

На правах рукописи

ФАРЗАЛИЕВА Айтен Видадиевна

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ
МОНОЦИТОВ И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ЖЕНЩИН С
УГРОЖАЮЩИМ ВЫКИДЫШЕМ

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иваново – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Борзова Надежда Юрьевна**
доктор медицинских наук, профессор **Сотникова Наталья Юрьевна**

Официальные оппоненты:

Тетрашвили Нана Картлосовна – доктор медицинских наук, доцент, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, второе акушерское отделение патологии беременности, заведующий.

Каткова Надежда Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, заведующий.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.010.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, www.niimid.ru
Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования

Невынашивание беременности имеет не только медицинское, но и большое социальное значение. Это связано с наметившейся в последние годы неблагоприятной демографической тенденцией к снижению рождаемости в нашей стране [Савельева Г.М. и др., 2018; Адамян Л.В. и др., 2018; Каткова Н.Ю., 2018; Тетруашвили Н.К. и др., 2021]. Несмотря на достижения в развитии акушерско-гинекологической службы и репродуктивной медицины, частота самопроизвольного прерывания беременности в России остается высокой — от 15 до 23% от всех зарегистрированных беременностей, на первый триместр приходится до 80% гестационных потерь [Подзолкова Н.М. и др., 2018; Тетруашвили Н.К. и др., 2021].

Самопроизвольный выкидыш быстро приводит к негативным эмоциональным реакциям и возникновению психологических проблем, вызывающих межличностные конфликты в семье, соматические симптомы и диссомнию, что в последующем в разной степени влияет на качество жизни пациенток [Подзолкова Н.М. и др., 2018; Иругова Э.З. и др., 2019].

Невынашивание беременности ранних сроков носит полиэтиологичный характер и включает различные факторы. Зачастую одновременно могут оказывать негативное воздействие несколько причин, поэтому считать какой-либо фактор риска невынашивания беременности ведущим не представляется возможным [Волков В.Г. и др., 2020; Zheng D. et al., 2017; Quenby S. et al., 2021].

В настоящее время в патогенезе невынашивания беременности значительное внимание уделяется иммунным нарушениям. В процессе имплантации эмбриона децидуализируется эндометрий, стромальные клетки эндометрия трансформируются в специализированные секреторные клетки, происходит приток множества иммунных клеток [Сотникова Н.Ю., 2021; Петров Ю.А. и др., 2021; Laviron M. et al., 2019]. Согласно литературным данным, ключевую роль в установлении баланса между толерантностью материнского организма к антигенам плода и провоспалительными реакциями играют иммунокомпетентные клетки. Решающее значение для правильной имплантации и пролонгирования беременности имеют клетки врожденного иммунитета, в частности моноциты [True H. et al., 2022]. Моноциты у человека дифференцируются на 3 субпопуляции: классически активированные, промежуточные и альтернативно активированные, которым свойственны разные функции и фенотипические характеристики [Watanabe R. et al., 2022].

Степень разработанности темы

Дифференцировка моноцитов и экспрессия ими сквенджер рецептора CD 163 изучалась при воспалительных [Coillard A. et al., 2019] и аутоиммунных заболеваниях [Babania O. et al., 2021], различных типах рака [Krijgsman D. et al., 2020], ишемическом инсульте [Greco R. et al., 2021],

преэклампсии у беременных женщин [Nunes P. R. et al., 2019], при возникновении реакции отторжения аллотрансплантата почки [Čurnová L. et al., 2020]. С начала гестации циркулирующие моноциты инфильтрируют децидуальную оболочку, при этом состав моноцитов периферической крови может влиять на развитие иммунных реакций в децидуальной оболочке [Faas M. M. et al., 2017]. У женщин с неосложненной беременностью по сравнению с небеременными происходит увеличение уровня промежуточных и снижение классически активированных моноцитов [Melgert B. N. et al., 2012], перед родами было выявлено снижение количества неклассических моноцитов и повышение количества классических [Al-ofi E. et al., 2012]. Ранее было показано, что при привычном невынашивании беременности отмечается изменением дифференцировки макрофагов в децидуальной оболочке плаценты с повышенной выработкой ими провоспалительных цитокинов, что может приводить к развитию гестационных осложнений, в том числе к прерыванию беременности [Мальшикина А. И. и др., 2020; Григушкина Е.В. и др., 2021; F.Y. Tsao et al., 2018]. Данные по дифференцировке моноцитов при угрожающем раннем выкидыше отсутствуют.

Цель исследования - разработать критерии раннего прогнозирования исхода беременности у женщин с угрожающим выкидышем на основании выявления особенностей дифференцировки моноцитов и цитокинового профиля периферической крови.

Задачи научного исследования

1. Дать оценку соматического и репродуктивного здоровья женщин с угрожающим выкидышем, последующего течения беременности и ее исхода, состояния новорожденного.
2. Определить особенности дифференцировки моноцитов у женщин с угрожающим выкидышем и в зависимости от исхода беременности.
3. Выявить особенности цитокинового профиля периферической крови женщин с угрожающим выкидышем и в зависимости от исхода беременности.
4. Разработать критерии раннего прогнозирования исхода беременности у женщин с угрожающим выкидышем.

