалища и цитологические признаки воспаления у женщин с инфекционным поражением плаценты (абс., %)

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)	ОШ (95% ДИ)
	1	2	3	4	
Нормоциноз	35(59,32%) * ²	28(40,57%)	18(54,54%)	23(52,27%)	
Аэробный неспецифический вагинит	24(40,67%)	41(59,42%) * ¹	15(45,45%)	21(47,72%)	2,13 (1,05-4,33) 1 и 2
Реактивные изменения клеток, связанные с воспалением по данным	20(33,89%) ** ³	16(23,18%)	4(12,12%)	15(34,09%) ** ³	3,72 (1,15-12,05) 1 и 3 2,19 (0,67-7,12) 2 и 3 3,75

цитологическог о исследования					(1,11-12,66) 4 и 3
----------------------------------	--	--	--	--	-----------------------

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1,2 ** при $p < 0,01$, по отношению к группе 3 (критерий Фишера).

(Синюкова Т.А. // «Актуальные проблемы биомедицины – 2021» Сборник материалов XXVII Всероссийской. конференции. молодых ученых с международным участием, 25–26 марта 2021 г. - 2021. – С. 111–113.).

Бактериологическое исследование цервикального канала беременных женщин в первом триместре показало, что представители нормальной флоры статистически значимо чаще были диагностированы у пациенток контрольной группы исследования – 59,32% ($n = 35$, $p_{1-2} < 0,05$).

Во всех группах исследования почти у каждой второй женщины бактериологический посев из цервикального канала в первом триместре беременности показал отсутствие роста. Облигатные патогены не выявлены ни в одном случае (табл. 7). Спектр микробной флоры у всех беременных был представлен условными патогенами.

Таблица 7- Спектр микробной флоры и ее ассоциаций в цервикальном канале в начале беременности у женщин (абс., %)

Признак/Группа	Контрольная ($n=59$)	Восходящее ($n=69$)	Гематогенное ($n=33$)	Смешанное ($n=44$)
	1	2	3	4
ПЦР <i>C. trachomatis</i>	1 (1,69%)	2 (2,88%)	1(3,03%)	4(9,09%)
ПЦР <i>G. vaginalis</i>	1 (1,69%)	-	-	1(2,27%)
Отсутствие роста	29 (49,15%)	34 (49,27%)	23 (69,69%)	27(61,36%)
Бак. посев на уреа-, микоплазмы	5(8,47%)	11(15,94%)	4 (12,12%)	3(6,81%)
<i>C. albicans</i>	6 (10,16%)	5 (7,24%)	1(3,03%)	2(2,27%)
<i>E. coli</i>	2(3,38%)	1 (1,44%)	2(6,06%)	-
<i>E. faecalis</i>	1 (1,69%)	-	-	1(2,27%)
<i>S. agalacticae</i>	1 (1,69%)	3 (4,34%)	-	1(2,27%)
Микст-инфекции	14 (23,72%)* ³	13 (18,84%)	2(6,06%)	10(22,72%)* ³
Прочие	-	2 (2,88%)	1(3,03%)	-

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 3 (критерий Фишера).

(Синюкова Т.А. и др. // Журнал медико-биологических исследований. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 316–326.)

Для сопоставления пути инфицирования плаценты и характера микрофлоры урогенитальной области у беременной, в том числе в составе полимикробных ассоциаций, была определена чувствительность и специфичность бактериологического метода исследования. Низкая чувствительность ($Se=50,72\%$, $30,30\%$, $38,63\%$) и низкая специфичность ($Sp=49,15\%$) показали отсутствие взаимосвязи между инфекционным агентом урогенитальной области и путем инфицирования околоплодной среды (табл. 8,9,10).

Таблица 8 - Расчет чувствительности и специфичности бактериологического посева цервикального канала у женщин с восходящим инфицированием

Результаты теста	Наличие инфицирования		Прогностичность результатов
	Восходящее (n=69)	Контрольная (n=59)	
Положительный посев	35	29	$PVP=35:(35+29) \times 100\% = 54,68\%$
Отрицательный посев	34	30	$PVN=30:(30+34) \times 100\% = 46,87\%$
Операционные характеристики	$Se=35:(35+34) \times 100 = 50,72\%$	$Sp=29:(29+30) \times 100\% = 49,15 \%$	

Примечание: Se - чувствительность; Sp - специфичность; PVP - прогностичность положительного, PVN - отрицательного результата.

Таблица 9 - Расчет чувствительности и специфичности бактериологического посева цервикального канала у женщин с гематогенным инфицированием

Результаты теста	Наличие инфицирования		Прогностичность результатов
	Гематогенное (n=33)	Контрольная (n=59)	
Положительный посев	10	29	$PVP=10:(10+29) \times 100\% = 25,64\%$
Отрицательный посев	23	30	$PVN=30:(30+23) \times 100\% = 56,60 \%$
Операционные характеристики	$Se=10:(10+23) \times 100 = 30,30\%$	$Sp=29:(29+30) \times 100\% = 49,15 \%$	

Примечание : Se - чувствительность; Sp - специфичность; PVP - прогностичность положительного, PVN - отрицательного результата.

Таблица 10 - Расчет чувствительности и специфичности бактериологического посева цервикального канала у женщин со смешанным инфицированием

Результаты теста	Наличие инфицирования	Прогностичность
------------------	-----------------------	-----------------

	Смешанное (n=44)	Контрольная (n=59)	результатов
Положительный высев	17	29	$PVP=17:(17+29) \times 100\% = 36,95\%$
Отрицательный высев	27	30	$PVN=30:(30+27) \times 100\% = 52,63\%$
Операционные характеристики	$Se=17:(17+27) \times 100 = 38,63\%$	$Sp=29:(29+30) \times 100\% = 49,15\%$	

Примечание : Se - чувствительность; Sp - специфичность; PVP - прогностичность положительного, PVN - отрицательного результата.

Однако обращал на себя внимание, тот факт, что микст инфекции были обнаружены в диагностически значимом титре в цервикальном канале (более 10^4) со статическими отличиями в контрольной - 23,72 % (n=14) (1-3 $p < 0,05$), и в группе со смешанным инфицированием - 22,72% (n=10) (4-3 $p < 0,05$).

Одним из защитных механизмов половых путей от патогенной микрофлоры, является антогонистическое действие лактобактерий и поддержание кислой среды pH во влагалище (3,8-4,5). Кислая среда, анаэробные условия и достаточное количество гликогена необходимы для активной жизнедеятельности лактобактерий. Расщепление гликогена молочнокислыми бактериями до лактата и перекиси водорода обеспечивает кислую среду влагалища. Эндогенные и экзогенные факторы могут способствовать нарушению микробиома влагалища и сдвигу соотношения лактобактерий и условно-патогенных микроорганизмов, в сторону увеличения последних и явится триггером для развития бактериального вагиноза.

Оценка кислотно-щелочного состояния слизистых покровов урогенитального тракта показала, что в контрольной и группе с восходящим инфицированием средние показатели превышали допустимую норму, а в группе с гематогенным инфицированием этот показатель был ниже остальных (pH=4,4 (4,0-5,0)) и был статистически значим (3-4 $p < 0,05$). У беременных женщин со признаками смешанного инфицирования плаценты pH не превышал верхней границы нормы (табл.11).

Таблица 11 - Значение pH-среды влагалища (Me (Q25-Q75))

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
pH среды влагалища	4,7 (4,0-6,0)	4,75 (4,0-6,0)	4,4 (4,0-5,0)* ⁴	4,5 (4,0-6,0)

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 4 (критерий Манна-Уитни).

Во всех группах исследования, с достаточно высокой частотой встречаемости (более 78%) обнаружено латентное носительство цитомегаловирусной инфекции, при этом ни в одном случае не выявлен острый процесс заражения (рис.8). В то же время обнаружение иммуноглобулинов классов G в сыворотке крови к вирусу простого герпеса I и II типа было повышенным в группах с восходящим инфицированием и в контрольной группе. Этот показатель в контрольной группе был статистически значим (27,11% (n=16), 3-1 $p < 0,05$ и 4-1 $p < 0,01$) по отношению к группам с гематогенным и смешанным инфицированием, в группе с восходящим инфицированием статистически значим (17,39% (n=12) 4-2 $p < 0,05$) в сравнении со смешанным инфицированием. Иммуноглобулины G к токсоплазме по данным ИФА чаще выявлены в группах 2 и 4 без статистической значимости.

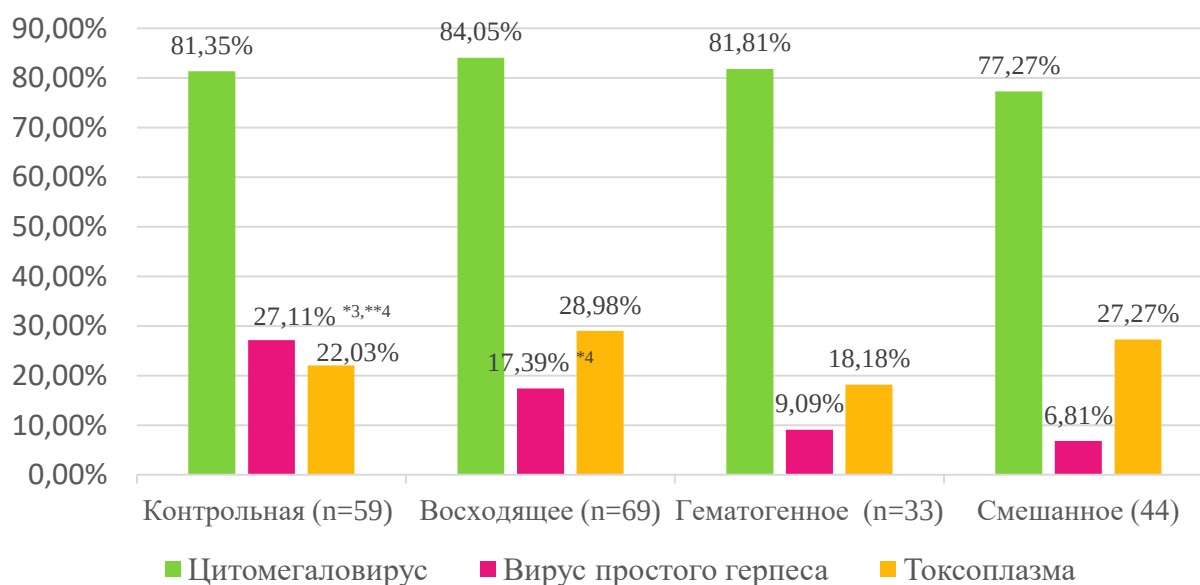


Рисунок 8. Наличие специфических иммуноглобулинов классов G в сыворотке крови беременных женщин

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 3,4; ** при $p < 0,01$, по отношению к группе 4 (критерий Фишера)

Таким образом, оценивая состояние микробиоценоза урогенитального тракта в первом триместре беременности, следует отметить, что во всех группах исследования облигатные патогены выявлены не были, но были положительные высевы представителей условно патогенной микрофлоры. Однако бактериологический посев, как метод диагностики состояния урогенитальной флоры показал низкую чувствительность и специфичность. Стоит отметить, что в группе с восходящим инфицированием, клиническое проявление инфекции было статистически чаще диагностировано, как и нарушение микробиоценоза, в виде аэробного неспецифического вагинита, с незначительным смещением pH-среды в щелочную сторону, что позволило найти взаимосвязь с развитием восходящего инфицирования в последе.

3.3 Формирование фетоплацентарного комплекса в ранние сроки беременности у женщин с различными путями инфицирования последа

Критерием развития, течения беременности и развитием плода, являются уровни содержания в крови беременных женщин ассоциированного с беременностью плазменного белка, А (РАРР-А), хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и альфа-фетопротеина (АФП). Сдвиг этих показателей может свидетельствовать о имеющейся патологии у беременной женщины или о хромосомных аномалиях развития плода. Кроме этого РАРР-А, ХГЧ и АФП входят в группу белков-иммуносупрессоров, они ингибируют пролиферативную активность лимфоцитов. Эти белки обеспечивают подавление иммунологической реактивности материнского организма по отношению к развивающемуся плоду.

Исследование гормонов фетоплацентарного комплекса в периферической крови в начале гестации показало статистически не значимое снижение РАРР-А у женщин во всех группах с инфицированием последа в сравнении с группой контроля ($p > 0,05$). В первом триместре беременности в группе с гематогенным

инфицированием отмечался самый высокий уровень ХГЧ в сравнении с остальными группами и имел статистически значимые различия с группой со смешанным инфицированием (58,86 (42,14-91,44) нг/мл и 41,580 (27,55-59,40) нг/мл соответственно (3-4 $p<0,05$). Тогда как при смешанном инфицировании этот показатель имел самые низкие значения, но без статистически значимых различий (табл.12). В группах с восходящим и гематогенным инфицированием уровень кортизола в 1 триместре беременности был статистически значимо выше относительно группы контроля (1-2,3 $p<0,05$). Высокие показатели кортизола в этих же группах сохранялись и во II триместре беременности. Сохранение повышенного уровня во втором триместре беременности может отрицательно воздействовать на течение беременности. Такое увеличение может говорить о ранних признаках фетоплацентарной недостаточности, а также замедлять рост и развитие плода.

Во втором триместре беременности в группе с признаками гематогенного инфицирования уровень АФП (22,50 (20,64-38,99) ед/мл) и ХГЧ (12,93 (9,06-21,86) нг/мл) были самыми низкими в сравнении с другими группами при отсутствии статистической значимости ($p>0,05$).

Таблица 12 – Концентрация гормонов фето-плацентарного комплекса в периферической крови у женщин в I и II триместрах беременности (Ме (Q25-Q75))

Признак/ Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
I триместр				
РАРР-А, мЕд/мл	2327,10 (1614,85-4065,56)	1825,13 (1140,77-3117,42)	1814,440 (1298,67-3089,14)	2075,425 (1276,35-4023,73)
ХГЧ, нг/мл	51,71 (32,57-86,93)	50,20 (31,7-89,62)	58,86 (42,14-91,44) * ⁴	41,580 (27,55-59,40)
Эстриол, нг/мл	1,0 (0,6-1,4)	0,9 (0,4-1,4)	1,10 (0,8-1,5)	0,9 (0,6-1,2)
Кортизол, нг/мл	13,15 (8,7-18,1)	15,85 (12,0-19,3) * ¹	16,6 (12,6-21,0) * ¹	16,5 (12,0-21,0) * ¹
II триместр				
АФП, Ед/мл	25,50 (21,36-44,65)	27,40 (22,05-41,30)	22,50 (20,64-38,99)	25,16 (20,89-39,88)

ХГЧ, нг/мл	14,31 (10,63-31,64)	14,50 (9,59-28,01)	12,93 (9,06-21,86)	16, 50 (9,84-30,56)
Эстриол, нг/мл	3,1 (2,3-4,6)	2,6 (2,1-3,55)	2,7 (1,9-4,2)	2,9 (1,5-4,6)
Кортизол, нг/мл	16,00 (11,8-20,8)	17,7 (12,45-23,65)	20,4 (14,15-23,5)	18,6 (12,8-23,10)

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1 и 4 (критерий Манна-Уитни).

(Синюкова Т. А. и др. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия – 2024. – Т. 68, №.1 – С.89-97.)

Уровень общего белка в контрольной и основной групп исследования находился в пределах нормы, со статистическим повышением в группе с гематогенным инфицированием в сравнении с группой контроля (3-1 $p < 0,05$).

Острофазовый белок (СРБ) считается хорошим маркером острого воспаления, но в литературе имеются противоречивые данные. В одних исследованиях указывают на его повышение у женщин с хроническим виллитом во втором и третьем триместре, другие, что СРБ всё же не является достаточно эффективным прогностическим маркером хориоамнионита и разрыва оболочек. В наших исследованиях этот маркер был статистически повышен в контрольной группе (2,3-1 $p < 0,05$) и составил 4,8 мг/л, такие изменения на наш взгляд имеют место при эндотелиальной дисфункции (табл.13).

Таблица 13 - Биохимические маркеры воспаления в периферической крови у женщин (Ме (Q25-Q75))

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
Общий белок, г/л	66,0 (64,0-69,0)	67,0 (65,0-70,0)	68,0 (67,0-71,0)* ¹	67,0(66,0-70,0)
С-реактивный белок, мг/л	4,8 (2,0-8,4)* ^{2,3}	3,15 (1,55-6,25)	2,2 (1,6-4,3)	3,85 (1,5-7,9)

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1 и 4 (критерий Манна-Уитни).

Таким образом анализируя уровень гормонов, обеспечивающий формирование фетоплацентарного комплекса на ранних срока беременности, мы

видим, что в группе с признаками гематогенного инфицирования их уровень более динамичен. Об этом свидетельствует снижение РАРР-А и статистически значимое повышение кортизола в первом триместре беременности, а во втором триместре без статистических отличий снижение АФП, ХГЧ и повышение уровня кортизола. Такая динамика может иметь неблагоприятное прогностическое значение для нормального формирования фетоплацентарного комплекса.

3.4 Содержание основных субпопуляции Т-лимфоцитов и цитокинов (IL6 и IL10) у беременных женщин

Беременным женщинам контрольной и основной групп была проведена оценка иммунного статуса на ранних сроках беременности. У беременных женщин без морфологических признаков инфицирования последа при исследовании основных показателей субпопуляции Т-лимфоцитов отмечено отсутствие значимых отклонений от нормы. Исследование показателей иммунологической реактивности беременных женщин позволило выявить статистически значимые изменения в основной группе исследования. В целом пациентки всех групп имели более высокое абсолютное содержание Т-лимфоцитов хелперов (CD3+/CD4+) по отношению к цитотоксическим Т-лимфоцитам (CD3+/CD8+). Нарушения иммуногенеза отмечены у женщин в группах с гематогенным и смешанным инфицированием последа, относительно контрольной и группы с восходящим инфицированием. В третьей группе были превышены показатели абсолютных значений иммунограммы и были статистически значимы: общее количество лимфоцитов ($2,05 (1,85-2,48) \cdot 10^9/\text{л}$) 3-1 $p < 0,01$), Т-лимфоциты (CD3+) ($1,80 (1,56-2,04) \cdot 10^9/\text{л}$ 1-3 $p < 0,01$ и 1-2,4 $p < 0,05$) и незначительно выше верхней границы нормы, Т-лимфоциты хелперы (CD3+/CD4+) ($(1,06 (0,83-1,26) \cdot 10^9/\text{л})$) 3-1 $p < 0,05$); цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+/CD8+) ($0,68 (0,56-0,92) \cdot 10^9/\text{л}$) 3-1 $p < 0,01$) со сниженным иммунорегуляторным индексом (CD4/CD8). В четвертой группе в иммунограмме наблюдаются несколько другие изменения, относительное значение Т-лимфоцитов хелперов (CD3+/CD4+) ($44,5 (40,0-50,0)\%$) 2-4 $p < 0,05$)

самое низкое и статистически значимо ниже группы 2, а относительное и абсолютное значение Т-лимфоцитов цитотоксических (CD3+/CD8+) (35,0 (28,0-40,0),% 1-4 $p<0,05$), (0,69 (0,58-0,94)*10⁹/л) 1-4 $p<0,05$) напротив, выше и статистически значимо выше контрольной группы, на фоне статистически значимо сниженном иммунорегуляторном индексе (CD4/CD8) (1,25 (0,96-0,81) 1,2-4 $p<0,05$). (табл.14).

В этих группах при инфицировании происходит нарушение регуляции иммунных звеньев и развитие гипореактивного синдрома, что приводит к нарушению регуляторного звена иммунитета и иммуносупрессивному состоянию. О влиянии инфекционных агентов на иммунную систему беременных женщин свидетельствует повышение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+/CD8+) а также низкий иммуноциркуляторный индекс. Повышение Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+/CD8+), равно как и снижение иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) подтверждает влияние вирусной инфекции на организм беременной женщины.

Таблица 14 - Содержание основных субпопуляций Т-лимфоцитов у женщин в первом триместре беременности (Me (Q25-Q75))

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
Лейкоциты, *10 ¹² /л	7,7 (6,3-8,8)	7,45 (6,45-8,9)	8,00 (7,1-9,0)	8,3 (7,05-10,35)
Лимфоциты, %	24,0 (21,0-28,0)	26,00 (22,0-29,5)	28,00 (22,0-31,0)	25,50 (22,0-28,5)
Лимфоциты, абс.*10 ⁹ /л	1,78 (1,50-2,11)	1,88 (1,66-2,31)	2,05 (1,85-2,48)**1	2,04 (1,69-2,41)
Т-лимфоциты общие (CD3+),%	82,0 (76,0-87,0)	84,00 (79,25-86,50)	85,00 (81,00-87,00)	81,5 (76,5-85,0)
Т-лимфоциты общие (CD3+), абс.*10 ⁹ /л	1,51 (1,22-1,72)	1,54 (1,40-1,83)	1,80 (1,56-2,04)**1 *2,4	1,64 (1,25-1,98)
Т-лимфоциты хелперы (CD3+/CD4+),%	51,00 (42,0-56,0)	50,50 (43,5-56,0)	47,00 (45,0-54,6)	44,5 (40,0-50,0)*2
Т-лимфоциты хелперы (CD3+/CD4+), абс.*10 ⁹ /л	0,91 (0,71-1,08)	0,96 (0,85-1,11)	1,06 (0,83-1,26)*1-3	0,97 (0,75-1,21)
Т-лимфоциты цитотоксические (CD3+/CD8+),%	31,00 (25,00-38,00)	31,00 (27,00-37,00)	34,00 (26,0-40,0)	35,0 (28,0-40,0)*1

Т-лимфоциты цитотоксические (CD3+/CD8+), абс. *10 ⁹ /л	0,55 (0,42-0,73)	0,60 (0,49-0,77)	0,68 (0,56-0,92)** ¹⁻³	0,69 (0,58-0,94)* ¹
CD4/CD8	1,65 (1,23-2,20)	1,62 (1,22-2,08)	1,32 (1,07-1,83)	1,25 (0,96-0,81)* ^{1,2}

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1,2,4; ** при $p < 0,01$, по отношению к группе 1 (критерий Манна-Уитни).

(Синюкова Т.А. и др. // Журнал медико-биологических исследований. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 316–326.)

При физиологическом течении беременности количество IL-6 увеличивается, как фактор обеспечения развития процесса воспаления, которое благоприятствует нормальному функционированию и дальнейшему развитию фетоплацентарного комплекса, путем стимуляции ангиогенеза и активации коагуляционных реакций.

В начале гестации количество провоспалительного IL-6 в группах с инфицированием было ниже в сравнении с контрольной, без статистических значимых отличий (табл.15). Во II триместре беременности уровень провоспалительного IL-6 не менялся. В норме активация IL-6 инициирует выработку противовоспалительных интерлейкинов (IL-10). Основная функция последнего, заключается в супрессии провоспалительных интерлейкинов, ингибировании Th1-иммунного ответа, а также способствует развитию фетоплацентарного комплекса: инвазии трофобласта, индуцированного плацентарной пролиферацией и ангиогенеза.

Уровень противовоспалительного IL-10 в группах с восходящим и гематогенным инфицированием в сроке 11-12 недель беременности был статистически значимо ниже контрольной группы исследования (1-2,3 p

$< 0,05$). Концентрация IL-10 во втором триместре беременности также продолжала оставаться более низкой в группах с восходящим и гематогенным инфицированием, но без статистически значимых отличий. При этом обнаружена обратная отрицательная корреляционная связь между содержанием в крови кортизола и IL-10 у матери при инфицировании последа: при восходящем инфицировании во II триместре ($r = -0,51$), при гематогенном в I ($r = -0,67$) и II ($r = -0,51$) триместрах беременности.

Отсутствие динамики роста количества IL-6 и IL-10 в сроке 16-18 недель беременности в контрольной группе свидетельствует о физиологическом протекании беременности. Угнетение продукции IL-6 и IL-10 в основных группах может свидетельствовать о крайней степени напряжения иммунных процессов и развитии фетоплацентарной недостаточности.

Таблица 15 – Содержание провоспалительного (IL-6) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов в I и II триместрах беременности в сыворотке крови матери (Ме (Q25-Q75))

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
I триместр				
IL-6, пг/мл	1,92 (1,60-10,2)	1,60 (1,6-3,4)	1,60 (1,6-4,4)	1,6 (1,6-9,24)
IL-10, пг/мл	7,20 (2,5-17,2)	2,50 (2,5-9,8) * ¹	2,50 (2,5-10,1) * ¹	7,7 (2,5-12,12)
II триместр				
IL-6, пг/мл	2,00 (1,6-7,32)	1,60 (1,6-5,6)	1,60 (1,6-5,5)	1,95 (1,6-11,3)
IL-10, пг/мл	7,40 (2,5-13,8)	4,00 (2,5-10,4)	6,40 (2,5-9,46)	7,30 (2,5-13,7)

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1 (критерий Манна-Уитни).

(Синюкова Т. А. и др. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия – 2024. – Т.68, №.1– С.89-97)

Таким образом, анализ иммунограммы и цитокиновый баланс свидетельствует о физиологическом течении беременности в контрольной группе исследования. Об этом свидетельствует стабильная продукция Th2-цитокинов (IL-10). В группах с гематогенным и смешанным инфицированием отмечаются статистически значимые изменения Т-хелперов и Т-супрессоров относительно контрольной и группы с восходящим инфицированием. Однако наличие инфекции не привело к увеличению IL-6 и IL-10 в этих группах, как отмечают некоторые авторы, а напротив их уровень снижен в сравнении с контрольной группой. Это может говорить об отсутствии смещения к Th-2 системному иммунному ответу.

3.5 Исходы беременности. Микробиологическое и патоморфологическое исследования последа у женщин

В нашем исследовании мы провели анализ исходов беременности контрольной группы и групп с признаками инфекционного процесса в плаценте. Как видно из рисунка 9 подавляющее большинство беременных женщин контрольной (94,91% (n=56)) и основной группы (97,10% (n=67); 93,93% (n=31); 88,63% (n=39)) родоразрешились в срок. Однако в группе со смешанным инфицированием в 9,09% (2-4 $p<0,05$) случаев были преждевременные роды и данный показатель имел статистические отличия. При наличии признаков внутриутробного инфицирования последа, внутриутробный порок развития плода выявлен только в одном случае, в группе с восходящим инфицированием. Клинический диагноз хориоамнионит был в единичных случаях у женщин с восходящим и смешанным путями инфицирования плаценты.

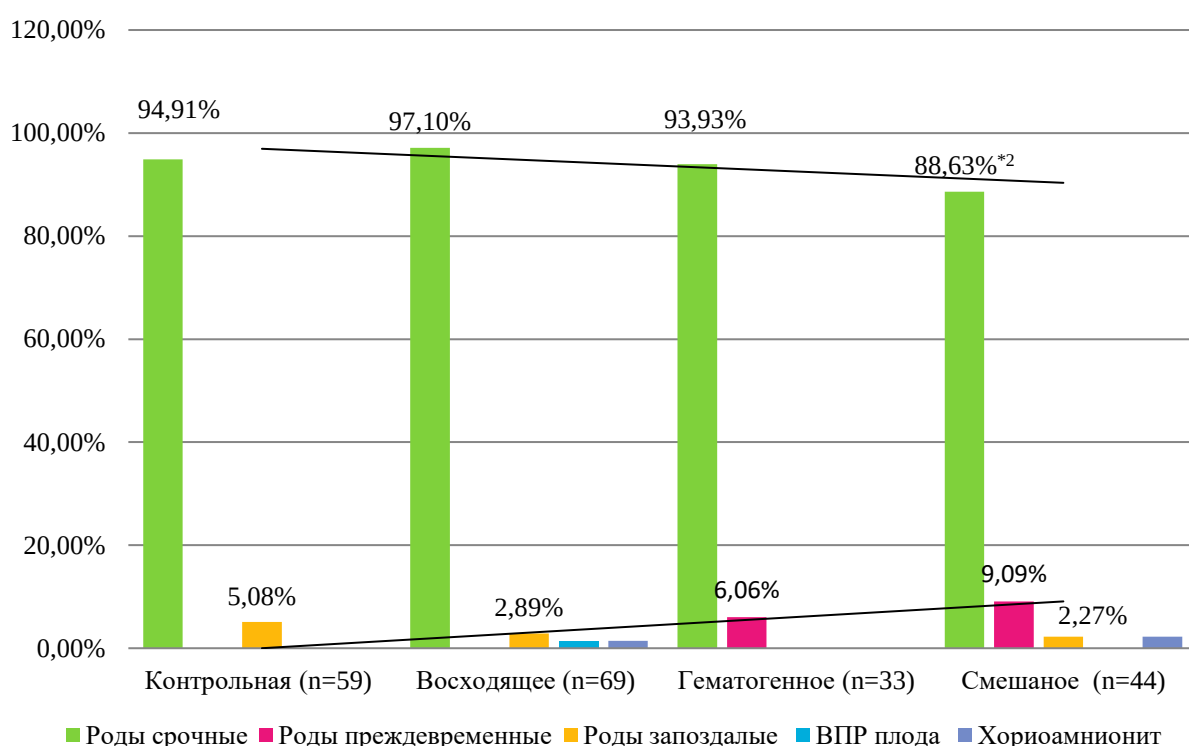


Рисунок 9. Течение родов у женщин контрольной и основной групп
Примечание: * различия статистически значимы при $p<0,05$, по отношению к группе 2 (критерий Фишера)

(Синюкова Т. А. // «Фундаментальные и прикладные проблемы

здоровьесбережения человека на Севере». Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции 27 октября 2020 г. – 2020. – С 47-57).

При влагалищных родах методика забора материала с материнской и плодовой части плаценты и проведение бактериологического исследования не может обеспечить чистоту исследования микробиоты околоплодной среды, с учетом насаивания материнской флоры на результаты исследования. Были проанализированы только случаи отсутствия высевов микрофлоры с материнской и плодовой части плаценты у женщин с воспалительным поражением плаценты (табл. 16).

Таблица 16 – Результаты отсутствия роста микрофлоры с материнской и плодовой части плаценты (абс., %)

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
Микрофлора с материнской части плаценты				
Отсутствие роста	50(84,74%)	55(79,71%)	28(84,84%)	41(93,18%)
Микрофлора с плодовой части плаценты				
Отсутствие роста	52(88,13%)	58(84,05%)	29(87,87%)	37(84,09%)

Примечание: отсутствие статистически значимых различий между группами (критерий Фишера).

На этом фоне признаки воспаления околоплодных вод в группе с восходящим инфицированием имела каждая 3 беременная женщина и каждая 4 в группе со смешанным инфицированием, с меньшим количеством таких пациенток было в группе контроля, что составило 18,64%. Однако статистически значимых различий между группами исследования нет (табл.17).

Таблица 17 - Цитология околоплодных вод (абс., %)

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
Признаки воспаления	11 (18,64%)	21(30,43%)	7(21,21%)	11(25,00%)

Примечание: отсутствие статистически значимых различий между группами (критерий Фишера).

Наиболее информативным методом в диагностике внутриутробных инфекций является морфологическое исследование последа. Комплексное изучение плаценты и ее структур позволяет более детально изучить ее морфофункциональные особенности и определить ближайшие и отдаленные факторы риска неонатальной и детской патологии.

Макроскопические показатели последа во всех случаях соответствовали доношенному сроку беременности. Плацентарно-плодный коэффициент является индикатором циркуляторно-метаболического равновесия фетоплацентарной системы и его тенденция незначительного увеличения при инфицировании плаценты, свидетельствует о развитии компенсаторных механизмов в плацентарной ткани. Оценка показателя линейной массы пуповины дает сравнительную характеристику гидрофильных свойств Вартонова студня. При нормально протекающей беременности этот показатель не превышает 1,0 и нарастает (до 2,0 и более) при восходящем бактериальном инфицировании околоплодной среды при экссудативном фуникулите. В наших исследованиях показатель линейной массы пуповины характерен для нормально протекающей беременности, с увеличением до 0,9 г/см в группе со смешанным инфицированием.

Мембранозно-плацентарный коэффициент (МПК) позволяет оценить дренажную функцию последа, в норме составляет 0,10–0,13, увеличение этого показателя до 0,18–0,22 свидетельствует о недостаточной фильтрующей способности плодных оболочек при инфекционном поражении последа.

В наших исследованиях МПК во всех группах исследования находится в пределах границы нормы, со статистическими отличиями в контрольной и группе с восходящим инфицированием от группы с гематогенным инфицированием (табл.18). Вероятно, что такие изменения обусловлены инфицированием околоплодной среды и плацентарными нарушениями.

Таблица 18 - Показатели макроскопического исследования последа (Me (Q25–Q75))

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
Масса плаценты (г)	450,00 (406,00-510,00)	457,00 (388,00-539,00)	427,00 (403,00-74,00)	450,00 (385,00-39,00)
Плацентарно- плодный коэффициент	0,12 (0,12-0,14)	0,13 (0,12-0,14)	0,13 (0,12-0,14)	0,13 (0,11-0,15)
Линейная масса пуповины (г/см)	0,82 (0,64-1,11)	0,80 (0,64-0,95)	0,78 (0,71-0,95)	0,90 (0,72-1,04)
Мембранозно- плацентарный коэффициент	0,13 (0,11-0,15) * ³	0,13 (0,10-0,16) * ³	0,11 (0,10-0,14)	0,12 (0,10-0,16)

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 3,4 ** при $p < 0,01$, по отношению к группе 3 (критерий Манна-Уитни).

Гистологический анализ плаценты на ее соответствие гестационному сроку (табл.19), показал, что в контрольной группе у 52,54% женщин плацента соответствует гестационному сроку и этот показатель статистически значим ко всем группам с признаками инфицирования (1-2,4 $p < 0,05$ и 1-3 $p < 0,01$), в группах с инфицированием последа только у каждой третьей женщины соответствует сроку гестации. Из наиболее часто встречающихся вариантов патологической незрелости плаценты были промежуточные ворсины и вариант диссоциированного развития. В группах с восходящим, гематогенным и смешанным инфицированием патологическая незрелость по типу промежуточных ворсин (ОШ=2,25; ОШ=2,34 и ОШ=2,34) имеет статистически значимые отличия от группы контроля ($p < 0,05$) это свидетельствует об остановке формирования ворсинчатого дерева на этапе развития ворсин среднего уровня.

Таблица 19 - Оценка степени созревания ворсин хориона при инфекционном поражении плаценты (абс., %)

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)	ОШ (95% ДИ)
	1	2	3	4	
Соответствие гестационному сроку	31(52,54%)* ^{2,4} *** ³	25(36,23%)	9(27,27%)	15(34,09%)	-
Патологическая незрелость плаценты					

Эмбриональ- ные ворсины	1 (1,69%)	1(1,44%)	1(3,03%)	-	-
Промежуточ- ные ворсины	20(33,89%)	37(53,62%)* ¹	18(54,54%)* ¹	24(54,54%)* ¹	2,25 (1,1-4,7) 2,34 (1,0-5,6) 2,34 (1,1-5,2)
Диссоцииро- ванное развитие ворсин	15(25,42%)	18(26,08%)	7(21,21%)	9(20,45%)	-

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1 (критерий Фишера - ϕ).

При восходящем инфицировании воспалительный процесс носит стадийный характер от поражения оболочек (рис.11), до поражения всего последа включая пуповину (рис.12), причем каждая из стадий представлена примерно в равном соотношении. При гематогенном инфицировании воспалительный процесс ограничен только плацентой (рис.13). При смешанном инфицировании чаще вовлечены в воспалительный процесс оболочки и плацента - 68,18% (2-4 $p < 0,01$) и в 27,27% случаев достигая третьей стадии поражения последа. При этом в группах достигающих 3 стадии поражения последа отмечены морфологические признаки системного воспалительного ответа плода (рис.10).

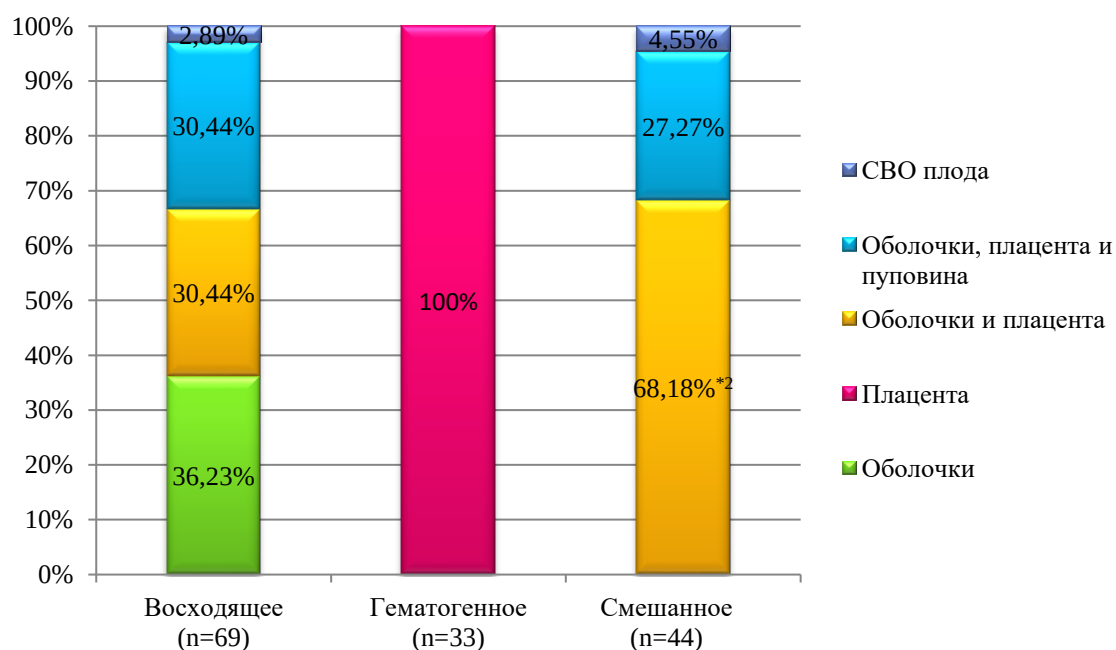


Рисунок 10. Локализация воспаления в последе при разных путях инфицирования последа

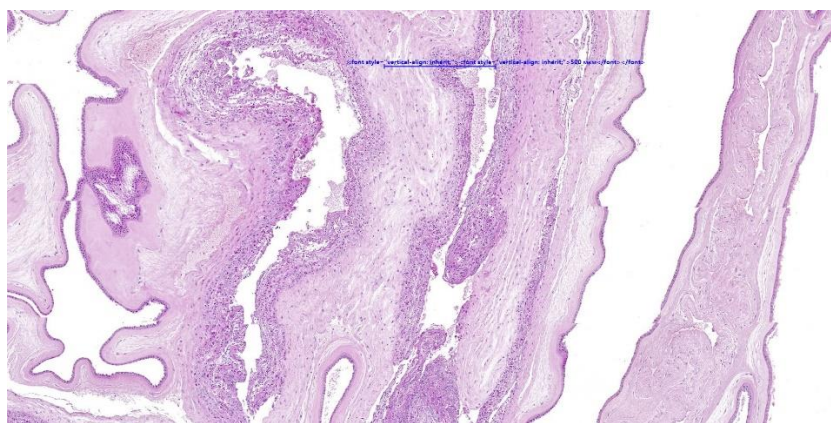


Рисунок 11. Восходящее инфицирование 1 стадия
Окраска гематоксилином-эозином $\times 5$

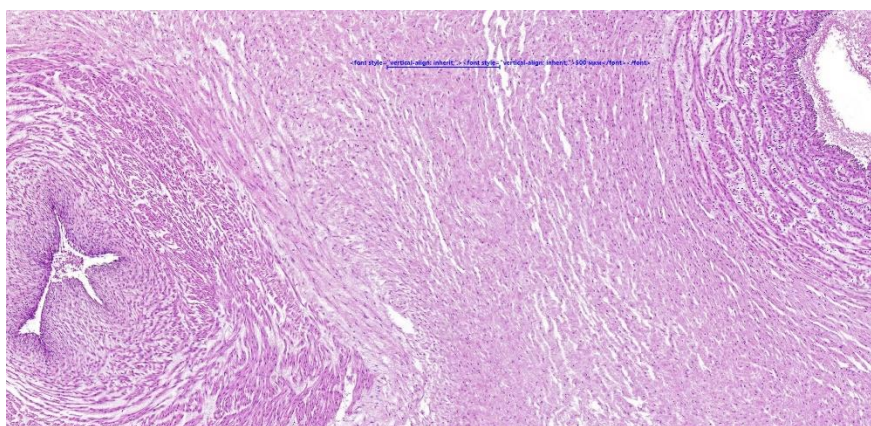


Рисунок 12. Восходящее инфицирование 3 стадия
(воспалительный ответ плода)
Окраска гематоксилином-эозином $\times 5$

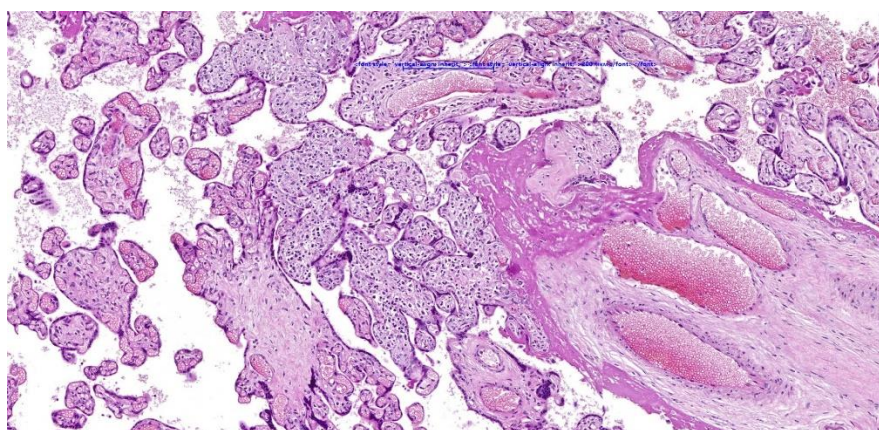


Рисунок 13. Гематогенное инфицирование (многоочаговый виллузит)
Окраска гематоксилином-эозином $\times 10$

Клинические проявления хронической плацентарной недостаточности (рис.14,15) были подтверждены гистологическим исследованием плацент 67,79 % (n=40), 88,40% (n=61), 87,87 % (n=29), 84,08 % (n=37) во всех группах

исследования. Причем в группе с восходящим инфицированием (ОШ=1,94 (0,92-4,10)) статистически значимо чаще в стадии компенсации, а при смешанном инфицировании (ОШ=4,05 (1,03-12,55)) в стадии субкомпенсации (рис.16,17). При этом в группе контроля, также выявлены гистологические признаки плацентарных нарушений в стадии компенсации (59,32%, n=35), что указывает на поликомпонентность причин формирования данного синдрома.

Среди морфологических маркеров плацентарной недостаточности выявлялись: ее ангиоспастическая форма (повышение показателя при инфицировании плаценты, причем статистически значимо в группах с восходящим и смешанным инфицированием); гипертрофия стенок артериол стволовых ворсин в виде облитерационной ангиопатии (максимально и статистически значимо чаще выявлялся в группах с гематогенным и смешанным инфицированием последа). Нарушения капиллярогенеза ворсин в виде хорангиоза (гиперкапилляризации ворсин), который является адаптивной реакцией на гипоксию и выявлялся как в контрольной, так и в группах с инфицированием (табл.20).

Таблица 20 - Морфологические признаки форм и стадии плацентарной недостаточности в инфицированном последе (абс., %)

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
Компенсированное состояние	4(6,77%)	6(8,69%)	4(12,12%)	6(13,63%)
Хроническая компенсированная недостаточность	35(59,32%)	51(73,91%)* ^{1,4}	23(69,69%)	25(56,81%)
Хроническая субкомпенсированная недостаточность	5(8,47%)	10(14,49%)	6(18,18%)	12(27,27%)* ^{2,**1}
Острая недостаточность	-	2(2,89%)	-	1(2,27%)
ХПН гипопластическая	3(5,08%)	4(5,79%)	1(3,03%)	3(6,81%)
ХПН гиперпластическая	13(22,03%)	18(26,08%)	6(18,18%)	16(36,36%)* ³
ХПН нормопластическая	12(20,33%)* ⁴⁻¹	8(11,59%)	8(24,24%)* ⁴	2(4,54%)
ХПН ангиоспастическая	4(6,77%)	15(21,73%)* ¹	6(18,18%)	11(25,00%)* ¹
Хорангиоз	29(49,15%)	31(44,92%)	17(51,51%)	23(52,27%)
Облитеративная ангиопатия	11(18,64%)	21(30,43%)	15(45,45%)* ¹	21(47,72%)* ^{2,**1}

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1,2,3,4 и ** при $p < 0,01$, по отношению к группе 1,4 (критерий Фишера).

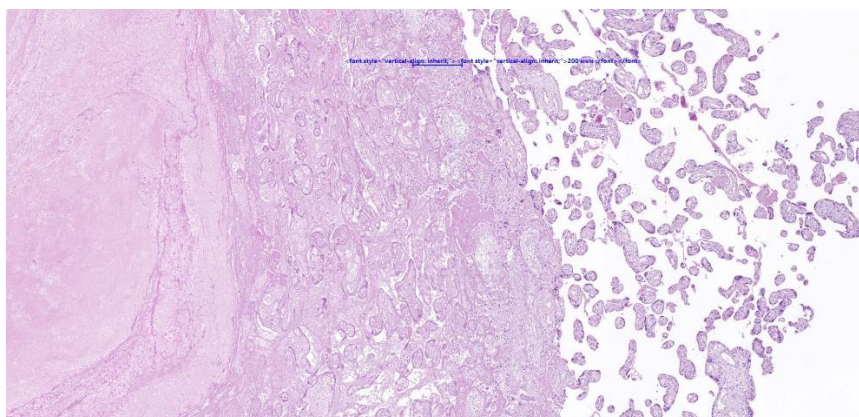


Рисунок 14. Хроническая плацентарная недостаточность - инфаркт-гематома (псевдоинфаркт) старая, признаки Тенни-Паркера
Окраска гематоксилином-эозином $\times 5$

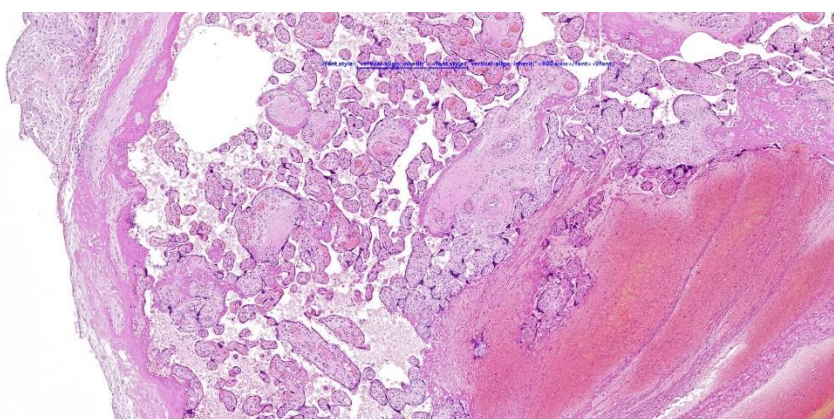


Рисунок 15. Хроническая плацентарная недостаточность (интраплацентарный геморраж, признак Тенни-Паркера)
Окраска гематоксилином-эозином $\times 5$

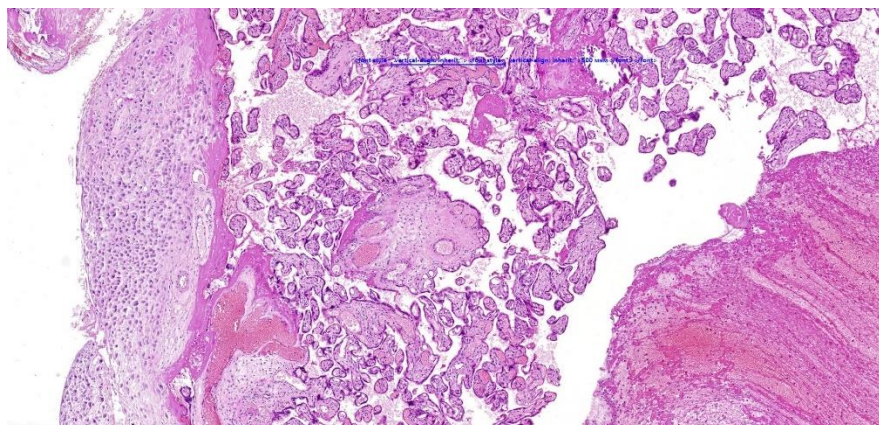


Рисунок 16. Хроническая плацентарная недостаточность (мальперфузия), острая субкомпенсация (гематома)

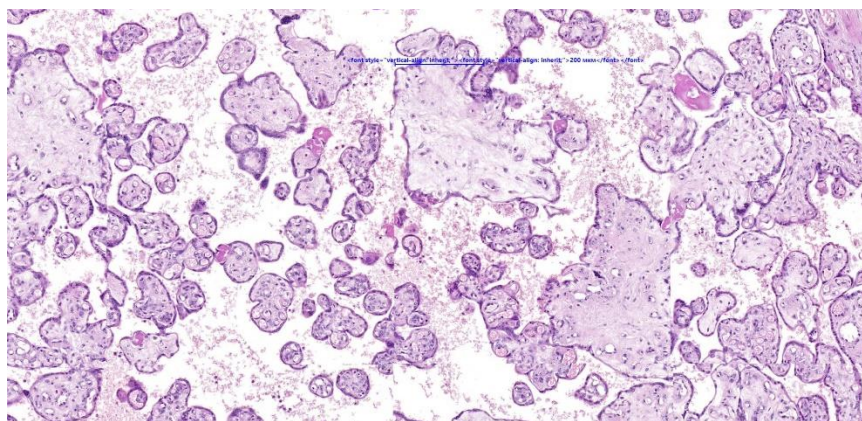
Окраска гематоксилином-эозином $\times 5$ 

Рисунок 17. Хроническая плацентарная недостаточность (незрелость, фиброз ворсин, кариорексис), субкомпенсация
Окраска гематоксилином-эозином $\times 10$

По методике разработанной Б.И. Глуховцом (Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г., 2006), был произведен расчет рисков неонатальной патологии, основанной на ассоциативной связи патологических процессов последа с состоянием новорожденных.

Из таблицы 21 видно, что риск развития энцефалопатии достоверно выше при гематогенном инфицировании. Новорожденные в постнатальном периоде в группах с восходящим и смешанным инфицированием имеют большой риск развития бактериальной инфекции легких, ЖКТ, кожи, слизистых оболочек – 78,26% и 84,09% соответственно. Шанс реализации гематогенной внутриутробной инфекции и иммунодефицитного состояния имеют дети рожденных от матерей в группах с гематогенным и смешанным инфицированием.

Развитие синдрома дыхательных расстройств статистически значимо в группе со смешанным инфицированием. Риск развития анемии встречается в группах с гематогенным и смешанным инфицированием, а внутриутробной пневмонии в группах с восходящим и смешанным инфицированием. Таким образом, анализируя наличие рисков для плода в основной группе исследования, видно, что дети, рожденные от матерей с признаками сочетанного инфицирования последа, находятся в наихудшем положении по развитию рисков патологии.

Таблица 21 – Расчет частоты рисков неонатальной патологии новорожденных (абс, %)

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
Гипоксические и метаболические нарушения	14(23,72%)	16(23,18%)	7(21,21%)	15(34,09%)
Энцефалопатия	14(23,72%)	23(33,33%)	14(33,33%)* ¹	17(38,63%)
Бактериальная инфекция легких, ЖКТ, кожи, слизистых оболочек	-	54(78,26%)	-	37(84,09%)
Гематогенная внутриутробная инфекция	-	-	32(96,96%)	39(88,63%)
Иммунодефицит	-	-	25(75,75%)	30(68,18%)
Синдром дыхательных расстройств	4(6,77%)	9(13,04%)	4(12,12%)	10(22,72%)* ¹
Сепсис	-	7(10,14%)	-	6(13,63%)
Анемия новорожденного	-	-	4(12,12%)	4(9,09%)
Внутриутробная пневмония	-	14(20,28%)	-	7(15,90%)

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1; ** при $p < 0,01$, по отношению к группе 1 (критерий Фишера).

(Синюкова Т. А. // «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере». Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции 20-21 октября 2018 г. – 2018. – С 36-43).

Таким образом, патоморфологическое исследование последа дает более детальные представления об изменениях, которые происходят внутриутробно в фетоплацентарном комплексе. Во всех группах с инфицированием плацента не соответствовала гестационному сроку со статистически значимыми отличиями от контрольной группы. В группе со восходящим инфицированием диагностирована статистически значимая плацентарная недостаточность в стадии компенсации, а со смешанным инфицированием диагностирована плацентарная недостаточность со статистическими отличиями в стадии субкомпенсации. Сопоставление течения родов, клинического состояния новорожденного, с морфологическим состоянием последа дает нам представление о наличии высоких рисков развития патологии у новорожденных.

3.6 Состояние здоровья новорожденных

Оценка новорожденных по шкале В. Апгар (табл.22) показала, что на 8 баллов после первой минуты и на 9 баллов после 5 минуты рождения статистически

значимо чаще рождались дети контрольной группы исследования в сравнении с группой со смешанным инфицированием фетоплацентарного комплекса.

Таблица 22 - Состояние новорожденных по шкале В. Апгар на 1 и 5 минуте (абс, %)

Шкала В.Апгар	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
1 минута				
8 баллов	53(89,84%)* ⁴	57(82,60%)	27(81,81%)	34(77,27%)
7 баллов	6(10,16%)	9(10,14%)	4(12,12%)	6(13,63%)
6 баллов	-	2(2,89%)	1(3,03%)	2(4,54%)
5 баллов	-	-	-	1(2,27%)
4 балла	-	-	1(3,03%)	1(2,27%)
1 балл	-	1(1,44%)	-	-
5 минута				
9 баллов	56(95,00%)* ⁴	59(85,50%)	27(81,81%)	34(77,27%)
8 баллов	3(5,00%)	6(8,69%)	3(9,09%)	8(18,18%)
7 баллов	-	3(4,37%)	2(6,06%)	-
6 баллов	-	-	-	1(2,27%)
5 баллов	-	-	1(3,03%)	1(2,27%)
3 балла	-	1(1,44%)	-	-

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 4; ** при $p < 0,01$, по отношению к группе 4 (критерий Фишера).

Новорожденные с гематогенным инфицированием имели статистически значимую низкую массу при рождении относительно контрольной и группы с восходящим инфицированием (3300 (3000-3800) 1,2-3 $p < 0,05$. В целом новорожденные всех групп исследования родились в срок (табл. 23.).

Таблица 23 - Масса и срок при рождении у новорожденных (Me (Q₂₅-Q₇₅))

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
Масса при рождении	3650 (3200-3950)	3450 (3100-3920)	3300 (3000-3800)* ^{1,2}	3360 (3110-3875)
Срок при рождении	40,0 (39,4-41,0)	40,2 (39,4-40,5)	40,0 (38,5-40,2)	40,0 (39,0-40,75)

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1,2 (критерий Манна-Уитни).

(Синюкова Т. А. // «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере». Сборник материалов V Всероссийской

научно-практической конференции 27 октября 2020 г. – 2020. – С 47-57).

Благополучным исходом родов является состояние новорожденного и последующий перевод в совместную палату «Мать и дитя». Наши исследования показали, что при восходящем - 13,04% (n=9) 1-2 $p<0,01$ и 3-2 $p<0,05$ и смешанном инфицировании - 11,36% (n=5) 1-4 $p<0,01$ в состоянии асфиксии легкой степени дети рождались достоверно чаще, тяжелая степень диагностирована в единичных случаях при восходящем и гематогенном инфицировании. Гипотрофия плода достоверно чаще, относительно контрольной группы, была у новорожденных с гематогенным инфицированием последа - 21,21% (n=7) 1-3 $p<0,05$ и в 2,3 раза чаще группы со смешанным инфицированием. Однако синдром задержки роста плода во всех группах исследования составил 5-6%. Внутриутробная инфекция у новорожденных группы 2 и 4 реализовалась в виде поражения кожи и слизистых в 1,44% и 4,54% случаев (табл.24). Подавляющее большинство новорожденных детей во всех группах исследования были переведены в палату «Мать и дитя», лишь незначительной части потребовался перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии. В группе со смешанным инфицированием таких пациентов было в 2 раза больше (13,63%) в сравнении с контрольной (5,08%). Перевод в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей в 13,64% случаев требовался новорожденным с признаками смешанного инфицирования, и этот показатель был статистически значим относительно группы контроля.

Таблица 24 - Оценка состояния новорожденных

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
Асфиксия всего, в том числе	1(1,69%)	12 (17,57%)* ^{1;3}	2(6,06%)	8(18,18%)* ^{1;3}
Асфиксия легкой ст.	1(1,69%)	9(13,04%)* ^{1;3}	1(3,03%)	5 (11,36%)* ¹
Асфиксия средней ст.	-	2(2,89%)	-	3(6,81%)
Асфиксия тяжелой ст.	-	1(1,44%)	1(3,03%)	-
Гипотрофия плода всего, в том числе	4(6,77%)	-	7 (21,21%)* ¹	4 (9,09%)
Гипотрофия 1 ст	4(6,77%)	-	5 (15,15%)	3(6,81%)
Гипотрофия 2 ст	-	-	1(3,03%)	1(2,27%)

Гипотрофия 3 ст	-	-	1(3,03%)	-
РДС	-	-	-	2(4,54%)
Гипоксическая ишемическая энцефалопатия	1(1,69%)	3 (4,34%)	2 (6,06%)	3(6,81%)
СЗРП	3(5,08%)	4(5,79%)	2(6,06%)	3(6,81%)
Инфекция кожи и слизистых	0	2(1,44%)	0	1(4,54%)
Перевод в ОРИТН	3 (5,08%)	6 (8,69%)	3 (9,09%)	5(11,36%)
Перевод в ОПННД	2(3,38%)	6(8,69%)	2 (6,06%)	6(13,63%) * ¹
Перевод Мать и дитя	58(98,30%)	65(94,20%)	30 (90,90%)	38(86,36%)

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1,3; ** при $p < 0,01$, по отношению к группе 1 (критерий Фишера).

(Синюкова Т. А. // «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере». Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции 27 октября 2020 г. – 2020. – С 47-57).

Бактериологическое исследование из уха новорожденного показал рост микрофлоры во всех группах наблюдения 10^4 КОЕ (рис.18). В группе с восходящим инфицированием уровень положительных высевов составил 21,74% и был представлен разнообразными представителями условно патогенной флоры, без статистической значимости.

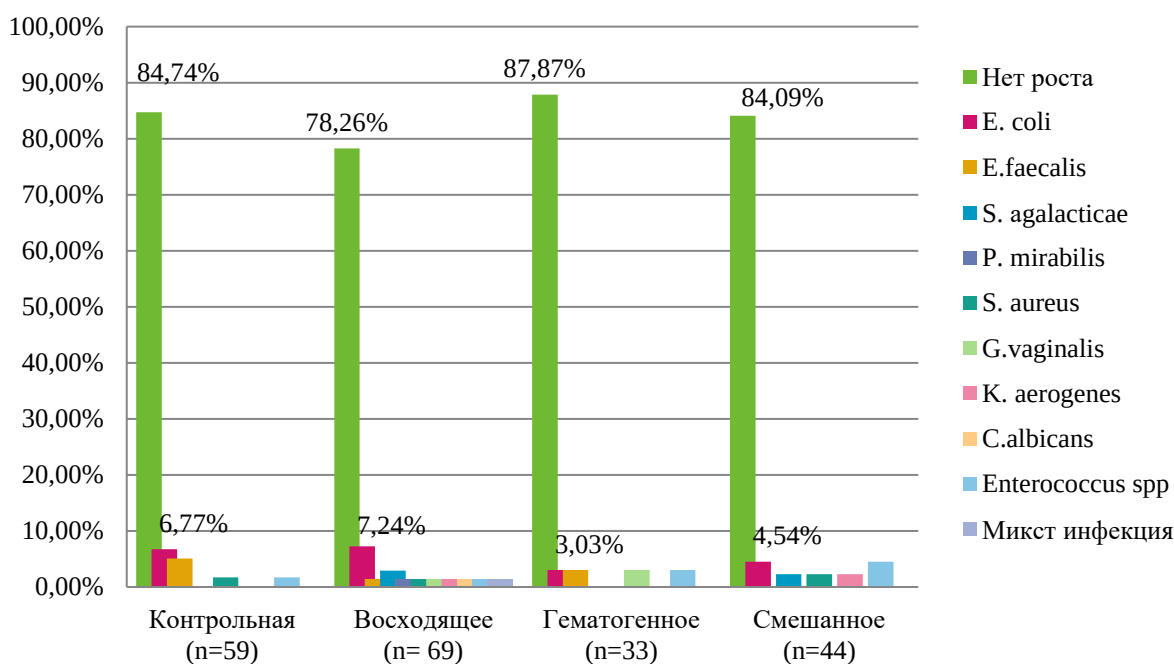


Рисунок 18. Видовой состав микрофлоры, выделенный из уха новорожденного

Оценивая показатели углеводного обмена пуповинной крови новорожденных, можно отметить статистически значимое увеличение уровня глюкозы в группе с гематогенным инфицированием (табл.25), возможно такие изменения обусловлены не совершенным глюконеогенезом. Кроме того, по некоторым литературным данным, высокий уровень глюкозы крови у новорожденного может быть использован как маркер наличия инфекционного процесса. Уровень кортизола в группе с восходящим инфицированием в 2 раза выше относительно остальных групп и статистически значим к группе контроля.

Таблица 25 - Показатели углеводного обмена новорожденных (Me (Q₂₅-Q₇₅))

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
Glucosa mmol\L	5,40 (5,10-6,20)	5,50 (5,10-6,60)	6,00 (5,40-6,8)**4	5,40 (5,10-6,70)
cLac mmol\L	3,70 (2,50-5,10)	4,10 (2,60-5,10)	4,10 (2,90-5,00)	3,70 (2,85-5,1)

Примечание: ** различия статистически значимы при $p < 0,01$, по отношению к группе 4 (критерий Манна-Уитни).

Для оценки ответной реакции плода на внутриутробное инфицирование, нами были проанализированы цитологические показатели остаточной пуповинной крови новорожденного при рождении (табл.26). В результате было обнаружено, что при гематогенном инфицировании имеется тенденция к уменьшению лейкоцитов, вероятно, это обусловлено застойным полнокровием, краевым стоянием и миграцией лейкоцитов в стенку магистральных сосудов, характерным для плацентарной стадии поражения последа. А также обнаружены изменения в лейкоцитарной формуле, в частности статистически значимое снижение палочкоядерных и снижение сегментоядерных лейкоцитов с увеличением лимфоцитов при плацентарной стадии поражения воспалительной реакцией последа.

Таблица 26 - Лейкоцитарная формула остаточной пуповинной крови новорожденного в контрольной и группах с инфицированием последа (Ме (Q₂₅-Q₇₅))

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
Количество лейкоцитов (10 ⁹ /л)	13,70 (11,70-17,40)	13,70 (11,70-17,40)	12,40 (11,30-15,90)	13,70 (11,5-18,2)* ^{1,2}
Лейкоцитарная формула %				
Эозинофилы	2,00 (1,00-4,00)	2,00 (1,00-4,00)	2,00 (1,0-4,0)	2,00 (1,0-4,0)
Палочкоядерные	1,00 (1,00-4,00)	1,00 (1,00-4,00)	1,00 (1,0-1,0)* ^{1,2}	1,00 (1,00-2,00)
Сегментоядерные	54,00 (46,00-61,00)	54,00 (46,00-61,00)	52,00 (44,0-61,0)	50,00 (43,00-58,00)
Лимфоциты	34,00 (27,00-40,00)	34,00 (27,00-40,00)	38,00 (29,00-44,0)	37,00 (30,00-44,00)
Моноциты	5,00 (3,00-8,00)	5,00 (3,00-8,00)	4,00 (2,00-6,0)	5,00 (3,00-10,00)

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1 и 2 (критерий Манна-Уитни).

Анализируя лейкоцитарную формулу крови при гематогенном и смешанном инфицировании, имеется увеличение доли иммуноцитов и снижение гранулоцитов, что не характерно для нормально протекающей беременности (рис.19). Такие изменения свидетельствует о прогрессировании воспалительного процесса в последе с проявлениями системной воспалительной реакции плода.

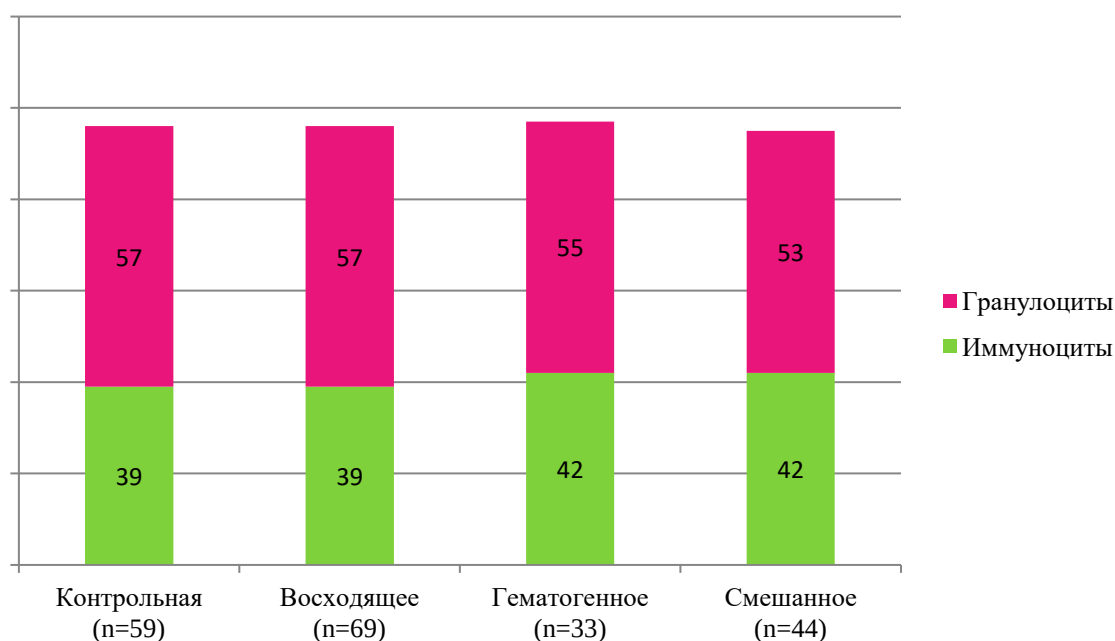


Рисунок 19. Соотношение доли гранулоцитов и иммуноцитов в пуповинной крови новорожденных
(Синюкова Т.А. и др. // Журнал медико-биологических исследований. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 316–326.)

Изучая состояние новорожденных, была проанализирована частота перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных раннего неонатального периода всех групп исследования (рис.20).

При инфицировании частота перинатальных поражений ЦНС (ППЦНС) у детей возрастает от восходящего пути инфицирования к смешанному и является статистически значимой в сравнении с контрольной группой исследования (30,43%; 42,42%; 59,09%; $p<0,05$, $p<0,01$). Также в группе со смешанным инфицированием этот показатель статистически значим в сравнении с группой с признаками восходящего инфицирования ($p<0,01$). По результатам анализа установлено, что одним из ведущих факторов ППЦНС является гипоксический фактор, который связан с нарушением течения беременности. Об этом свидетельствует статистически значимое увеличение хронической фетоплацентарной недостаточности в субкомпенсированной форме в группе со смешанным внутриутробным инфицированием.

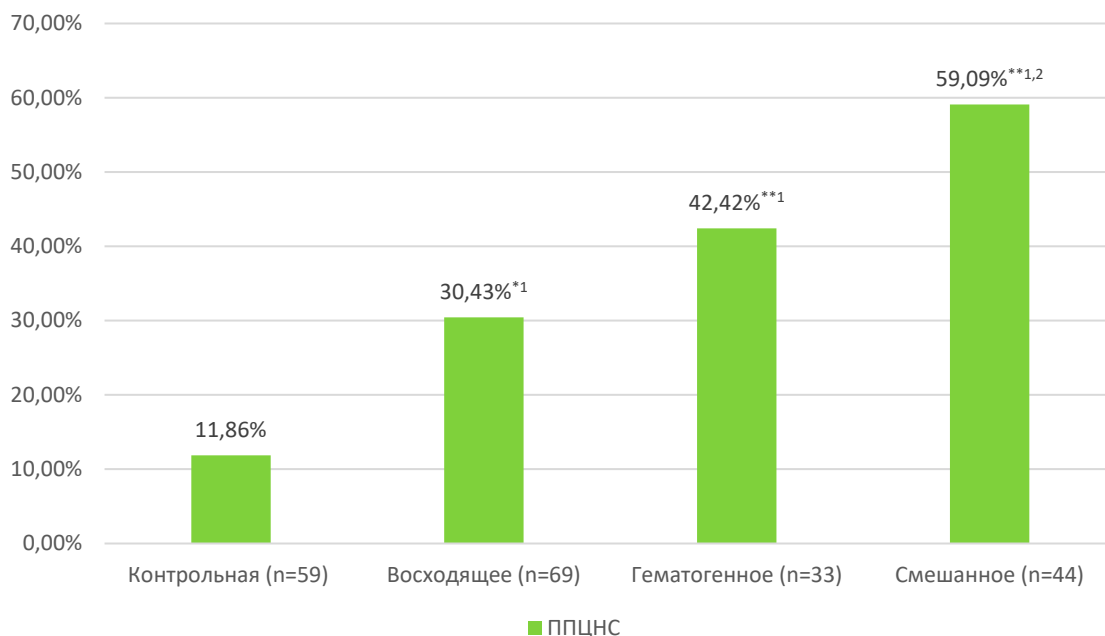


Рисунок 20. Частота выявления перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы разной степени тяжести у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1, ** при $p < 0,01$, по отношению к группе 1 и 2 (критерий Фишера).

(Синюкова Т. А. и др. // Патогенез– 2024. – Т. 23, № 2. – С.28-34.)

Изучая структуру ППЦНС у новорожденных в раннем неонатальном периоде во всех группах исследования, наблюдали разные ведущие синдромы, однако без статистически значимых различий между ними (табл.27). В группах с признаками гематогенного и смешанного инфицирования новорожденные имели сочетание синдромов ППЦНС 14,28% и 19,23% случаях соответственно.

Таблица 27 – Частота выявления ведущих синдромов при перинатальном поражении центральной нервной системы у новорожденных в раннем неонатальном периоде (абс, %)

Синдромы	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	Количество детей с ППЦНС			
	(n=7)	(n=21)	(n=14)	(n=26)
	1	2	3	4
Синдром угнетения ЦНС	1(14,28%)	2(9,52%)	-	5(19,23%)

Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	4 (57,14%)	9(42,85%)	5(35,71%)	8(38,46%)
Синдром внутрочерепной гипертензии	-	-	2(14,28%)	1(3,84%)
Судорожный синдром	-	-	2(14,28%)	3(11,53%)
Синдром вегето-висцеральных дисфункций	2 (28,57%)	10(47,61%)	7 (50,00%)	14(53,84%)

Примечание: $p > 0,05$ (критерий Фишера)

Таким образом, анализ состояние новорожденных показал, что при гематогенном пути инфицирования, новорожденные имели статистически значимо низкую массу тела при рождении и повышенный уровень глюкозы, а также изменения в соотношении доли иммуноцитов и гранулоцитов. Такие признаки могут свидетельствовать о течении системного воспалительного ответа у новорожденного. При восходящем и смешанном пути инфицирования новорожденные статистически значимо чаще рождались в состоянии асфиксии. Перинатальные поражения ЦНС чаще диагностировали у детей раннего неонатального периода с инфекционным поражением фетоплацентарного комплекса.

3.7 Состояние здоровья детей раннего возраста

Для оценки состояния здоровья детей раннего возраста был проведен анализ выписок новорожденных детей и учетных форм № 025/у медицинских карт пациентов, получивших медицинскую помощь.

Анализ катамнестических данных детей до 1 года показал, что в контрольной группе к годовалому возрасту клинические проявления последствий ППЦНС постепенно регрессируют (табл.28). Группы с гематогенным и смешанным инфицированием характеризуются разнообразием встречаемости и сочетаемости синдромов последствий ППЦНС. В группе со смешанным инфицированием частота встречаемости церебрастенического синдрома выше остальных и статистически значима в сравнении с контрольной группой 61,53% ($p < 0,01$).

Таблица 28 – Частота встречаемости последствий перинатального поражения центральной нервной системы у детей до 1 года (абс, %)

Синдромы	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	Количество детей с последствиями ППЦНС			
	(n=7)	(n=21)	(n=14)	(n=26)
	1	2	3	4
Церебрастенический синдром	1(14,28%)	9(42,85%)	5(35,71%)	16(61,53%)* ¹
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	-	-	2(14,28%)	-
Синдром гипервозбудимости	2(28,87%)	6(28,57%)	6(42,85%)	7(26,92%)
Синдром двигательных нарушений	-	-	-	2(7,69%)
Судорожный синдром	-	-	2(14,28%)	3(11,53%)

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,01$, по отношению к группе 1, (критерий Фишера).

На рисунке 21 представлены исходы последствий перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у детей раннего возраста. Как видно из рисунка, количество детей с благоприятным исходом, т.е. выздоровлением статистически значимо снижается от группы контроля к группе со смешанным путем инфицирования ($p < 0,05$), а рост пограничных состояний соответственно растет в противоположном направлении. Своевременная тактика лечения и благоприятное течение восстановительного периода свидетельствуют о наступлении выздоровления в группах контроля и с признаками восходящего инфицирования.

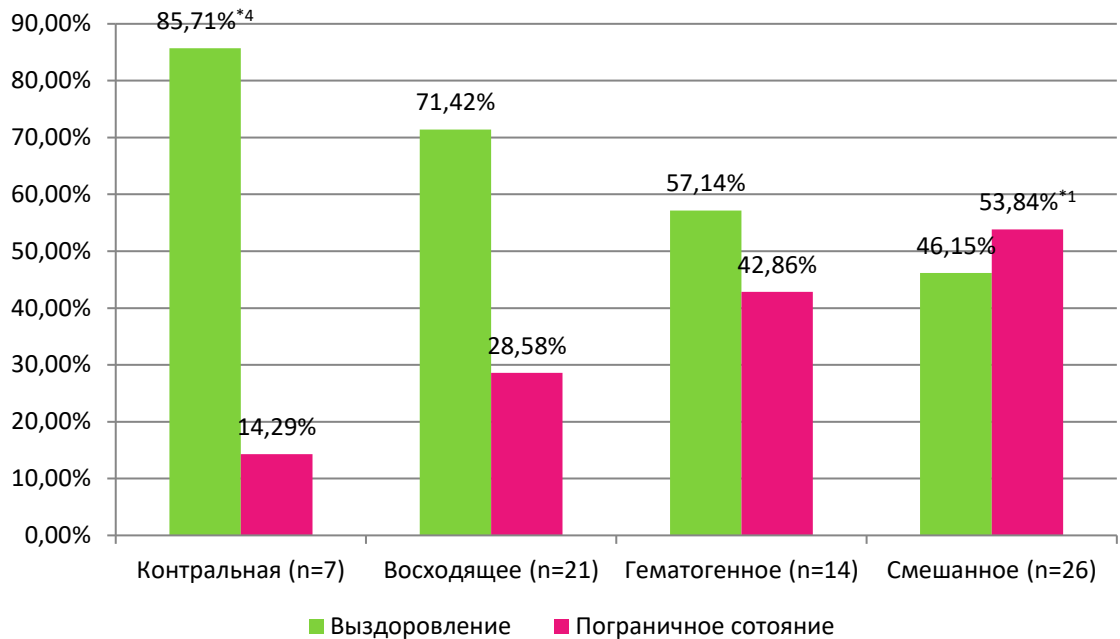


Рисунок 21. Исходы последствий перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у детей раннего возраста

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1, (критерий Фишера).

Рассматривая окончательно установленные диагнозы у детей раннего возраста, было выявлено, что дети, рожденные от матерей с признаками внутриутробного инфицирования последа, чаще встречались заболевания отдельных органов и систем, особенно в группе со смешанным инфицированием (табл. 29).

Острые болезни органов дыхания в виде синусита, ларингита, трахеита, бронхита, пневмонии статистически значимо чаще встречались в группах с восходящим и смешанным инфицированием 41,02% и 71,87% случаях соответственно ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (функциональное срыгивание, младенческие колики, функциональная диарея, функциональный запор) были зафиксированы во всех группах с инфицированием 12,82%, 18,51 и 18,75% случаях соответственно. Заболевания мочеполовой системы (циститы, уретриты) были выявлены в группах с восходящим (7,69%) и смешанным инфицированием (12,50%). Заболевания кожи

у детей в виде атопического дерматита с дебютом на третьем месяце жизни чаще установлены в группе со смешанным инфицированием в 9,37% случаев.

Таблица 29 – Частота встречаемости отдельных групп заболеваний у детей раннего возраста (абс, %)

Заболевание	Контрольная (n=31)	Восходящее (n=39)	Гематогенное (n=27)	Смешанное (n=32)
	1	2	3	4
Болезни крови, кроветворных органов	2(6,45%)	-	4(14,81%)	7(21,87%) ^{*1}
Болезни органов дыхания	6(19,35%)	16(41,02%) ^{*1}	8(29,62%)	23(71,87%) ^{**1,2,3}
Болезни органов пищеварения	-	5(12,82%)	5(18,51%)	6(18,75%)
Болезни мочеполовой системы	-	3(7,69%)	-	4(12,50%)
Заболевания кожи		-	1(3,70%)	3(9,37%)

Примечание: Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1, ** при $p < 0,01$, по отношению к группе 1,2,3 (критерий Фишера).

(Синюкова Т. А. и др. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия – 2024. – Т.68, №.1 – С.89-97.)

Таким образом, анализ состояния здоровья детей показал, что синдромальные проявления при последствиях ППЦНС в группах с гематогенным и смешанным инфицированием носят сочетанный характер. Тяжесть последствий перинатальных поражений ЦНС у детей раннего возраста характерна для группы с признаками смешанного инфицирования.

Частота встречаемости заболеваний отдельных органов и систем детей раннего возраста при всех путях инфицирования выше, особенно органов дыхания в группах с восходящим и смешанным инфицированием со статистически значимыми отличиями от контрольной группы исследования.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование внутриутробных инфекций плода остается актуальным и в настоящее время, и будет весьма востребованным, ввиду многих не решенных вопросов и развития новых пандемий. Это связано с вопросами влияния инфекции на материнский организм и ее ответной реакцией на нее и воздействием на плод с возможностью реализации отсроченных реакций на внутриутробное инфицирование. Многочисленные исследования, проведенные в последние десятилетия в основном посвящены механизмам бактериального восходящего инфицирования плода и в меньшей степени гематогенному пути и практически отсутствуют данные о влиянии сочетанных путей проникновения возбудителя к плоду. Неоспорим тот факт, что во время вынашивания плода, единственным источником возбудителя, является мать. Механические факторы защиты создают барьеры на пути проникновения чужеродного антигена, к ним можно отнести слизь и антимикробные пептиды шейки матки, сомкнутый внутренний зев матки, плацентарный, гемотканевой барьеры и т.д.) (Глуховец Б. И., Иванова Л. А., 2012; Баженова Л. Г. и др., 2016). Трофобластический слой плаценты является барьером между плодом и матерью и с помощью местных локальных реакций защищает плод от инфекции. Плацента образует физический селективный барьер между кровообращением матери и плода, предотвращая передачу патогенов и как единственная связь между матерью и ребенком — это единственный способ понять влияние экзогенных факторов на внутриутробное развитие ребенка (Белоцерковцева Л. Д. и др., 2018; Агафонова В. А. и др., 2021). В современной литературе достаточно большое количество исследований посвящено изучению локальных и системных иммунных реакций во время беременности (Мордовина И. И., 2011; Тирская Ю. И. и др., 2014; Белокриницкая Т. Е. и др., 2018). Однако все еще не достаточно изучены клеточное и гуморальное звенья иммунного ответа не только при патологическом течении, но и физиологическом. Несмотря на многочисленные исследования до сих пор не установлены связи между видом

инфицирования плаценты и ее структур и показателями иммунитета у беременных с внутриутробным инфицированием.

В наши исследования мы изучали влияние восходящего, гематогенного и смешанного путей инфицирования на клеточный иммунитет беременных женщин, оценивали морфологическое состояние последа и состояние новорожденных.

Этиологический спектр внутриутробных инфекций весьма разнообразен и широк. Очень часто встречаются ассоциации возбудителей — бактериально-вирусные инфекции и в настоящее время это имеет наибольшее значение. Смешанную инфекцию характеризуют как сложный процесс взаимодействия между двумя и более патогенными агентами и организмом хозяина (Ритова В. В. 1976; Кузьмин, В. Н. и др., 2016; Синюкова, Т. А. и др., 2018).

В настоящее время отводится большое значение условно-патогенной флоре матери. До сих пор существуют спорные вопросы о роли уреа- и микоплазм в отношении внутриутробных инфекций. Инфицирование плода возможно при наличии у матери острой инфекционной патологии, а также активацией хронической персистирующей инфекции во время беременности, протекающих в латентной или субклинической форме.

В наших исследованиях, как общий уровень заболеваемости, так и отдельных нозологий до беременности во всех группах исследования имеет достаточно высокий показатель и имеет незначительную тенденцию к его увеличению во время беременности. Во время беременности заболеваемость ЛОР органов и дыхательной системы у женщин во всех группах исследования снизилась, причем в группе с гематогенным инфицированием, уровень заболеваемости ЛОР органов, где мог бы быть, потенциальный очаг инфекции снизился вдвое. Однако, по данным Г.Ж. Жатканбаевой и соавторов, заболевания верхних дыхательных путей приводят к возникновению очагов хронических инфекций носоглотки и урогенитального тракта, что является причиной внутриутробного инфицирования плода и заболеваемости новорожденных. (Жатканбаева Г. Ж и др., 2014)²². В наших исследованиях снижение уровня заболеваемости, по-видимому, связано с

переходом возбудителя в персистирующее состояние и латентное течение процесса воспаления, обусловленное иммунологической депрессией во время беременности.

Общеизвестно, что при дисбалансе вагинального микробиома, снижается количество лактобацилл и повышается риск воспалительных заболеваний органов малого таза у матери и проникновение микроорганизмов (трансплацентарно или гематогенно) в амниотическую жидкость, развитию преждевременных родов или внутриамниотических осложнений. Наличие аэробного неспецифического вагинита у женщин во всех группах исследования варьирует от 41% до 60%, но изменение флоры влагалища не всегда приводит к реактивным воспалительным изменениям клеток эпителия. В группах баланс дисбиоза и наличия воспаления в шейки матки составил в контрольной 1,2:1, при восходящем - 2,5:1, гематогенном 3,75:1 и смешанном 1,4:1. (Белоцерковцева Л. Д. и др., 2021; Синюкова Т. А., 2021). Кроме того, в группе с восходящим инфицированием на фоне микробиотических изменений влагалища сдвигается рН среды в щелочную сторону, а также есть прямая положительная корреляция между показателем кислотности среды и воспалительными изменениями в шейке матки ($r_s=0,32$).

Таким образом, кислая среда влагалища обеспечивает защитный эффект. Она создает барьер, который предотвращает быстрое размножение патогенной флоры и возникновение инфекции. Поэтому Gjerdingen D. (Gjerdingen D. et al., 2000) и соавторы утверждают, что рН влагалища может быть прогностическим показателем вагинальной инфекции у беременных.

В наших исследованиях культуральный метод диагностики микрофлоры имел низкую чувствительность ($Se=50,72\%$, $57,57\%$, $59,09\%$) и низкую специфичность ($Sp=50,84\%$). В связи с высоким процентом отсутствия роста микрофлоры при бактериологическом посеве из цервикального канала в первом триместре беременности и отсутствия взаимосвязи между инфекционным агентом урогенитальной области и путем инфицирования околоплодной среды, возможно, предположить несколько вариантов событий – либо имели место быть другие источники и пути инфицирования плода (из полости рта, кишечника, межклеточный, лимфогенный), срок инфицирования беременной женщины, либо

использована низкая чувствительность и специфичность методов исследования (Белоцерковцева Л. Д. и др., 2018; Синюкова Т. А., 2021). В этом случае для оценки состояния микрофлоры влагалища и выявления ассоциаций микробной условно-патогенной или патогенной микрофлоры, для исключения/подтверждения инфицирования микробной флорой при наличии клинических признаков воспаления, должны быть использованы современные методы диагностики, такие как MALDI-TOF масс-спектрометрия, метагеномное NGS секвенирование, метод ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор) и другие.

Полученные результаты согласуются с выводами других исследователей в области изучения урогенитальных инфекций. Так, по мнению А. Е. Гущина и соавторов (Гущин А. Е. и др., 2019), для оценки дисбиозов и инфекционных агентов воспаления при наличии патологических белей и других признаков инфицирования необходима комплексная оценка состояния микрофлоры влагалища современными методами диагностики.

В настоящее время дискуссионным вопросом среди акушеров-гинекологов, инфекционистов и бактериологов остается вопрос о влиянии генитальных микоплазм. В принятых в 2018 году рекомендациях «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация» (Клинические рекомендации МЗ РФ, 2018) *Ureaplasma spp.*, *M. hominis.*, *M. genitalium* и другие вошли в ряд абсолютных патогенов. Другие многочисленные отечественные и зарубежные исследования показывают, что наличие уреаплазмы не вызывает повышения количества лейкоцитов в мазках и ассоциативное носительство *Ureaplasma spp.*, *M. hominis* не имеет прямой связи в развитии цервицита или вульвовагинита. С другой стороны, есть данные о корреляции микоплазм и развитием воспалительных процессов в вышележащих отделах урогенитального тракта и осложнений беременности. В литературе есть данные о влиянии уреаплазм на развитие преждевременных родов, возникновение респираторного-дистресс синдрома, а также их обнаружении при третьей стадии инфекционного поражения последа. И все же по последним данным, ученые связывают реализацию патогенных свойств микоплазм с бактериальным вагинозом, российско-

бельгийские исследования подтверждают, что максимальная распространенность молликут имеет место быть при бактериальном вагинозе. В наших исследованиях в обнаружении этих микроорганизмов, статистических отличий между группами исследования нет, но в группе с восходящим инфицированием диагностирование уреа - и микоплазм выше остальных групп и составляет 15,94%, а также в этой группе отмечена прямая положительная корреляционная связь слабой силы между наличием молликут и тотальным поражением последа ($r_s=0,26$), то есть пуповинной стадией инфицирования.

Возбудители вирусных инфекции могут оставаться латентными в организме женщины и могут реактивироваться. Данные малазийского исследования (Saraswathy T. S. et al., 2011) показали, что IgG-антитела к ЦМВ были обнаружены у 84% здоровых беременных женщин, а также у женщин с неблагоприятным исходом беременности. Недавние исследования *in vitro* показали, что ЦМВ-инфекция может приводить к дисфункции плаценты. Наличие IgG к ЦМВ во всех группах исследования имеет высокий показатель и в среднем составляет 81,12%, что подтверждает исследование малазийских ученых.

Na Li и соавторы (Li N. et al., 2019) в своих исследованиях сообщают о том, что молочная кислота, может сильно инактивировать вирус простого герпеса 2 в слизистой оболочке влагалища. В соответствии с этим открытием в исследовании *in vitro* было показано, что метаболиты вагинальных штаммов *Lactobacillus* (молочная кислота и перекись водорода) проявляют сильную вирулицидную активность, на что указывает резкое подавление репликации вируса этими веществами. Низкий процент диагностики антител к вирусу простого герпеса в группах с гематогенным и смешанным инфицированием свидетельствует об отсутствии инфицирования женщины когда-либо. При первичном попадании вируса в организм беременной женщины на фоне гипореактивности иммунной системы может произойти инфицирование плода. С другой стороны, наличие латентного носительства ДНК-вирусов при влиянии неблагоприятных факторов на организм матери может привести к их активации.

Таким образом, бактерии, простейшие и вирусы используют различные механизмы преодоления плацентарного барьера и его инфицирования и каждый из них вызывает уникальный каскад событий в фетоплацентарной системе, большинство из которых еще предстоит определить.

Об успешном течении беременности на ранних сроках свидетельствуют гормоны стероидной и пептидной природы. Уже в начале имплантации эмбрион активно продуцирует хорионический гонадотропин человека, принимающий участие в поддержании активности желтого тела, которое продуцирует прогестерон (Григорян О. Р. др., 2017).

Альфа-фетопротеин это продукт жизнедеятельности плода, он принимает активное участие в полноценном его развитии. Максимальное содержание данного белка в крови и амниотической жидкости плода отмечается на 13 неделе, а в крови матери оно постепенно увеличивается с 10-й недели беременности (100000 МЕ/л), и достигает своего пика на 30-32 неделях (10 000 -20 000 МЕ/л).

По литературным данным одни авторы считают, что на фоне урогенитальных инфекций, гормоны фетоплацентарного комплекса претерпевают незначительные изменения (Островская О. В. И др., 2018; Лашкевич Е. Л. и др., 2021), другие исследования показывают значительные сдвиги секреции гормонов. Но все едины во мнении, что как гипо-, так и гиперсекреция может обуславливать неблагоприятный прогноз. В наших исследованиях в первом триместре уровень РАРР-А во всех группах с признаками инфекционного поражения последа был ниже, чем в контрольной, без статистических отличий. Уровень концентрации кортизола в первом триместре в группах с восходящим, гематогенным и смешанным инфицированием статистически значимо выше контрольной группы исследования. Концентрация ХГЧ в том же сроке в крови беременных женщин при гематогенном и смешанном инфицировании была разнонаправленной со статистическими отличиями между этими группами исследования. На фоне остальных групп при гематогенном инфицировании уровень ХГЧ был самым высоким и составил 58,86 (42,14-91,44) нг/мл, а при смешанном инфицировании это показатель был самым низким 41,58 (27,55-59,40) нг/мл. Уровень АФП во 2

триместре беременности при гематогенном инфицировании имел незначительную тенденцию к снижению и составил 22,50 (20,64-38,99) Ед/мл. Концентрация ХГЧ во втором триместре беременности в тех же группах, что и в первом триместре имела противоположную картину, однако без статистических отличий, в группе с гематогенным составила 12,93 (9,06-21,86) нг/мл, в группе со смешанным инфицированием 16,50 (9,84-30,56), на фоне сохраняющейся повышенной концентрацией кортизола в сравнении с контрольной без статистических отличий.

Таким образом, наши данные совпадают с данными авторов о влиянии вирусной инфекции гормонов на формирование фетоплацентарного комплекса (Гориков И. Н., 2016). Такие изменения могут быть причиной ультраструктурных изменений изменения в последе. Учитывая гистологически подтвержденную хроническую фетоплацентарную недостаточность и ее рост в группах с инфицированием последа, можно предположить, что снижение уровня РАРР-А в крови в первом триместре сигнализирует о формировании ранней фетоплацентарной недостаточности и нарушении формирования плаценты. Кроме того, за раннее формирование ФПН в группах с восходящим, гематогенным и смешанным инфицированием сигнализирует статистически значимое повышение уровня кортизола в крови беременных женщин в этом же сроке и его повышенное удержание во втором триместре. В подтверждение ко всему вышесказанному служит патоморфологически подтвержденный рост ФПН в группах с инфицированием последа.

Во втором триместре беременности о различных нарушениях функционирования плацентарного комплекса и инфицировании свидетельствует снижение концентрации эстриола в крови и повышение кортизола. В литературе описаны случаи влияния высоких концентраций глюкокортикоидов на замедление роста и развитие плода (Grimaldi C. M. et al., 2002; Довжикова И. В. 2010). О влиянии высокого уровня кортизола на патологическое формирование фетоплацентарного комплекса, рост и развитие плода на фоне инфицирования последа служит доказательство статистически значимой частоты встречаемости промежуточных ворсин (53,62%, 54,54%, 54,54%), рождения детей с гипотрофией

в группе с гематогенным инфицированием - 21,21% (n=7) 1-3 $p < 0,05$ (Синюкова Т.А. и др., 2020).

Важным звеном сложного механизма адаптации организма к динамическим условиям среды является иммунная система матери. Ее функционирование направлено на сохранение антигенного гомеостаза организма. В организме в специфическом иммунном ответе принимает участие два независимых эффекторных механизма. Один из них связан с В-лимфоцитами, осуществляющими гуморальный ответ (синтез иммуноглобулинов), другой - с системой Т-лимфоцитов, следствием деятельности которых является клеточный ответ (накопление сенсibilизированных лимфоцитов). Такое деление весьма условно, так как они находятся в тесном взаимодействии друг с другом. В клеточном иммунном ответе принимают участие Т-лимфоциты, в ответ на чужеродный антиген комплекс CD3+ передает сигнал в клетку, которые в ответ дифференцируются в Т-хелперы с корецептором CD4+, либо в цитотоксические Т-лимфоциты, с корецептором CD8+. Формирование гуморального иммунного ответа обеспечивают В-лимфоциты, которые синтезируют специфические антитела против антигенов (Coulam C. B., 1983; Medina K. L. et al., 1993; Köver A. et al., 2022). Регуляцию межклеточных взаимоотношений иммунной системы осуществляют цитокины. Из всего разнообразия цитокинов кооперацию между лейкоцитами осуществляют интерлейкины.

Во время беременности материнская иммунная система должна находиться в состоянии баланса, с одной стороны поддерживать толерантность к аллотрансплантату плода и сохранять врожденные и адаптивные иммунные механизмы для защиты от инфекционных заболеваний. По данным Белоцерковцевой Л.Д. и соавторов (Белоцерковцева Л. Д. и др., 2016) функциональная активность иммунной системы матери обусловлена видовым составом инфекций урогенитального тракта, о чем свидетельствует рост количества цитотоксических Т-лимфоцитов и снижение Т-лимфоцитов хелперов.

В нашем исследовании в контрольной группе исследования в I беременности у женщин увеличивается содержание общих Т-лимфоцитов (CD3+) 82,0% (76,0-

87,0) %) в периферической крови в 2 раза в сравнении с литературными данными ($44,5 \pm 4,3\%$) (Махмутходжаев А. Ш. и др., 2002; Белоцерковцева Л. Д. и др., 2021). Остальные показатели иммунной системы (Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, ИРИ) не имели различий в сравнении с физиологической нормой. Соотношение про и противовоспалительных цитокинов соответствовало нормально протекающей беременности и не превышало нормальные показатели. В целом у беременных женщин контрольной группы исследования показатели иммунограммы Т-клеточного звена иммунитета и межклеточной регуляции соответствовали показателям физиологически протекающей беременности.

Существует множество факторов, в том числе цитокиновая среда и костимулирующие молекулы, влияющие на активацию Т-хелперной клетки, которые определяют развитие фенотипа Th1- или Th2-хелпера. Одна из гипотез состоит в том, что макрофаги, присутствующие на границе между матерью и плодом, высвобождают преимущественно Th2-стимулирующие цитокины и способствуют общему доминированию гуморального иммунитета во время беременности. Помимо стимулирования В-лимфоцитов, клетки Th2 подавляют цитотоксический ответ Т-лимфоцитов, снижая устойчивость клеточного иммунитета. Это явление часто называют сдвигом Th1-Th2 беременности, и считается, что оно способствует материнской толерантности плода. Сдвиг Th1-Th2 может влиять на системный иммунный ответ матери во время беременности. Системное подавление клеточного иммунитета может способствовать повышению восприимчивости к инфекционным патогенам (Gotsch F., et al., 2008; Chan M. Y., Smith M. A., 2018; Dadwal V., Bhatt R. K., 2020) (рис.22).

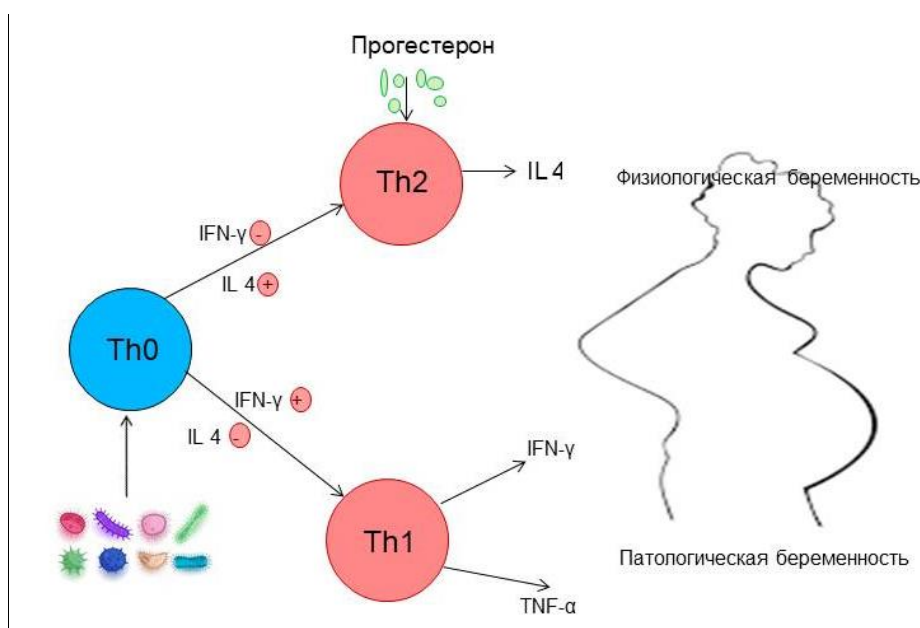


Рисунок 22. Схема иммунного ответа при инфицировании матери
Th0- наивные Т-хелперы, Th1- Т-хелперы 1 типа, Th2- Т-хелперы 2 типа

По литературным данным генерализация вирусной инфекции оказывает влияние на системный иммунитет, снижаются В-лимфоциты и общее количество Т-клеток, причем значительно уменьшается количество Т-цитотоксических лимфоцитов (Соловьева А. С., 2016)69.

Как показали наши исследования, статистически значимые изменения в сдвиге функционирования иммунной системы беременных женщин присутствуют в группах с признаками гематогенного и смешанного инфицирования. При повышении относительного содержания цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+/CD8+) снижается относительное содержание Т-лимфоцитов хелперов (CD3+/CD4+) (Белоцерковцева Л. Д. и др., 2016). Наряду с этим, в этих группах повышено абсолютное количество лимфоцитов. В группе со смешанным инфицированием также статистически значимо снижен иммунорегуляторный индекс.

Тогда как при изучении межклеточных взаимодействий в группе с восходящим и гематогенным инфицированием уровень IL-10 статистически значимо ниже группы контроля. Сохранения иммунной супрессии в группе с восходящим и гематогенным инфицированием во втором триместре указывает на признаки воспалительной реакции (локальной или системной) и может негативно

отразиться на течении беременности и подавлении неспецифической резистентности организма. Угнетение продукции IL-6 и IL-10 в этих группах может свидетельствовать о крайней степени напряжения иммунных процессов и развития фетоплацентарной недостаточности. Однако цитокиновый баланс женщин в группе со смешанным инфицированием приближен к группе контроля. При этом обнаружена обратная отрицательная корреляционная связь между уровнем кортизола и уровнем IL-10 при инфицировании последа: при восходящем инфицировании во II триместре ($r_s = -0,51$), при гематогенном в I ($r_s = -0,67$) и II ($r_s = -0,51$) триместрах беременности.

Оценивая состояние новорожденных в проводимых исследованиях средний показатель массы тела новорожденных при родоразрешении в группе с гематогенным инфицированием имел статистически значимые различия, масса плода в этой группе составила 3300 (3000-3800) ($p < 0,05$).

Рождение детей в состоянии асфиксии легкой степени тяжести отмечалось у пациенток в группах с восходящим (13,04%) и смешанным инфицированием (11,36%) со статистическим отличием от контрольной группы ($p < 0,01$ и $p < 0,05$), что потребовало госпитализации новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии. При этом в группе со смешанным инфицированием у детей отмечена прямая корреляционная зависимость между наличием инфекции у новорожденного и респираторным дистресс-синдромом ($r_s = 0,80$). О рождении детей со сниженной массой тела в группе с гематогенным инфицированием свидетельствует статистически значимая гипотрофия плода в разной степени выраженности (21,21%, $p < 0,05$). Такие изменения, могут быть обусловлены повышенной концентрацией кортизола в крови беременных женщин в этой группе исследования в первом и втором триместре беременности.

Видовой состав микробиоценоза содержимого ушка новорожденных был представлен возбудителями условно патогенной флоры, без статистической значимости. Представители такой флоры могли попасть в полость ушка при прохождении по родовым путям или избыточном обсеменении околоплодных вод при восходящем и смешанном инфицировании.

Для полного понимания ответной реакции плода на инфекцию немногочисленные авторы используют цитологические показатели остаточной пуповинной крови (Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г. 2006; Белоцерковцева Л. Д. и др., 2016). В нашей работе при смешанном инфицировании количество лейкоцитов статистически значимо выше контрольной и группы с восходящим инфицированием (13,70 (11,5-18,2) 109/л, $p < 0,05$), при гематогенном было самым низким и составило 12,40 (11,30-15,90). При этом статистически значимые сдвиги палочкоядерных в сторону уменьшения, были в группе с гематогенным инфицированием. Наши исследования согласуются с мнением ученых, что такие изменения имеют место быть при поражении самой плаценты, за счет застойного полнокровия и краевого стояния и миграцией лейкоцитов в стенку сосудов.

Микробиота материнской и плодовой части плаценты более чем у 80% женщин всех групп исследования имела отрицательный результат посева. Положительный бактериологический посев микрофлоры с последа может быть диагностирован по нескольким причинам: обсеменение могло произойти при прохождении по родовым путям, а также контактным способом. Однако признаки воспаления околоплодных вод в большей степени были диагностированы в группе с восходящим инфицированием, без статистических отличий.

Однозначно лучшим методом в диагностике внутриутробных инфекций является морфологический метод исследования последа и это признают многие отечественные авторы (Глуховец Б. И., Иванова Л. А., 2012; Цинзерлинг В. А., 2014). Этот метод дает наиболее полное представление о механизмах формирования внутриутробного инфицирования. Морфологическое описание последа отражает последовательность развития воспалительной реакции матери и плода (Белоцерковцева Л. Д. и др., 2018; Синюкова Т. А. и др., 2018). Детальному исследованию последа при инфицировании посвящены работы отечественных ученых Глуховца Б.И., Глуховец Н.Г., Глуховца И.Б., Цинзерлинга А.В. Эти авторы считают, что необходима полноценная макроскопическая оценка всех частей последа (оболочек, плаценты и пуповины) так как вне поля зрения остаются начальные проявления восходящего бактериального инфицирования последа,

которые могут иметь серьезные клинические последствия у родильницы и новорожденного (Глуховец Б. И., Иванова Л. А., 2012; Цинзерлинг В. А., 2014).

Расчет комплексных массометрических показателей последа, может быть использован для достоверной оценки структурно-функционального состояния и подтверждения патоморфоза фетоплацентарной системы. По данным Г.А. Уелиной и А.Н. Рымашевского (Уелина Г. А., Рымашевский А. Н., 2012), средняя масса последа доношенного плода – 510 ± 33 г.

В наших исследованиях масса плаценты в контрольной, в группах с инфицированием восходящим и смешанным в среднем была около 450 грамм, в группе с гематогенным инфицированием ее вес составил 427,00 грамм (403,00-474,00). По данным Островской О.В. и соавторов (Островская О. В. и др., 2021) масса инфицированной плаценты может быть снижена в сравнении с неинфицированной плацентой, что подтверждают наши исследования. Кроме того, как уже говорилось ранее, в этой группе исследования достоверно чаще рождались дети с гипотрофией.

Плацентарно-плодовый коэффициент, линейная масса пуповины, мембранозно-плацентарный коэффициент соответствовали границам средних показателей и между собой не имели статистических отличий. При этом оценка зрелости плацентарного комплекса позволяет говорить о ведущей роли инфекционного фактора в развитии плацентарной недостаточности. Формирование последней основано на дисфункции маточно-плацентарного кровообращения и срывах гемостаза. Результатом таких нарушений является формирование патологической незрелости ворсинчатого компартмента плаценты в группах с восходящим, гематогенным и смешанным инфицированием (Белоцерковцева Л. Д. и др., 2014).

Как известно, восходящее инфицирование имеет 3 стадии поражения последа в соответствии с его локализацией, наиболее неблагоприятным вариантом является поражение пуповины. При гематогенном инфицировании воспалительный процесс находится в пределах плацентарной ткани. Наши исследования отчетливо показывают, как при восходящем инфицировании все три стадии встречаются с

одинаковой частотой. При гематогенном пути в 100% случаев воспалением охвачена только плацента и соответственно при смешанном инфицировании достоверно чаще воспалительным процессом охвачены оболочки и плацента, такое поражение, на наш взгляд, обусловлено вирусными антигенами в составе микст инфекции и как следствие, развитие системного воспалительного ответа плода, обусловленного синергетическим влиянием возбудителей на организм.

При гистологическом исследовании последа только в контрольной группе со статистически значимыми отличиями плацента соответствовала доношенному сроку беременности на момент родоразрешения. О патологическом формировании последа в группах с восходящим, гематогенным и смешанным инфицированием свидетельствует статистически значимое обнаружение промежуточных ворсин. При этом в наших исследованиях признаки ФПН были выявлены у женщин всех групп исследования, однако видно, что в стадии компенсации плацентарная недостаточность снижается от группы с восходящим инфицированием (73,91%) к смешанному (56,81%) и наоборот, встречаемость в стадии субкомпенсации растет от 14,49% до 27,27% со статистической значимостью ($p < 0,05$ и $p < 0,01$), что указывает на неблагоприятное влияние инфекционного процесса при формировании плаценты на ранних сроках беременности.

На этом фоне развитие компенсаторных возможностей плацентарного комплекса статистически значимо выше в группе со смешанным инфицированием, о чем свидетельствует обнаружение гиперпластической формы плацентарной недостаточности (36,36%, $p < 0,05$) в сравнении с гематогенным, где частота встречаемости этой формы ниже остальных групп (18,18%). Однако нормопластическая форма ПН в группе с признаками гематогенного инфицирования имела статистические отличия ($p < 0,01$) от других групп с инфекционным поражением последа и встречалась с частотой в 2 и более раз (24,24%) и находилась на уровне обнаружения с таковой в контрольной группе исследования.

Ангиоспастическая форма плацентарной недостаточности статистически значимо выше диагностирована в группах с инфекционным поражением последа

($p < 0,01$), то есть отчетливо видно, как инфекционный процесс влияет на ангиогенез сосудов плаценты. Об этом свидетельствует развитие первой и второй стадий плацентарной гипертензии. Гиперваскулярность или хорангиоз как первая стадия гипертензии обнаружен с одинаковой частотой во всех группах исследования, включая контрольную группу (49,15%; 44,92%; 51,51%; 52,27%), но развитие второй стадии (облитеративной ангиопатии) в группах с инфекционным поражением статистически значимо возрастала от группы с восходящим к группе со смешанным инфицированием (30,43% 45,45%; 47,72%; $p < 0,01$ и $p < 0,05$). Таким образом, очевидно повреждающее действие сосудов фетоплацентарной системы инфекционными агентами и развитие нарушений системы кровообращения, приводящие к неблагоприятным последствиям для плода в виде асфиксии и гипотрофии плода.

Совокупность клинических и морфологических методов исследования позволяет дать оценку развития неблагоприятных рисков, как для матери, так и для плода. Расчет частоты возникновения рисков неонатальной патологии показал, что каждый 4 ребенок имеет шанс развития гипоксических и метаболических нарушений, а при смешанном инфицировании каждый 3. В научных дискуссиях уже есть доказательства, подтверждающие гипотезу о том, что материнская инфекция во время беременности может оказывать прямое воздействие на мозг плода, что в конечном итоге приводит к психологическим и когнитивным заболеваниям, например, бактериальная инфекция может стать причиной шизофрении, аутизма (Sorensen H. J. et al., 2009; Lanari M. et al., 2011; Salemi J. L. 2014). Наши данные по расчету возникновения риска развития энцефалопатии в неонатальном периоде могут также быть доказательством этой гипотезы, так при гематогенном инфицировании частота развития риска энцефалопатии статистически значима в сравнении с контрольной группой и равна 33,33% ($p < 0,05$). ■ А также при внутриутробном инфицировании фетоплацентарного комплекса статистически значимо чаще диагностированы перинатальные поражения центральной нервной системы у новорожденных (11,86% vs 30,43%; 42,42%; 59,09% $p < 0,05$ и $p < 0,01$). Наличие сочетанных синдромов проявления

ППЦНС характерно для групп с признаками гематогенного и смешанного инфицирования новорожденных 14,28% и 19,23% случаев соответственно.

Такие результаты свидетельствуют о неблагоприятном влиянии инфекции на ЦНС новорожденного и детей.

Риск реализации бактериальной инфекции легких, ЖКТ, кожи, слизистых оболочек достаточно высок и составил при восходящем 78,26%, а при смешанном 84,09% без статистических отличий. Риск реализации гематогенной внутриутробной инфекции и риск иммунопатологии соответственно выше в группе с гематогенным инфицированием 96,96% и 75,75%, без статистической значимости от группы со смешанным инфицированием. Возникновение синдрома дыхательных расстройств в постнатальном периоде статистически значимо увеличивается в группе с микст инфекцией 22,72% ($p < 0,01$). По-видимому, гематогенная инфекция может стать причиной развития у ребенка анемии, так как этот риск характерен для групп с гематогенным (12,12%) и смешанным инфицированием 9,09%. Каждый 5 ребенок в группе с восходящим инфицированием может быть подвержен реализации внутриутробной пневмонии и каждый 6 в группе с признаками смешанного внутриутробного инфицирования. Таким образом, видно, что дети, рожденные от матерей со смешанным путем инфицирования последа, имеют больший шанс реализации рисков развития патологических состояний. Особенно настораживает наличие достаточно высокого риска развития иммунодефицитного состояния у детей, что может стать отсроченной причиной иммунодефицитной прослойки населения. Наши результаты подтверждают гипотезу реализации патологических состояний у детей. К годовалому возрасту клинические проявления последствий ППЦНС регрессируют, однако со смешанным инфицированием церебрастенический синдром встречается статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой 61,53% ($p < 0,01$). Частота благоприятных исходов последствий ППЦНС у детей раннего возраста статистически значимо снижается от группы контроля к группе со смешанным путем инфицирования ($p < 0,05$). Дети, родившиеся от матерей с инфекционным

поражением последа, имеют высокую частоту заболеваний отдельных органов и систем в сравнении с детьми контрольной группы исследования ($p<0,05$; $p<0,01$).

Таким образом внутриутробное инфицирование фетоплацентарного комплекса во время беременности способствует росту частоты перинатальных поражений ЦНС у новорожденных, росту пограничных состояний последствий ППЦНС и заболеваемости детей раннего возраста.

ВЫВОДЫ

1. Состояние здоровья новорожденных и детей раннего возраста с внутриутробным инфицированием зависит от срока и путей инфицирования, стадии фетоплацентарной недостаточности, местного и системного иммунитета. Инфекционное поражение фетоплацентарного комплекса беременной женщины увеличивает распространенность отдельных групп заболеваний, особенно неврологических у новорожденных и детей до 3 лет.

2. У беременных женщин в первом триместре беременности при гематогенном и смешанном инфицировании плаценты в отличие от восходящего произошла активация иммунного ответа. При гематогенном инфицировании наблюдали статистически значимое увеличение абсолютного количества лимфоцитов за счёт увеличения популяционного ($CD3^+$) и субпопуляционного состава ($CD4^+$ и $CD8^+$) Т-лимфоцитов. При смешанном инфицировании отмечали статистически значимые изменения в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов (снижении $CD3^+$ и увеличении $CD8^+$) со статистически значимо сниженным иммунорегуляторным индексом. Такие сдвиги свидетельствовали о раннем начале инфекционного процесса в фетоплацентарном комплексе и гиперреактивности иммунной системы матери при гематогенном и гипореактивности при смешанном инфицировании.

3. Обнаружена обратная отрицательная корреляционная связь между уровнем кортизола и уровнем противовоспалительного IL-10 при инфицировании последа: при восходящем инфицировании во II триместре ($rs=-0,51$), при гематогенном в I ($rs=-0,67$) и II ($rs=-0,51$) триместрах беременности.

4. При инфицировании последа и развитии в нем воспаления при восходящем и гематогенном инфицировании уровень кортизола повышался в сравнении с группой контроля в 1,2 раза. При этом при смешанном инфицировании обнаружена прямая положительная связь между повышенным уровнем кортизола в начале гестации и развитием хронической плацентарной недостаточности в стадии субкомпенсации ($rs=0,51$).

5. В группах с восходящим, гематогенным и смешанным инфицированием гистологическая характеристика последа свидетельствовала о замедлении его созревания, что было доказано статистически значимым повышением частоты встречаемости промежуточных ворсин (ОШ=2,25; ОШ=2,34 и ОШ=2,34). При этом хроническая компенсированная недостаточность в сравнении с группой контроля статистически значимо чаще встречалась при восходящем инфицировании (ОШ=1,94), а в стадии субкомпенсации при смешанном инфицировании (ОШ=4,05).

6. Инфекционное поражение фетоплацентарного комплекса приводит к раннему формированию фетоплацентарной недостаточности, что способствует развитию патологических состояний у новорожденных, в том числе росту частоты перинатальных поражений центральной нервной системы.

7. В патогенезе последствий перинатальных поражений центральной нервной системы у детей раннего возраста существенное значение имеет инфекционное поражение фетоплацентарного комплекса, которое приводит к росту неврологических синдромов, статистически значимо при смешанном пути инфицирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У женщин высокого инфекционного риска необходимо проводить своевременную (за 3 месяца до планируемой беременности) превентивную прегравидарную подготовку и нормализацию микрофлоры урогенитального тракта.

2. С целью оценки иммунологического статуса проводить исследование Т-клеточного иммунитета у беременных женщин при подтверждении инфекционного возбудителя, особенно вирусной этиологии.

3. Проводить микроскопическое исследование последа женщинам высокой группы риска по внутриутробному инфицированию. Внести заключение протокола исследования последа в выписку новорожденного, а также

формирование единой базы данных о состоянии новорожденного с описанием последа для дальнейшего использования педиатрической службой с с целью предикции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФП- альфа-фетопротеин

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВПГ- вирус простого герпеса

ВУИ – внутриутробная инфекция

ГМ – генитальные микоплазмы

ДК- дендритные клетки

ДНК- дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ- желудочно-кишечный тракт

ИРИ- иммунорегуляторный индекс

ИФА – иммуноферментный анализ

ПН – плацентарные нарушения

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭ – преэклампсия

СЗРП – синдром задержки роста плода

УГИ – урогенитальные инфекции

ФПН- фетоплацентарная недостаточность

ХГЧ- хорионический гонадотропин человека

ЦМВ- цитомегаловирусная инфекция

ЦНС – центральная нервная система

ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания

IFN- γ – интерферон гамма

IL-10– интерлейкин 10

IL-6 – интерлейкин 6

NK- натуральные киллеры

PAPP-A- протеин-A плазмы, ассоциированный с беременностью

TNF- α - фактор некроза опухоли

Treg - регуляторные Т- клетки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонова, В. А. Морфологическая характеристика плаценты при инфекционном поражении / А. В. Агафонова, В. В. Васильев, Н. В. Рогозина. – DOI 10.32000/2072-1757-2021-1-8-14 // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 8–14.
2. Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин, проживающих в условиях северного региона : монография / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, О. Г. Литовченко [и др.]. – Сургут, 2018. – 248 с. – ISBN 978-5-89545-477-0.
3. Анализ мониторинга критических состояний в неонатологии / Г. С. Бердиярова, С. Т. Анохина, Б. А. Абентаева, Т. А. Джумабеков // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2018. – № 3. – С. 21–25.
4. Баженова, Л. Г. Механизмы противoinфекционной защиты плода / Л. Г. Баженова, Л. В. Ренге, В. Н. Зорина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 33–39.
5. Белоцерковцева, Л. Д. Прогрессирующая плацентарная недостаточность и внутриутробная патология плода: механизмы формирования кардиоплацентарной недостаточности при беременности высокого риска / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, А. Э. Каспарова. – Москва : Литтерра, 2016. – 208 с. – ISBN 978-5-4235-0252-2.
6. Белоцерковцева, Л. Д. Точность морфологической оценки плаценты для прогнозирования состояния инфекционной заболеваемости у детей / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Т. А. Синюкова // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере : сборник материалов III Всерос. науч.-практ. конф., Сургут, 20–21 октября 2018 г. – Сургут : Сургутский государственный университет, 2018. – С. 36–43.
7. Булавенко, О. В. Перинатальные последствия внутриутробного инфицирования / О. В. Булавенко // Світ медицини та біології. – 2012. – № 4. – С. 142–144.

8. Вавилова, Т. В. Изменение иммунного статуса у женщин с непрогрессирующей беременностью / Т. В. Вавилова, Д. Ф. Костючек, Л. Б. Гайковая [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 1–2. – С. 157–162.
9. Вёрткин, А. Л. Инфекционные заболевания : руководство для практических врачей / А. Л. Вёрткин, Е. Г. Силина. – Москва : Эксмо, 2019. – 288 с. – ISBN 978-5-04-103260-9.
10. Воспалительные изменения в последе и их связь с микробиотой влагалища до родов / Д. Г. Дадаева, А. К. Соснина, Т. Г. Траль [и др.]. – DOI 10.17816/JOWD52962 // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70, № 1. – С. 59–68.
11. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация : клинические рекомендации (протокол лечения) : утв. Российским обществом акушеров-гинекологов 28 декабря 2018 года, Российской ассоциацией репродукции человека 21 декабря 2018 года. – 159 с.
12. Гладкова, Л. С. Результаты обследования на инфекции новорожденных с внутриутробной инфекцией без очага и их матерей / Л. С. Гладкова, И. А. Тихонова, Ш. Л. Восканян // Московская Медицина. – 2017. – № S2. – С. 47–48.
13. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; перевод с английского Ю. А. Данилова ; под ред. Н. Е. Бузикашвили, Д. В. Самойлова. – Москва : Практика, 1998. – 459 с. – ISBN 5-89816-009-4.
14. Глуховец, Б. И. Восходящее инфицирование фето-плацентарной системы / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. – Москва : МЕДпресс-информ, 2006. – 240 с. – ISBN 5-98322-141-8.
15. Глуховец, Б. И. Клиническое значение и методологические основы макроскопического исследования последа в родильном стационаре / Б. И. Глуховец, Л. А. Иванова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2012. – № 4 (40). – С. 224–227.
16. Гориков, И. Н. Изменение гормонального статуса у женщин с гриппом А(Н3N2) в первом триместре беременности / И. Н. Гориков, М. Т. Луценко, И. А.

Андриевская. – DOI 10.12737/20126 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 60. – С. 80–84.

17. Гулиев, Н. Д. Уровень неонатальной заболеваемости детей, родившихся с внутриутробной инфекцией / Н. Д. Гулиев, А. Э. Мамедова, С. З. Гараева // Медицинские новости. – 2019. – № 7 (298). – С. 62–65.

18. Гущин, А. Е. Большие трудности маленьких бактерий. Генитальные микоплазмы: время сменить парадигму / А. Е. Гущин, С. А. Дьяконов, О. А. Раевская // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2019. – № 5 (61). – С. 27–30.

19. Демографический ежегодник России 2019 : стат. сб. / Росстат. – Москва, 2019. – 252 с. – ISBN 978-5-89476-479-5.

20. Довжикова, И. В. Кортизол при беременности (обзор литературы) / И. В. Довжикова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 6–1 (76). – С. 226–229.

21. Довжикова, И.В. Активность 5-нуклеотидазы в плаценте при цитомегаловирусной инфекции как маркер развития преэклампсии / И.В., Довжикова, И.А., Андриевская, К.К. Петрова // Якутский медицинский журнал. - 2021. - № 3 (75). - С. 91-94.

22. Жатканбаева, Г. Ж. Современные аспекты заболеваний лор-органов у пациенток с преждевременными родами / Г. Ж. Жатканбаева, Ш. М. Садуакасова, Г. К. Омарова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2014. – № 2 (3). – С. 54–56.

23. Захаренкова, Т. Н. Клинико-морфологические параллели при антенатальной гибели плода / Т. Н. Захаренкова, М. А. Санталова // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 3 (53). – С. 18–24.

24. Захаренкова, Т. Н. Факторы риска внутриутробной инфекции новорожденного у беременных с урогенитальной инфекцией / Т. Н. Захаренкова, Е. Л. Лашкевич, Е. Л. Лакудас. – DOI 10.51523/2708-6011.2021-18-3-9 // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 72–79.

25. Иммуно-гормональная и доплерометрическая характеристика плацентарной недостаточности у беременных с обострением хронического простого бронхита, ассоциированным с реактивацией цитомегаловирусной инфекции / Л.Г. Нахамчен, И.Н. Гориков, В.П. Колосов, А.Н. Одиреев, И.А., Андриевская, Н.А. Ишутина, А.В. Бушманов, И.В. Довжикова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2022. - № 86. - С. 73-79.
26. Иммунологические особенности беременных группы риска по внутриутробной инфекции / Ю. И. Тирская, Т. Н. Белкова, И. В. Шамина [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 2. – С. 16.
27. Инфекционные заболевания при беременности как фактор риска развития тяжелой преэклампсии / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, К. А. Колмакова, В. А. Плетнева. – DOI 10.20333/2500136-2018-2-45-51 // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 2 (110). – С. 45–51.
28. Исмоилов, К. И. Особенности клинико-иммунологических проявлений внутриутробных смешанных инфекций у новорожденных / К. И. Исмоилов, М. А. Юсупова, З. А. Мухитдинова // Здравоохранение Таджикистана. – 2015. – № 2 (325). – С. 14–18.
29. Клеточный иммунитет у беременных с аутоиммунным тиреоидитом и гестозом / А. Ш. Махмутходжаев, Л. М. Огородова, И. Д. Евтушенко [и др.]. – DOI 10.20538/1682-0363-2002-1-57-62 // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 57–62.
30. Колобов, А. В. Инфекционные поражения последа как причина невынашивания беременности / А. В. Колобов, А. И. Меркулова, В. А. Цинзерлинг // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 47–52.
31. Колпаков, С. Л. Механизм передачи паразита как инструмент эволюции и критерий систематики инфекционных болезней / С. Л. Колпаков. – DOI 10.34215/1609-1175-2022-3-24-31 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – № 3 (89). – С. 24–31.
32. Косенкова, Е. Г. Клинико-диагностические критерии реализации внутриутробного инфицирования у новорожденных и детей первого года жизни :

монография / Е. Г. Косенкова, И. М. Лысенко. – Витебск : ВГМУ, 2016. – 201 с. – ISBN 978-985-466-753-9.

33. Кравченко, Е. Н. Внутриутробная инфекция: факторы риска и проблемы диагностики во время беременности / Е. Н. Кравченко, Л. В. Куклина, Т. П. Шевлюкова. – DOI 10.33029/2303-9698-2023-11-4-35-44 // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2023. – Т. 11, № 4 (42). – С. 35–44.

34. Кравченко, Е. Н. Прогнозирование течения беременности и профилактика преждевременных родов посредством определения цитокинов / Е. Н. Кравченко, А. В. Мишутина // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 6. – С. 14.

35. Кузьмин, В. Н. Современный взгляд на проблему внутриутробной инфекции / В. Н. Кузьмин, К. Н. Арсланян, Э. И. Харченко // Лечащий врач. – 2016. – № 3. – С. 44.

36. Кулинченко, А. К. Основные факторы реализации ВУИ и прогноз развития инфекции у новорожденных / А. К. Кулинченко // Молодежный инновационный вестник. – 2021. – Т. 10, № S1. – С. 26–28.

37. Лашкевич, Е. Л. Клинико-морфологические параллели внутриутробного инфицирования новорожденных у беременных с урогенитальной инфекцией / Е. Л. Лашкевич, Т. Н. Захаренкова // Охрана материнства и детства. – 2021. – № 2 (38). – С. 21–26.

38. Летяева, О. И. Микробиом влагалищного биотопа: от нормы до патологии / О. И. Летяева // РМЖ. – 2020. – Т. 28, № 12. – С. 72–76.

39. Луценко, М. Т. Изменение образования глюкокортикоидов при реактивации цитомегаловирусной инфекции во время беременности / М. Т. Луценко, И. В. Довжикова, И. А. Андриевская // Advances of Science : Proceedings of Articles the International Scientific Conference, Czech Republic, Karlovy Vary – Russia, Moscow, 29–30 March 2016. – Karlovy Vary : Skleněný Můstek ; Kirov : MCNIP, 2016. – С. 191–199.

40. Микробиологические и морфологические параллели при восходящем инфицировании последа / Т. А. Синюкова, Л. В. Коваленко, А. Э. Каспарова, И. И.

Мордовина. – DOI 10.37903/vsgma.2020:2.13 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 97–105.

41. Мордовина, И. И. Состояние Т-клеточного иммунного ответа и факторов межклеточного взаимодействия при воспалении на фоне урогенитальной инфекции в ранние сроки беременности и оптимизация ее исходов : специальность 14.03.03 «Патологическая физиология», 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мордовина Инна Игоревна. – Сургут, 2011. – 23 с.

42. Морфологические особенности плаценты и микробиоценоз влагалища у женщин с преждевременными родами / Т. Ю. Марочко, Л. А. Леванова, М. В. Додонов, Д. А. Артымук // Мать и дитя в Кузбассе. – 2019. – № 4 (79). – С. 16–20.

43. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин при инфицировании плаценты возбудителями внутриутробных инфекций / О. В. Островская, О. В. Кожарская, С. В. Супрун [и др.]. – DOI 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.29-33 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – № 4 (74). – С. 29–33.

44. Морфофункциональные изменения в плаценте при развитии плацентарной недостаточности тяжелой степени при преэклампсии / Л. Д. Белоцерковцева, А. Э. Каспарова, Л. В. Коваленко [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2014. – № 4 (22). – С. 13–21.

45. Нарушение микробиоценоза влагалища и пути его коррекции: взаимодействие науки и практики / Г. Р. Байрамова, А. О. Андреев, Д. А. Добровольская, А. В. Перемыкина. – DOI 10.33029/2303-9698-2021-9-1-44-51 // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 9, № 1 (31). – С. 44–51.

46. Озолиня, Л. А. Влияние различных факторов на плод / Л. А. Озолиня, И. В. Бахарева, А. В. Тягунова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 224 с. – ISBN 978-5-9704-4100-8.

47. Особенности клеточного и гуморального иммунитета у беременных группы риска развития инфекционно-воспалительных послеродовых заболеваний с

оценкой структуры миометрия в пуэрперии / Ю. И. Тирская, С. В. Баринев, С. С. Степанов, И. В. Шамина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 4. – С. 18–23.

48. Особенности Т-клеточной иммунорегуляции при невынашивании беременности: эволюция парадигмы / А. И. Макаров, С. Н. Буянова, О. Г. Иванова, А. П. Линник // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 5. – С. 10–16.

49. Особенности цитокиновой регуляции при хронической плацентарной недостаточности / М. А. Левкович, Т. Г. Плахотя, Е. М. Бердичевская, Л. Д. Цатурян // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – С. 18.

50. Отдаленные неврологические последствия у детей от матерей с гестационным сахарным диабетом / О.В. Папышева., С.Г. Морозов, И.Е. Грибова., Т.А. Маяцка, Л.В. Богомаз., И.А. Захарова Л.А. Харитоновна. // Вопросы практической педиатрии. - 2022. - Т. 17, №2. - С. 23-29.

51. Оценка продукции цитокинов при беременности, осложненной угрозой прерывания в первом триместре / Г. Н. Чистякова, И. А. Газиева, И. И. Ремизова, Г. А. Черданцева // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 5. – С. 96–98.

52. Перинатальная нейроиммунопатология: от эксперимента к клинике / С.Г., Морозов, А.В. Лобанов, Е.Н. Кожевникова, М.В. Швецова, Ю.В. Крылова, Н.Н. Лобанова, И.А. Захарова // Патогенез. - 2022. - Т. 20. № 3. - С. 24-37.

53. Петрова, К. К. Оценка относительного риска внутриутробной инфекции плода при цитомегаловирусной инфекции на ранних сроках беременности / К. К. Петрова. – DOI 10.29413/ABS.2019-4.3.6 // Acta Biomedica Scientifica. – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 45–51.

54. Посисеева, Л. В. Внутриутробная инфекция: вопросы и ответы / Л. В. Посисеева. – DOI 10.20953/1726-1678-2020-2-124-128 // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 124–128.

55. Правила проведения патолого-анатомических исследований плаценты. Класс XV и XVI МКБ-10. Беременность, роды и послеродовой период. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде : клинические рекомендации /

Г. А. Франк, Г. Б. Ковальский, О. В. Зайратьянц [и др.] ; Российское общество патологоанатомов. – Москва, 2017. – 74 с.

56. Прогнозирование риска внутриутробной инфекции у новорожденных по морфометрическим параметрам терминальных ворсин плаценты / О. В. Островская, С. В. Супрун, О. В. Кожарская [и др.]. – DOI 10.36604/1998-5029-2021-79-86-94 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – № 79. – С. 86–94.

57. Ритова, В. В. Роль вирусов в перинатальной и постнатальной патологии человека / В. В. Ритова // Медицина. – 1976. – С. 60–65.

58. Роль возбудителей оппортунистических инфекций как этиологических агентов внутриутробных инфекций / В. В. Косенчук, Т. Н. Рыбалкина, Р. Е. Бошьян [и др.]. – DOI 10.22627/2072-8107-2019-18-3-17-24 // Детские инфекции. – 2019. – Т. 18, № 3 (68). – С. 17–24.

59. Роль естественных киллеров (NK-клеток) в репродуктивных потерях / А. О. Агнаева, О. Н. Беспалова, Д. И. Соколов [и др.]. – DOI 10.17816/JOWD663143-156 // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 3. – С. 143–156.

60. Роль и значение маточных естественных киллеров в течении здоровой беременности (обзор литературы) / И. С. Акпербекова, Ф. М. Аюпова, Д. Д. Саиджалилова [и др.]. – DOI 10.17116/repro20202606115 // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 6. – С. 15–25.

61. Роль регуляторных Т-клеток в формировании иммунной толерантности при беременности / Е. О. Степанова, М. А. Николаева, А. А. Бабаян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 24–28.

62. Савичева, А. М. Инфекции матери, плода и новорожденного / А. М. Савичева // Педиатр. – 2014. – Т. 5, № 3. – С. 3–8.

63. Симонова, Е. Ю. Морфофункциональное состояние органов иммунной системы и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у самок крыс Вистар в разные фазы эстрального цикла / Е. Ю. Симонова, А. М. Косырева // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2014. – Т. 22, № 2. – С. 51–56.

- 64.** Синюкова, Т. А. Механизмы внутриутробного инфицирования плода / Т. А. Синюкова, Л. В. Коваленко, Л. Д. Белоцерковцева. – DOI 10.25557/2310-0435.2023.04.23-31 // Патогенез. – 2023. – Т. 21, № 4. – С. 23–31.
- 65.** Синюкова, Т. А. Микробиценотическая оценка урогенитального тракта во время беременности с признаками инфицирования плаценты / Т. А. Синюкова, И. И. Мордовина // Актуальные проблемы биомедицины – 2021 : материалы XXVII Всерос. конф. молодых ученых с междунар. участием, Санкт-Петербург, 25–26 марта 2021 г. – Санкт-Петербург : Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, 2021. – С. 111–113.
- 66.** Синюкова, Т. А. Морфологические изменения последа и возможные факторы риска реализации восходящего внутриутробного инфицирования / Т. А. Синюкова, Л. Д. Белоцерковцева, В. А. Стародумова // Актуальные проблемы биомедицины – 2018 : материалы XXIV Всерос. конф. молодых ученых с междунар. участием, Санкт-Петербург, 12–13 апреля 2018 г. – Санкт-Петербург : Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, 2018. – С. 207.
- 67.** Синюкова, Т. А. Морфологические особенности плаценты при различных формах плацентарной недостаточности / Т. А. Синюкова // Актуальные проблемы патофизиологии – 2015 : тезисы XXI Всерос. конф. молодых ученых с междунар. участием, Санкт-Петербург, 8–9 апреля 2015 г. – Санкт-Петербург : Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, 2015. – С. 53–55.
- 68.** Синюкова, Т. А. Особенности морфологических изменений плацентарной ткани при восходящем, гематогенном и смешанном путях инфицирования / Т. А. Синюкова, А. Э. Каспарова, В. А. Стародумова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2018. – № 1 (35). – С. 69–74.
- 69.** Соловьева, А. С. Особенности показателей иммунитета и морфофункционального состояния лимфоидных органов верхних дыхательных путей у беременных с герпес-вирусной инфекцией / А. С. Соловьева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 33–37.

70. Состояние клеточного иммунитета и цитокинового баланса у беременных женщин при внутриутробном инфицировании / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Т. А. Синюкова, И. И. Мордовина. – DOI 10.37482/2687-1491-Z069 // Журнал медико-биологических исследований. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 316–326.
71. Спектр противовоспалительных цитокинов у беременных с плацентарной недостаточностью и задержкой роста плода / В. И. Щербаков, Т. И. Рябиченко, Г. А. Скосырева, А. Н. Трунов. – DOI 10.17116/rosakush20191903111 // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 3. – С. 11–16.
72. Ткаченко, А. К. К понятию «внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция» / А. К. Ткаченко, О. Н. Романова, Е. М. Марочкина // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – № 1 (57). – С. 103–109.
73. Туманова, У. Н. Поражения плаценты в генезе мертворождения (обзор литературы) / У. Н. Туманова, А. И. Щеголев. – DOI 10.17513/mjpf.11403 // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 3–1. – С. 77–81.
74. Уелина, Г. А. Морфологические и микробиологические параллели путей инфицирования последа при антенатальной гибели плода / Г. А. Уелина, А. Н. Рымашевский // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 252.
75. Формирование фетоплацентарного комплекса и состояние новорожденных на фоне внутриутробного инфицирования последа / Т. А. Синюкова, Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, И. И. Мордовина // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере: сборник материалов V Всерос. науч.-практ. конф., Сургут, 27 октября 2020 г. – Сургут: Сургутский государственный университет, 2020. – С. 47–57.
76. Фофанова, И. Ю. Бактериальные инфекции в акушерстве и гинекологии. Современное состояние проблемы / И. Ю. Фофанова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 160 с. – ISBN 978-5-9704-4630-0.

77. Функциональные особенности иммунной системы при физиологическом течении беременности и их взаимосвязь с вакцинацией против гриппа / М. П. Костинов, Е. А. Хромова, А. А. Сависько, А. М. Костинов // *Consilium Medicum*. – 2016. – Т. 18, № 6. – С. 59–62.
78. Цинзерлинг, В. А. Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему / В. А. Цинзерлинг // *Журнал инфектологии*. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 5–10.
79. Цинзерлинг, В. А. Перинатальные инфекции: вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений : практическое руководство / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. – Санкт-Петербург : Издательство «Элби СПб», 2002. – 351 с. – ISBN 5-93979-043-7.
80. Цинзерлинг, В. А. Школа инфекционной патологии А. В. Цинзерлинга: достижения и перспективы / В. А. Цинзерлинг // *Архив патологии*. – 2014. – Т. 76, № 1. – С. 3–9.
81. Шевченко, Е. А. Влияние инфекционно-воспалительных заболеваний на развитие ХПН у беременных / Е. А. Шевченко, И. М. Кондюров, Е. И. Мишина // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 6. – С. 1085. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=15985> (дата обращения: 30.12.2023).
82. Эндокринные аспекты функционирования фетоплацентарного комплекса (обзор литературы) / О. Р. Григорян, Р. К. Михеев, Н. Н. Волеводз [и др.]. – DOI 10.17116/repro201723115-24 // *Проблемы репродукции*. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 15–24.
83. A Comprehensive Investigation Into the Distribution of Circulating B Cell Subsets in the Third Trimester of Pregnancy / Á. Kövér, R. Lampé, K. Szabó [et al.]. – DOI 10.3390/jcm11113006 // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 11. – P. 3006.
84. A Pivotal Role for Galectin-1 in Fetomaternal Folerance / S. M. Blois, J. M. Ilarregui, M. Tometten [et al.]. – DOI 10.1038/nm1680 // *Nature Medicine*. – 2007. – Vol. 13, № 12. – P. 1450–1457.

- 85.** Activating KIR2DS4 is Expressed by Uterine NK Cells and Contributes to Successful Pregnancy / P. R. Kennedy, O. Chazara, L. Gardner [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.1601279 // Journal of Immunology. – 2016. – Vol. 197, № 11. – P. 4292–4300.
- 86.** Advances in Medical Diagnosis of Intra-Amniotic Infection / I. A. Buhimschi, U. A. Nayeri, C. A. Laky [et al.]. – DOI 10.1517/17530059.2012.709232 // Expert Opinion on Medical Diagnostics. – 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 5–16.
- 87.** Akbas, G. E. HOXC and HOXD Gene Expression in Human Endometrium: Lack of Redundancy with HOXA Paralogs / G. E. Akbas, H. S. Taylor. – DOI 10.1095/biolreprod.102.014969 // Biology of Reproduction. – 2004. – Vol. 70, № 1. – P. 39–45.
- 88.** Aluvihare, V. R. Regulatory T Cells Mediate Maternal Tolerance to the Fetus / V. R. Aluvihare, M. Kallikourdis, A. G. Betz. – DOI 10.1038/ni1037 // Nature Immunology. – 2004. – Vol. 5, № 3. – P. 266–271.
- 89.** An Immune Clock of Human Pregnancy / N. Aghaeepour, E. A. Ganio, D. Mcilwain [et al.]. – DOI 10.1126/sciimmunol.aan2946 // Science Immunology. – 2017. – Vol. 2, № 15. – P. eaan2946.
- 90.** Ashkar, A. A. Interferon Gamma Contributes to Initiation of Uterine Vascular Modification, Decidual Integrity, and Uterine Natural Killer cCell Maturation During Normal Murine Pregnancy / A. A. Ashkar, J. P. Di Santo, B. A. Croy. – DOI 10.1084/jem.192.2.259 // Journal of Experimental Medicine. – 2000. – Vol. 192, № 2. – P. 259–270.
- 91.** Association Between Prenatal Exposure to Bacterial Infection and Risk of Schizophrenia / H. J. Sørensen, E. L. Mortensen, J. M. Reinisch, S. A. Mednick. – DOI 10.1093/schbul/sbn121 // Schizophrenia Bulletin. – 2009. – Vol. 35, № 3. – P. 631–637.
- 92.** Association between Viral Infections and Risk of Autistic Disorder: An Overview / A. N. Shuid, P. A. Jayusman, N. Shuid [et al.]. – DOI 10.3390/ijerph18062817 // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18. – P. 2817.

- 93.** Average and Time-Specific Maternal Prenatal Inflammatory Biomarkers and the Risk of Labor Epidural Associated Fever / D. Y. Arce, A. Bellavia, D. E. Cantonwine [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0222958 // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 11. – P. e0222958.
- 94.** Bacterial Virulence Factors: Secreted for Survival / A. K. Sharma, N. Dhasmana, N. Dubey [et al.]. – DOI 10.1007/s12088-016-0625-1 // Indian Journal of Microbiology. – 2017. – Vol. 57, № 1. – P. 1–10.
- 95.** Balzar, S. Self-Centered Function of Adaptive Immunity in Regulation of Immune Responses and in Tolerance / S. Balzar. – DOI 10.1155/2021/7507459 // Journal of Immunology Research. – 2021. – P. 7507459.
- 96.** Dendritic Cells are Crucial for Decidual Development During Embryo Implantation. // T. Birnberg, V. Plaks, T. Berkutzki [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. – 2007. – Vol. 57, № 5. – P. 342.
- 97.** Blanc, W. A. Pathology of the Placenta, Membranes, and Umbilical Cord in Bacterial, Fungal, and Viral Infections in Man / W. A. Blanc // Monographs Pathology. – 1981. – № 22. – P. 67–132.
- 98.** Central Role of the Placenta During Viral Infection: Immuno-Competences and miRNA Defensive Responses / V. Zaga-Clavellina, L. Diaz, A. Olmos-Ortiz [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbadis.2021.166182 // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease. – 2021. – Vol. 1867, № 10. – P. 166182.
- 99.** Cervical fluid IL-6 and IL-8 Levels in Pregnancies Complicated by Preterm Prelabor Rupture of Membranes // M. Kacerovsky, I. Musilova, B. Jacobsson [et al.]. – DOI 10.3109/14767058.2014.908179 // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 134–140.
- 100.** Chakraborty, S. Revisiting Steroidogenesis and Its Role in Immune Regulation with the Advanced Tools and Technologies / S. Chakraborty, J. Pramanik, B. Mahata. – DOI 10.1038/s41435-021-00139-3 // Genes & Immunity. – 2021. – Vol. 22. – P. 125–140. (24)

- 101.** Chan, M. Y. Infections in Pregnancy / M. Y. Chan, M. A. Smith. – DOI 10.1016/B978-0-12-801238-3.64293-9 // Comprehensive Toxicology. – 2018. – № 27. – P. 232–249.
- 102.** Changes in T, B, and NK Lymphocyte Subsets During and After Normal Pregnancy / M. Watanabe, Y. Iwatani, T. Kaneda [et al.]. – DOI 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00246.x // American Journal of Reproductive Immunology. – 1997. – Vol. 37, № 5. – P. 368–377.
- 103.** Characterization of B Cells in Healthy Pregnant Women From late Pregnancy to Post-partum: A Prospective Observational Study / J. Lima, C. Martins, M. J. Leandro [et al.]. – DOI 10.1186/s12884-016-0927-7 // BMC Pregnancy Childbirth. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 139.
- 104.** Choudhury, R. H. Extravillous Trophoblast and Endothelial Cell Crosstalk Mediates Leukocyte Infiltration to the Early Remodeling Decidual Spiral Arteriole Wall / R. H. Choudhury, C. E. Dunk, S. J. Lye. – DOI 10.4049/jimmunol.1601175 // Journal of immunology. – 2017. – Vol. 198, № 10. – P. 4115–4128.
- 105.** Collaboration Congenital Anomalies Working Group. Congenital Anomalies: Case Definition and Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data / M. DeSilva, F. M. Munoz, M. Mcmillan [et al.]. – DOI 10.1016/j.vaccine.2016.03.047 // Vaccine. – 2016. – Vol. 34, № 49. – P. 6015–6026.
- 106.** Collins, M. K. Impact of Estrogen and Progesterone on Immune Cells and Host–Pathogen Interactions in the Lower Female Reproductive Tract / M. K. Collins, C. R. McCutcheon, M. G. Petroff. – DOI 10.4049/jimmunol.2200454 // The Journal of Immunology. – 2022. – Vol. 209, № 8. P. 1437–1449.
- 107.** Colucci, F. The Immunological Code of Pregnancy / F. Colucci. – DOI 10.1126/science.aaw1300 // Science. – 2019. – Vol. 365, № 6456. – P. 862–863.
- 108.** Congenital Disorders: Epidemiological Methods for Answering Calls for Action / B. Modell, M. W. Darlison, H. Malherbe [et al.]. – DOI 10.1007/s12687-018-0390-42018 // Journal of Community Genetics. – 2018. – Vol. 9, № 4. – P. 335–340.

- 109.** Cordeiro, C. N. Infections and Brain Development / C. N. Cordeiro, M. Tsimis, I. Burd. – DOI 10.1097/OGX.0000000000000236 // Obstetrical & Gynecological Survey. – 2015. – Vol. 70, № 10. – P. 644–655.
- 110.** Corrigendum: Nuclear Progesterone Receptor Expressed by the Cortical Thymic Epithelial Cells Dictates Thymus Involution in Murine Pregnancy / S. H. Ahn, S. L. Nguyen, T. H. Kim [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2022.958735 // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). – 2022. – Vol. 13. – P. 958735.
- 111.** Crosstalk Between Gut Microbiota and Host Immunity: Impact on Inflammation and Immunotherapy / C. Campbell, M. R. Kandalgaonkar, R. M. Golonka [et al.]. – DOI 10.3390/biomedicines11020294 // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. 294.
- 112.** Cytokine Patterns in Maternal Serum From First Trimester to Term and Beyond / A. H. Jarmund, G. F. Giskeødegård, M. Ryssdal [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2021.752660 // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 752660.
- 113.** Cytokines and Pregnancy: Potential Regulation by Histone Deacetylases / S. K. Munro, B. Balakrishnan, A. C. Lissaman [et al.]. – DOI 10.1002/mrd.23430 // Molecular Reproduction and Development. – 2021. – Vol. 88, № 5. – P. 321–337.
- 114.** Cytokines in Normal and Abnormal Parturition: Elevated Amniotic Fluid Interleukin-6 Levels in Women with Premature Rupture of Membranes Associated with Intrauterine Infection / U. Santhanam, C. Avila, R. Romero [et al.]. – DOI 10.1016/1043-4666(91)90037-e // Cytokine. – 1991. – Vol. 3, № 2. – P. 155–163.
- 115.** Cytokines, Hormones and Cellular Regulatory Mechanisms Favoring Successful Reproduction / M. P. Piccinni, R. Raghupathy, S. Saito, J. Szekeres-Bartho. – DOI 10.3389/fimmu.2021.717808 // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 717808.
- 116.** Dadwal, V. Intrauterine Fetal Infections: Do-Able Approaches / V. Dadwal, R. K. Bhatt. – DOI 10.1007/s40556-020-00252-9 // Journal of Fetal Medicine. – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 5–8.
- 117.** Decidual Interleukin-22-Producing CD4⁺ T Cells (Th17/Th0/IL-22⁺ and Th17/Th2/IL-22⁺, Th2/IL-22⁺, Th0/IL-22⁺), Which Also Produce IL-4, Are Involved in the Success of Pregnancy / F. Logiodice, L. Lombardelli, O. Kullolli [et al.]. – DOI

10.3390/ijms20020428 // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20, № 2. – P. 428.

118. Decidual NK Cells Regulate key Developmental Processes at the Human Fetal-Maternal Interface / J. Hanna, D. Goldman-Wohl, Y. Hamani [et al.]. – DOI. 10.1038/nm1452 // Nature Medicine. – 2006. – Vol. 12, № 9. – P. 1065–1074.

119. Deciphering the Cross-Talk of Implantation: Advances and Challenges / B. C. Paria, J. Reese, S. K. Das, S. K. Dey. – DOI 10.1126/science.1071601 // Science. – 2002. – Vol. 296, № 5576. – P. 2185–2188.

120. Distinct Trans-placental Effects of Maternal Immune Activation by TLR3 and TLR7 Agonists: Implications for Schizophrenia risk / J. Kwon, M. Suessmilch, A. McColl [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-021-03216-9 // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, № 1. – 23841.

121. Dunn, C. L. Decidualization of the Human Endometrial Stromal Cell: An Enigmatic Transformation / C. L. Dunn, R. W. Kelly, H. O. Critchley. – DOI 10.1016/s1472-6483(10)61745-2 // Reprod Biomed Online. – 2003. – Vol. 7, № 2. – P. 151–161.

122. Dynamic Changes in Regulatory T Cells During Normal Pregnancy, Recurrent Pregnancy Loss, and Gestational Diabetes / W. Wang, Y. Zhao, X. Zhou [et al.]. – DOI 10.1016/j.jri.2022.103492 // Journal of Reproductive Immunology. – 2022. – Vol. 150. – P. 103492.

123. Effect of Prophylactic Antiviral Intervention on T Cell Immunity in Hepatitis B Virus-Infected Pregnant Women / M. Huang, Y. Gao, D. Liao [et al.]. – DOI 10.1186/s12884-023-05700-8 // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 392.

124. Estimating Global Burden of Disease Due to Congenital Anomaly: An Analysis of European Data / B. Boyle, M.-C. Addor, L. Arriola [et al.]. – DOI 10.1136/archdischild-2016-311845 // Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. – 2018. – Vol. 103, № 1. – P. F22–F28.

- 125.** Estrogen Alters Thresholds for B Cell Apoptosis and Activation / C. M. Grimaldi, J. Cleary, A. S. Dagtas [et al.]. – DOI 10.1172/JCI14873 // Journal of Clinical Investigation. – 2002. – Vol. 109, № 12. – P. 1625–1633.
- 126.** Ex Vivo Cytokine Production by Whole Mid-Trimester Amniotic Fluid / D. Sezen, A. M. Bongiovanni, C. Jean-Pierre [et al.]. – DOI 10.1016/j.jri.2007.08.001 // Journal of Reproductive Immunology. – 2008. – Vol. 78, № 1. – P. 22–27.
- 127.** Expression of Inflammatory Cytokines (Interleukin-1 Beta and Interleukin-6) in Amniochorionic Membranes / R. Menon, K. F. Swan, T. W. Lyden [et al.]. – DOI 10.1016/0002-9378(95)90562-6 // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – Vol. 172, № 2 (p. 1). – P. 493–500.
- 128.** Gestational Viral Infections: Role of Host Immune System / S. Beltrami, S. Rizzo, G. Schiuma [et al.]. – DOI 10.3390/microorganisms11071637 // Microorganisms. – 2023. – Vol. 11, № 7. – P. 1637.
- 129.** Graham, J. J. T Helper Cell Immunity in Pregnancy and Influence on Autoimmune Disease Progression / J. J. Graham, M. S. Longhi, M. A. Heneghan. – DOI 10.1016/j.jaut.2021.102651 // Journal of Autoimmunity. – 2021. – Vol. 121. – P. 102651.
- 130.** Hacquard, S. Towards a Holistic Understanding of the Beneficial Interactions Across the Populus Microbiome / S. Hacquard, C. W. Schadt. – DOI 10.1111/nph.13133 // New Phytologist. – 2015. – Vol. 205, № 4. – P. 1424–1430.
- 131.** Han, Y. W. Mobile Microbiome: Oral Bacteria in Extra-oral Infections and Inflammation // Y. W. Han, X. Wang. – DOI 10.1177/0022034513487559 // Journal of Dental Research. – 2013. – Vol. 92, № 6. – P. 485–491.
- 132.** Have Neonatal Mortality Rates in the State of Qatar Become Static? A PEARL Study Analysis / S. Rahman, W. El Ansari, N. Nimeri [et al.] // Eastern Mediterranean Health Journal. – 2012. – Vol. 18, № 12. – P. 1201–1208.
- 133.** Heerema-McKenney, A. Defense and Infection of the Human Placenta / A. Heerema-McKenney. – DOI 10.1111/apm.12847 // Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica. – 2018. – Vol. 126, № 7. – P. 570–588.

- 134.** Hoo, R. Innate Immune Mechanisms to Protect Against Infection at the Human Decidual-Placental Interface / R. Hoo, A. Nakimuli, R. Vento-Tormo. – DOI 10.3389/fimmu.2020.02070 // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – № 11. – P. 2070.
- 135.** IL-10, TNF- α & IFN- γ : Potential Early Biomarkers for Preeclampsia / A. Kumar, N. Begum, S. Prasad [et al.]. – DOI 10.1016/j.cellimm.2013.06.012 // *Cellular Immunology*. – 2013. – Vol. 283. – № 1–2. – P. 70–74.
- 136.** IL-10: A Bridge Between Immune Cells and Metabolism During Pregnancy / H. Wang, L.-L. Wang, S.-J. Zhao [et al.]. – DOI 10.1016/j.jri.2022.103750 // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2022. – Vol. 154. – P. 103750.
- 137.** IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies / A. Vilotić, M. Nacka-Aleksić, A. Pirković [et al.]. – DOI 10.3390/ijms232314574 // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – P. 14574.
- 138.** Increased Oxidative Stress in Human Fetal Membranes Overlying the Cervix From Term Non-Labouring and Post Labour Deliveries / M. Chai, G. Barker, R. Menon, M. Lappas. – DOI 10.1016/j.placenta.2012.04.014 // *Placenta*. – 2012. – Vol. 33, № 8. – P. 604–610.
- 139.** Inflammation in Preterm and Term Labour and Delivery / R. Romero, J. Espinoza, L. F. Gonçalves [et al.]. – DOI 10.1016/j.siny.2006.05.001 // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2006. – Vol. 11, № 5. – P. 317–326.
- 140.** Influence of Maternal Age, Gestational Age and Fetal Gender on Expression of Immune Mediators in Amniotic Fluid / T. Weissenbacher, R. P. Laubender, S. S. Witkin [et al.]. – DOI 10.1186/1756-0500-5-375 // *BMC Research Notes*. – 2012. – Vol. 5. – P. 375.
- 141.** Innate Immune Responses to Acute Viral Infection During Pregnancy / E. F. Cornish, I. Filipovic, F. Åsenius [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2020.572567 // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 572567.
- 142.** Interleukin (IL)-6: A Friend or Foe of Pregnancy and Parturition? Evidence From Functional Studies in Fetal Membrane Cells / C. Omere, L. Richardson, G. R. Saade [et

al.]. – DOI 10.3389/fphys.2020.00891 // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 891.

143. Interleukin-6 Up-Regulates the Oxytocin Receptor in Cultured Uterine Smooth Muscle Cells / P. N. Rauk, U. Friebe-Hoffmann, L. D. Winebrenner, J. P. Chiao. – DOI 10.1111/j.8755-8920.2001.450305.x // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2001. – Vol. 45. – P. 148–153.

144. Interleukins and Interleukin Receptors Evolutionary History and Origin in Relation to CD4⁺ T Cell Evolution / N. Kubick, P. Klimovich, P. H. Flournoy [et al.]. – DOI 10.3390/genes12060813 // *Genes (Basel)*. – 2021. – Vol. 12, № 6. – P. 813.

145. Jamieson, D. J. Emerging Infections and Pregnancy / D. J. Jamieson, R. N. Theiler, S. A. Rasmussen. – DOI 10.3201/eid1211.060152 // *Emerging Infectious Disease*. – 2006. – Vol. 12, № 11. – P. 1638–1643.

146. Järbrink-Sehgal, E. The Gut Microbiota and Mental Health in Adults / E. Järbrink-Sehgal, A. Andreasson. – DOI 10.1016/j.conb.2020.01.016 // *Current Opinion in Neurobiology*. – 2020. – Vol. 62. – P. 102–114.

147. Justiz Vaillant, A. A. Physiology, Immune Response / A. A. Justiz Vaillant, S. Sabir, A. Jan. – StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539801> (дата обращения: 19.12.2023).

148. Koga, K. Toll-like Receptors at the Maternal-Fetal Interface in Normal Pregnancy and Pregnancy Disorders / K. Koga, G. Mor. – DOI 10.1111/j.1600-0897.2010.00848.x // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2010. – Vol. 63, № 6. – P. 587–600.

149. Koga, K. Expression and Function of Toll-like Receptors at the Maternal-Fetal Interface / K. Koga, G. Mor. – DOI 10.1177/1933719108316391 // *Reproductive Sciences*. – 2008. – Vol. 15, № 3. – P. 231–242.

150. Kourtis, A. P. Pregnancy and Infection / A. P. Kourtis, J. S. Read, D. J. Jamieson. – DOI 10.1056/NEJMr1213566 // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 370, № 23. – P. 2211–2218.

151. Lanari, M. Neuroimaging Examination of Newborns in Vertically Acquired Infections / M. Lanari, M. G. Capretti, T. Lazzarotto. – DOI

- 10.3109/14767058.2011.607585 // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2011. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. 117–119.
- 152.** Lipopolysaccharide Induces the Expression of Interleukin-Lalpha Distinctly in Different Compartments of Term and Preterm Human Placentae / M. Huleihel, A. Amash, O. Sapir [et al.] // European Cytokine Network. – 2004. – Vol. 15, № 1. – P. 30–36.
- 153.** Longitudinal Modulation of Immune System Cytokine Profile During Pregnancy / J. M. Denney, E. L. Nelson, P. D. Wadhwa [et al.]. – DOI 10.1016/j.cyto.2010.11.005 // Cytokine. – 2011. – Vol. 53, № 2. – P. 170–177.
- 154.** Long-Term Associations Between Prenatal Maternal Cortisol and Child Neuroendocrine-Immune Regulation / J. L. Riis, D. A. Granger, H. Woo [et al.]. – DOI 10.1007/s12529-019-09814-2 // International Journal of Behavioral Medicine. – 2020. – Vol. 27, № 3. – P. 267–281.
- 155.** Macrophage-Derived LIF and IL1B Regulate Alpha (1,2) Fucosyltransferase 2 (Fut2) Expression in Mouse Uterine Epithelial Cells During Early Pregnancy / M. J. Jasper, A. S. Care, B. Sullivan [et al.]. – DOI 10.1095/biolreprod.110.085399 // Biology of Reproduction. – 2010. – Vol. 84, № 1. – P. 179–188.
- 156.** Macrophages and Apoptotic Cell Clearance During Pregnancy / V. M. Abrahams, Y. M. Kim, S. L. Straszewski [et al.]. – DOI 10.1111/j.1600-0897.2004.00156.x // American Journal of Reproductive Immunology. – 2004. – Vol. 51, № 4. – P. 275–282.
- 157.** Manos, J. The Human Microbiome in Disease and Pathology / J. Manos. – DOI 10.1111/apm.13225 // Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica. – 2022. – Vol. 130, № 12. – P. 690–705.
- 158.** Maternal and Fetal T Cells in Term Pregnancy and Preterm Labor / D. Miller, M. Gershater, R. Slutsky [et al.]. – DOI 10.1038/s41423-020-0471-2 // Cellular & Molecular Immunology. – 2020. – Vol. 17, № 7. – P. 693–704.
- 159.** Maternal Bacterial Infection During Pregnancy and Offspring Risk of Psychotic Disorders: Variation by Severity of Infection and Offspring Sex / Y. H. Lee, S. Cherkerzian, L. J. Seidman [et al.]. – DOI 10.1176/appi.ajp.2019.18101206 // American Journal of Psychiatry. – 2020. – Vol. 177, № 1. – P. 66–75.

- 160.** Maternal Hepatitis B and Hepatitis C Infection and Neonatal Neurological Outcomes / J. L. Salemi, V. E. Whiteman, E. M. August [et al.]. – DOI 10.1111/jvh.12250 // Journal of Viral Hepatitis. – 2014. – Vol. 21. – P. e144–e153.
- 161.** Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy / B. Abu-Raya, C. Michalski, M. Sadarangani, P. M. Lavoie. – DOI 10.3389/fimmu.2020.575197 // Front Immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 575197.
- 162.** Maternal Inflammation Disrupts Fetal Neurodevelopment via Increased Placental Output of Serotonin to the Fetal Brain // V. Goeden, J. Velasquez, K. A. Arnold [et al.]. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.2534-15.2016 // Journal of Neuroscience. – 2016. – Vol. 36, № 22. – P. 6041–6049.
- 163.** Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia / T. Spence, P. J. Allsopp, A. J. Yeates [et al.]. – DOI 10.1155/2021/6649608 // Journal of Pregnancy. – 2021. – Vol. 2021. – P. 6649608.
- 164.** Maternal Serum Levels of TNF-Alpha and IL-6 Long After Delivery in Preeclamptic and Normotensive Pregnant Women / N. Vitoratos, E. Economou, C. Iavazzo [et al.]. – DOI 10.1155/2010/908649 // Mediators of Inflammation. – 2010. – Vol. 2010. – P. 908649.
- 165.** Maternal Vaccination: Moving the Science Forward / A. N. Faucette, B. L. Unger, B. Gonik, K. Chen. – DOI 10.1093/humupd/dmu041 // Human Reproduction Update. – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 119–135.
- 166.** Medina, K. L. Suppression of B Bymphopoiesis During Normal Pregnancy / K. L. Medina, G. Smithson, P. W. Kincade. – DOI 10.1084/jem.178.5.1507 // Journal of Experimental Medicine. – 1993. – Vol. 178, № 5. – P. 1507–1515. (69)
- 167.** Megli, C. J. Infections at the Maternal-Fetal Interface: An Overview of Pathogenesis and Defence / C. J. Megli, C. B. Coyne. – DOI 10.1038/s41579-021-00610-y // Nature Reviews Microbiology. – 2022. – Vol. 20, № 2. – P. 67–82.
- 168.** Microbiota of Newborn Meconium is Associated with Maternal Anxiety Experienced During Pregnancy / J. Hu, J. Ly, W. Zhang [et al.]. – DOI 10.1002/dev.21837 // Developmental Psychobiology. – 2019. – Vol. 61, № 5. – P. 640–649.

- 169.** Mitchell, M. D. Paradoxical Proinflammatory Actions of Interleukin-10 in Human amnion: Potential Roles in Term and Preterm Labour / M. D. Mitchell, K. L. Simpson, J. A. Keelan. – DOI 10.1210/jc.2004-0373 // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2004. – Vol. 89, № 8. – P. 4149–4152.
- 170.** Mor, G. Immunology of Implantation / G. Mor, V. Abrahams. – DOI 10.1016/S0889-8561(02)00009-7 // Immunology and Allergy Clinics. – 2002. – Vol. 22, № 3. – P. 545–565.
- 171.** Mor, G. Inflammation and Pregnancy: The Role of Toll-Like Receptors in Trophoblast-Immune Interaction / G. Mor. – DOI 10.1196/annals.1434.006 // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2008. – Vol. 1127. – P. 121–128.
- 172.** Mor, G. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity / G. Mor, I. Cardenas. – DOI 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x // American Journal of Reproductive Immunology. – 2010. – Vol. 63, № 6. – P. 425–433.
- 173.** Muzzio, D. The Role of B Cells in Pregnancy: The Good and the Bad / D. Muzzio, A. C. Zenclussen, F. Jensen. – DOI 10.1111/aji.12079 // American Journal of Reproductive Immunology. – 2013. – Vol. 69, № 4. – P. 408–412.
- 174.** Mysorekar, I. U. Microbiome in Parturition and Preterm Birth / I. U. Mysorekar, B. Cao. – DOI 10.1055/s-0033-1361830 // Seminars in Reproductive Medicine. – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 50–55.
- 175.** Natural Killer, Natural Killer T, Helper and Cytotoxic T Cells in the Decidua from Sporadic Miscarriage / S. Shimada, R. Nishida, M. Takeda [et al.]. – DOI 10.1111/j.1600-0897.2006.00417.x // American Journal of Reproductive Immunology. – 2006. – Vol. 56, № 3. – P. 193–200.
- 176.** Nawaz, M. Evaluation of Differential Levels of Serum Interleukin-6 in Pre-Eclamptic and Normal Pregnancy Women / M. Nawaz, M. K. Verma. – DOI 10.5958/2320-608X.2020.00011.6 // International Journal of Physiology. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 53–56.
- 177.** Nellore, A. Memory B Cells in Pregnancy Sensitization / A. Nellore, J. T. Killian Jr, P. M. Porrett. – DOI 10.3389/fimmu.2021.688987 // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 688987.

- 178.** Normal Human Pregnancy is Associated with an Elevation in the Immune Suppressive CD25⁺ CD4⁺ Regulatory T-Cell Subset / D. A. Somerset, Y. Zheng, M. D. Kilby [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2567.2004.01869.x // *Immunology*. – 2004. – Vol. 112, № 1. – P. 38–43.
- 179.** Oral Cleaning Habits and the Copy Number of Periodontal Bacteria in Pregnant Women and its Correlation with Birth Outcomes: An Epidemiological Study in Mibilizi, Rwanda / H. Arima, A. S. Calliope, H. Fukuda [et al.]. – DOI 10.1186/s12903-022-02443-4 // *BMC Oral Health*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 428.
- 180.** Oral Microflora and Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Jang, A. Patoine, T. T. Wu [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-021-96495-1 // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 16870.
- 181.** Organ Culture of Amniochorionic Membrane in Vitro / S. J. Fortunato, R. Menon, K. F. Swan, T. W. Lyden. – DOI 10.1111/j.1600-0897.1994.tb01112.x // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 1994. – Vol. 32, № 3. – P. 184–187.
- 182.** Osadchiy, V. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications / V. Osadchiy, C. R. Martin, E. A. Mayer. – DOI 10.1016/j.cgh.2018.10.002 // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 17, № 2. – P. 322–332.
- 183.** Peculiarities of the Prevalence of Intrauterine Infections at the Present Stage / L. A. Vygivska, L. A. Rudenko, E. B. Radzishavska [et al.]. – DOI 10.36740/WLek202109133 // *Wiadomości Lekarskie*. – 2021. – Vol. 74, № 9 (p. 1). – P. 2213–2217.
- 184.** Plasma Levels of the Immunomodulatory Cytokine Interleukin-10 During Normal Human Pregnancy: A Longitudinal Study / V. A. Holmes, J. M. Wallace, W. S. Gilmore [et al.]. – DOI 10.1016/s1043-4666(03)00097-8 // *Cytokine*. – Vol. 21, № 6. – P. 265–269.
- 185.** Pomar, L. Special Issue «Emerging Virus Infections in Adverse Pregnancy Outcomes» / L. Pomar, D. Baud. – DOI 10.3390/v14020285 // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. 285.

- 186.** Potential Role of Viral Infections in Miscarriage and Insights Into the Underlying Molecular Mechanisms / Z. Heydarifard, S. Zadheidar, J. Yavarian [et al.]. – DOI 10.1111/cga.12458 // *Congenit Anom (Kyoto)*. – 2022. – Vol. 62, № 2. – P. 54–67.
- 187.** Prediction of Miscarriage in First Trimester by Serum Estradiol, Progesterone and β -Human Chorionic Gonadotropin Within 9 Weeks of Gestation / W. Deng, R. Sun, J. Du [et al.]. – DOI 10.1186/s12884-021-04158-w // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 112.
- 188.** Preeclampsia Status Controls Interleukin-6 and Soluble IL-6 Receptor Release from Neutrophils and Endothelial Cells: Relevance to Increased Inflammatory Responses / Y. Wang, Y. Gu, J. S. Alexander, D. F. Lewis. – DOI 10.3390/pathophysiology28020013 // *Pathophysiology*. – 2021. – Vol. 28, № 2. – P. 202–211.
- 189.** Pregnancy and Viral Infections: Mechanisms of Fetal Damage, Diagnosis and Prevention of Neonatal Adverse Outcomes From Cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika Virus / C. Auriti, D. U. De Rose, A. Santisi [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbadis.2021.166198 // *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*. – 2021. – Vol. 1867, № 10. – P. 166198.
- 190.** Prenatal Developmental Origins of Behavior and Mental Health: The Influence of Maternal Stress in Pregnancy / B. R. H. van den Bergh, M. I. van den Heuvel, M. Lahti [et al.]. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2017.07.003 // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2020. – Vol. 117. – P. 26–64.
- 191.** Prins, J. R. Interleukin-6 in Pregnancy and Gestational Disorders / J. R. Prins, N. Gomez-Lopez, S. A. Robertson. – DOI 10.1016/j.jri.2012.05.004 // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2012. – Vol. 95, № 1–2. – P. 1–14.
- 192.** Profile of Maternal CD4 T-cell Effector Function During Normal Pregnancy and in Women with a History of Recurrent Miscarriage / D. Lissauer, O. Goodyear, R. Khanum [et al.]. – DOI 10.1042/CS20130247 // *Clinical Science (Lond)*. – 2014. – Vol. 126, № 5. – P. 347–354.
- 193.** Progesterone Favors the Development of Human T Helper Cells Producing Th2-Type Cytokines and Promotes Both IL-4 Production and Membrane CD30 Expression in

Established Th1 Cell Clones / M. P. Piccinni, M. G. Giudizi, R. Biagiotti [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.155.1.128 // *Journal of Immunology*. – 1995. – Vol. 155, № 1. – P. 128–133.

194. Raghupathy, R. Cytokines and Pregnancy Complications: Modulation for Prevention and Treatment / R. Raghupathy. – DOI 10.37349/ei.2022.00059 // *Exploration of Immunology*. – 2022. – Vol. 2. – P. 414–427.

195. Regulation of Interleukin-6 Expression in Human Decidual Cells and its Potential Role in Chorioamnionitis / C. J. Lockwood, W. K. Murk, U. A. Kayisli [et al.]. – DOI 10.2353/ajpath.2010.090781 // *The American Journal of Pathology*. – 2010. – Vol. 177, № 4. – P. 1755–1764.

196. Regulation of the Immune System Development by Glucocorticoids and Sex Hormones / L. Quatrini, B. Ricci, C. Ciancaglini [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2021.672853 // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 672853.

197. Repeated Measures of Inflammation and Oxidative Stress Biomarkers in Preeclamptic and Normotensive Pregnancies / K. K. Ferguson, J. D. Meeker, T. F. McElrath [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajog.2016.12.174 // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2017. – Vol. 216, № 5. – P. 527.e1–527.e9.

198. Robertson, S. A. Essential Role for IL-10 in Resistance to Lipopolysaccharide-Induced Preterm Labor in Mice / S. A. Robertson, R. J. Skinner, A. S. Care. – DOI 10.4049/jimmunol.177.7.4888 // *The Journal of Immunology*. – 2006. – Vol. 177, № 7. – P. 4888–4896.

199. Robinson, D. P. Pregnancy and Pregnancy-Associated Hormones Alter Immune Responses and Disease Pathogenesis / D. P. Robinson, S. L. Klein. – DOI 10.1016/j.yhbeh.2012.02.023 // *Hormones and Behavior*. – 2012. – Vol. 62, № 3. – P. 263–271.

200. Role of Hormone-Controlled Th1- and Th2-Type Cytokines in Successful Pregnancy / M. P. Piccinni, C. Scaletti, E. Maggi, S. Romagnani. – DOI 10.1016/S0165-5728(00)00299-X // *Journal of Neuroimmunology*. – 2000. – Vol. 109, № 1. – P. 30–33.

- 201.** Role of Inflammation in Virus Pathogenesis During Pregnancy / A. Chudnovets, J. Liu, H. Narasimhan [et al.]. – DOI 10.1128/JVI.01381-19 // Journal of Virology. – 2020. – Vol. 95, № 2. – P. e01381–e01419.
- 202.** Romero, R. Novel Aspects of Neutrophil Biology in Human Pregnancy / R. Romero // American Journal of Reproductive Immunology. – 2005. – Vol. 53, № 6. – P. 275.
- 203.** Romero, R. Preterm Labor: One Syndrome, Many Causes / R. Romero, S. K. Dey, S. J. Fisher. – DOI 10.1126/science.1251816 // Science. – 2014. – Vol. 345, № 6198. – P. 760–765.
- 204.** Sappenfield, E. Pregnancy and Susceptibility to Infectious Diseases / E. Sappenfield, D. J. Jamieson, A. P. Kourtis. – DOI 10.1155/2013/752852 // Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. – 2013. – Vol. 2013. – P. 752852.
- 205.** Second-Trimester Amniotic Fluid Interleukin-10 Concentration Predicts Preterm Delivery / J. Apuzzio, Y. Chan, A. Al-Khan [et al.]. – DOI 10.1080/14767050410001702186 // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2004. – Vol. 15, № 5. – P. 313–317.
- 206.** Sensitivities, Specificities, and Predictive Values of Microbiological Culture Techniques for the Diagnosis of Prosthetic Joint Infection / R. W. Jordan, N. A. Smith, A. Saithna [et al.]. – DOI 10.1155/2014/180416 // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 2014. – P. 180416.
- 207.** Sepsis in Pregnancy and the Puerperium / C. E. G. Burlinson, D. Sirounis, K. R. Walley, A. Chau. – DOI 10.1016/j.ijoa.2018.04.010 // International Journal of Obstetric Anesthesia. – 2018. – Vol. 36. – P. 96–107.
- 208.** Seroprevalence of Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women and Associated Role in Obstetric Complications: A Preliminary Study / T. S. Saraswathy, A. Az-Ulhusna, R. N. Asshikin [et al.] // The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. – 2011. – Vol. 42, № 2. – P. 320–322.
- 209.** Serum IL 6 and Umbilical Artery Doppler Indices in pre-eclamptic patients / M. Y. Anwer, T. A. Karkor, S. S. El-Tawab [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajme.2016.02.004 // Alexandria Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 53, № 1. – P. 35–40.

- 210.** Shelton, M. M. Relationships Among Prenatal Depression, Plasma Cortisol, and Inflammatory Cytokines / M. M. Shelton, D. L. Schminkey, M. W. Groer. – DOI 10.1177/1099800414543821 // *Biological Research for Nursing*. – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 295–302.
- 211.** Sherbina, N. A. The State of Immunity in Pregnancies Complicated by Intrauterine Infection of the Fetus / N. A. Sherbina, L. A. Vygivska. – DOI 10.34763/devperiodmed.20172104.384389 // *Journal of Mother and Child*. – 2017. – Vol. 21, № 4. – P. 384–389.
- 212.** Solano, M. E. Steroids, Pregnancy and Fetal Development / M. E. Solano, P. C. Arck. – DOI 10.3389/fimmu.2019.03017 // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 3017.
- 213.** Stress During Pregnancy: An Ecological Momentary Assessment of Stressors Among Black and White Women with Implications for Maternal Health / S. S. Omowale, T. L. Gary-Webb, M. L. Wallace [et al.]. – DOI 10.1177/17455057221126808 // *Women's Health*. – 2022. – Vol. 18. – P. 17455057221126808.
- 214.** T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells / W. Wang, N. Sung, A. Gilman-Sachs, J. Kwak-Kim. – DOI 10.3389/fimmu.2020.02025 // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 2025.
- 215.** Th2 Cells in Health and Disease / T. Nakayama, K. Hirahara, A. Onodera [et al.]. – DOI 10.1146/annurev-immunol-051116-052350 // *Annual Review of Immunology*. – 2017. – Vol. 35. – P. 53–84.
- 216.** Thaxton, J. E. Interleukin-10: A Multi-Faceted Agent of Pregnancy / J. E. Thaxton, S. Sharma. – DOI 10.1111/j.1600-0897.2010.00810.x // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2010. – Vol. 63. – P. 482–491.
- 217.** The Anti-Inflammatory Limb of the Immune Response in Preterm Labor, Intra-Amniotic Infection/Inflammation, and Spontaneous Parturition at Term: A Role for interleukin-10 / F. Gotsch, R. Romero, J. P. Kusanovic [et al.]. – DOI 10.1080/14767050802127349 // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2008. – Vol. 21, № 8. – P. 529–547.

- 218.** The Characterization of the Subpopulation of Suppressive B7H4⁺ Macrophages and the Subpopulation of CD25⁺ CD4⁺ and FOXP3⁺ Regulatory T-Cells in Decidua During the Secretory Cycle Phase, Arias Stella Reaction, and Spontaneous Abortion – a Preliminary Report / L. Wicherek, P. Basta, K. Pitynski [et al.]. – DOI 10.1111/j.1600-0897.2009.00696.x // American Journal of Reproductive Immunology. – 2009. – Vol. 61, № 4. – P. 303–312.
- 219.** The Commensal Microbiota and Viral Infection: A Comprehensive Review / N. Li, W.-T. Ma, M. Pang [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2019.01551 // Frontiers in Immunology. – 2019. – Vol. 10. – P. 1551.
- 220.** The Determinant Role of IL-6 in the Establishment of Inflammation Leading to Spontaneous Preterm Birth / E. Prairie, F. Côté, M. Tsakpinoglou [et al.]. – DOI 10.1016/j.cytofr.2020.12.004 // Cytokine & Growth Factor Reviews. – 2021. – Vol. 59. – P. 118–130.
- 221.** The effect of HSV-1 seropositivity on the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns / I.A. Andrievskaya., I.V. Dovzhikova, N.A. Ishutina [et al.] // Microorganisms. - 2022. - T. 10. № 1. P. 176.
- 222.** The Impact of Pegular Vaginal pH Screening on the Diagnosis of Bacterial Vaginosis in Pregnancy / D. Gjerdingen, P. Fontaine, M. Bixby [et al.] // The Journal of Family Practice. – 2000. – Vol. 49, № 1. – P. 39–43.
- 223.** The Impact of the Fungus-Host-Microbiota Interplay upon Candida Albicans Infections: Current Knowledge and New Perspectives / C. d'Enfert, A. K. Kaune, L. R. Alaban [et al.]. – DOI 10.1093/femsre/fuaa060 // FEMS Microbiology Reviews. – 2021. – Vol. 45, № 3. – P. fuaa060.
- 224.** The Influence of Pregnancy on Systemic Immunity / M. Pazos, R. S. Sperling, T. M. Moran, T. A. Kraus. – DOI 10.1007/s12026-012-8303-9 // Immunologic Research. – 2012. – Vol. 54. – P. 254–261.
- 225.** The Molecular Tug of War Between Immunity and Fertility: Emergence of Conserved Signaling Pathways and Regulatory Mechanisms / N. Naim, F. R. G. Amrit, T. B. McClendon [et al.]. – DOI 10.1002/bies.202000103 // BioEssays. – 2020. – Vol. 42. – P. e2000103.

- 226.** The National Perinatal Mortality Rate in the State of Qatar During 2011; Trends Since 1990 and Comparative Analysis with Selected High-Income Countries: The PEARL Study Project / N. Nimeri, S. Rahman, S. El Tinay [et al.]. – DOI 10.1515/jpm-2012-0143 // Journal of Perinatal Medicine. – 2013. – Vol. 41. – P. 323–330.
- 227.** The Ontogeny and Function of Placental Macrophages / J. R. Thomas, P. Naidu, A. Appios, N. McGovern. – DOI 10.3389/fimmu.2021.771054 // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 771054.
- 228.** The Oral Microbiome and Adverse Pregnancy Outcomes / C. M. Cobb, P. J. Kelly, K. B. Williams [et al.]. – DOI 10.2147/IJWH.S142730 // International Journal of Women's Health. – 2017. – Vol. 9. – P. 551–559.
- 229.** The Persistence of Paternal Antigens in the Maternal Body is Involved in Regulatory T-Cell Expansion and Fetal-Maternal Tolerance in Murine Pregnancy / M. L. Zenclussen, C. Thuere, N. Ahmad [et al.]. – DOI 10.1111/j.1600-0897.2009.00793.x // American Journal of Reproductive Immunology. – 2010. – Vol. 63, № 3. – P. 200–208.
- 230.** The Placenta Harbors a Unique Microbiome / K. Aagaard, J. Ma, K. M. Antony [et al.]. – DOI 10.1126/scitranslmed.3008599Sci // Science Translational Medicine. – 2014. – Vol. 6 (237). – P. 237ra65.
- 231.** The Placental Microbiome Varies in Association with Low Birth Weight in Full-Term Neonates / J. Zheng, X. Xiao, Q. Zhang [et al.]. – DOI 10.3390/nu7085315 // Nutrients. – 2015. – Vol. 7. – P. 6924–6937.
- 232.** The Role of Interleukins in Preeclampsia: A Comprehensive Review / I. Bellos, V. Karageorgiou, D. Kapnias [et al.]. – DOI 10.1111/aji.13055 // American Journal of Reproductive Immunology. – 2018. – Vol. 80, № 6. – P. e13055.
- 233.** The Role of Interleukins in Recurrent Implantation Failure: A Comprehensive Review of the Literature / K. Pantos, S. Grigoriadis, E. Maziotis [et al.]. – DOI 10.3390/ijms23042198 // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 4. – P. 2198.
- 234.** T-lymphocyte Subsets During Pregnancy and the Menstrual Cycle / C. B. Coulam, J. C. Silverfield, R. E. Kazmar, C. G. Fathman. – DOI 10.1111/j.1600-

0897.1983.tb00259.x // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 1983. – Vol. 4, № 2. – P. 88–90.

235. Transfer of Oral Bacteria to the Fetus During Late Gestation / K. Yu, M. Rodriguez, Z. Paul [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-020-80653-y // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – P. 708.

236. Transmission of Diverse Oral Bacteria to Murine Placenta: Evidence for the Oral Microbiome as a Potential Source of Intrauterine Infection / Y. Fardini, P. Chung, R. Dumm [et al.]. – DOI 10.1128/IAI.01395-09 // *Infection and Immunity*. – 2010. – Vol. 78, № 4. – P. 1789–1796.

237. Trophoblast-Derived CXCL16 Induces M2 Macrophage Polarization That in Turn Inactivates NK Cells at the Maternal-Fetal Interface / X. Q. Wang, W. J. Zhou, X. X. Hou [et al.]. – DOI 10.1038/s41423-018-0019-x // *Cellular and Molecular Immunology*. – 2018. – Vol. 15, № 12. – P. 1038–1046.

238. Understanding the Immune System in Fetal Protection and Maternal Infections during Pregnancy / T. Hussain, G. Murtaza, D. H. Kalhoro [et al.]. – DOI 10.1155/2022/7567708 // *Journal of Immunology Research*. – 2022. – № 37. – P. 7567708.

239. Yang, F. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface / F. Yang, Q. Zheng, L. Jin. – DOI 10.3389/fimmu.2019.02317 // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 2317.

240. Yao, Y. Macrophage Polarization in Physiological and Pathological Pregnancy / Y. Yao, X.-H. Xu, L. Jin. – DOI 10.3389/fimmu.2019.00792 // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 792.

241. Yockey, L. J. Contributions of Maternal and Fetal Antiviral Immunity in Congenital Disease / L. J. Yockey, C. Lucas, A. Iwasaki. – DOI 10.1126/science.aaz1960 // *Science*. – 2020. – Vol. 368, № 6491. – P. 608–612.

242. Yockey, L. J. Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development / L. J. Yockey, A. Iwasaki. – DOI 10.1016/j.immuni.2018.07.017 // *Immunity*. – 2018. – Vol. 49, № 3. – P. 397–412.

- 243.** Yoshinaga, K. Review of Factors Essential for Blastocyst Implantation for Their Modulating Effects on the Maternal Immune System / K. Yoshinaga. – DOI 10.1016/j.semcd.2007.10.006 // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. – 2008. – Vol. 19, № 2. – P. 161–169.
- 244.** Zenclussen, A. C. Adaptive Immune Responses During Pregnancy / A. C. Zenclussen. – DOI 10.1111/aji.12097 // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2013. – Vol. 69, № 4. – P. 291–303.
- 245.** Zika Virus-Related Neurotropic Flaviviruses Infect Human Placental Explants and Cause Fetal Demise in Mice / D. J. Platt, A. M. Smith, N. Arora [et al.]. – DOI 10.1126/scitranslmed.aao7090 // *Science Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 10, № 426. – P. eaao7090.