Научная новизна исследования

Впервые проведена оценка дифференцировки моноцитов у женщин с угрожающим спорадическим выкидышем; выявлен сдвиг в сторону снижения популяции альтернативно активированных моноцитов, содержание которых зависит от исхода беременности, что позволяет расширить представления о патогенезе данного осложнения.

Впервые установлено, что низкий уровень относительного содержания CD14⁺CD16⁺⁺ моноцитов в периферической венозной крови женщин с

угрожающим выкидышем в первом триместре ассоциирован с завершением беременности выкидышем, что позволяет прогнозировать данное осложнение беременности.

Показано, что у женщин с угрожающим выкидышем содержание альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих «скавенджер-рецептор» CD163, зависит от исхода беременности и повышается при завершении беременности выкидышем.

Впервые предложено прогнозировать выкидыш у женщин с угрожающим выкидышем в первом триместре беременности по определению в периферической венозной крови содержания альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих CD163 (CD14+CD16++CD163+).

Установлено, что при угрожающем выкидыше изменяется цитокиновый профиль, проявляющийся низким уровнем IL-1 β в сыворотке крови независимо от исхода гестации на фоне высокого содержания IL-1RA при завершении беременности выкидышем.

Впервые предложено прогнозировать выкидыш у женщин с угрожающим выкидышем по определению в периферической венозной крови содержания IL-1RA в первом триместре беременности.

Теоретическая и практическая значимость

Уточнены наиболее значимые в настоящее время факторы риска развития угрожающего выкидыша и расширены представления о механизмах патогенеза угрожающего выкидыша.

Разработан новый способ прогнозирования самопроизвольного выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем по определению в периферической венозной крови относительного содержания альтернативно активированных моноцитов (Патент РФ № 2771566 от 05.05.2022 г.).

Разработан новый способ прогнозирования репродуктивных потерь в виде неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем по определению в периферической венозной крови содержания IL-1RA (Заявка на выдачу патента на изобретение № 2022114161 от 27.05.2022 г., Решение на выдачу патента от 09.01.2023 г.).

Разработан новый способ прогнозирования репродуктивных потерь в виде неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем по определению в периферической венозной крови содержания альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих CD163 (Заявка на выдачу патента на изобретение № 2022123516 от 02.09.2022 г. Решение о выдаче патента от 12.01.2023 г.).

Методология и методы исследования

Работа выполнена в течение 2017-2022 годов на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., проф. Малышкина А. И.). Иммунологические исследования проводились в лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (зав. лабораторией – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Сотникова Н. Ю.).

Всего обследовано 115 женщин в сроке беременности 5-12 недель. Выделены следующие группы: женщины с угрожающим выкидышем на момент обследования (основная группа, n=80); пациентки без признаков угрожающего выкидыша на момент обследования (контрольная группа, n=35).

Критерии включения в исследование: пациентки с диагнозом угрожающий выкидыш (код по МКБ-Х: O20.0), имеющие прогрессирующую одноплодную маточную беременность в сроке 5-12 недель, подтвержденную по данным ультразвукового исследования, с визуализацией плодного яйца в полости матки, наличием сердцебиения эмбриона и признаками угрожающего выкидыша, информированное согласие пациентки.

Критерии невключения в исследование: самопроизвольный выкидыш «в ходу»; привычное невынашивание беременности; начало терапии гестагенами до поступления в стационар; многоплодная беременность; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий; анэмбриония и другие достоверные признаки нежизнеспособной маточной беременности; аномалии развития матки; наличие острой или обострение хронической инфекции на момент обследования; тяжелая экстрагенитальная патология; выраженные аллергические реакции на момент обследования; женщины с аутоиммунными заболеваниями.

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь, забор которой у женщин с угрожающим выкидышем производился в момент госпитализации до назначения сохраняющей терапии.

Лабораторные методы:

Методом многоцветной проточной цитофлюорометрии на проточном цитометре FACScanto II (Becton Dickinson, USA) с использованием программного обеспечения FACSDiva на графиках бокового и прямого светорассеивания с учетом размеров и плотности клеток, строили моноцитарный гейт, в котором определяли количество клеток, экспрессирующих CD14 и CD16. В моноцитарном гейте проводили второе гейтирование моноцитов по интенсивности экспрессии CD14 и CD16 для определения относительного содержания промежуточных (CD14++CD16+), классических (CD14++CD16-) и альтернативно (CD14+CD16++) активированных моноцитов. Содержание CD163+ клеток оценивалось в гейтах классически активированных, промежуточных и альтернативно активированных моноцитов.

Наличие IgA, IgM, IgG к HSV1/2, CMV, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis и Ureaplasma urealyticum производилось методом

иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест», Россия.

Определение сывороточного содержания IL-1, IL-1RA, IL-10, TNF α проводили методом иммуноферментного анализа в соответствии с методическими разработками фирмы-производителя используемых тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) на микропланшетном ридере MultiscanFC (Thermoscientific, China).

Математическая обработка осуществлялась в пакете прикладных программ «Statistica 13.0.», «MicrosoftOffice 2007», «MedCalc» и «OpenEpi» по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения. В программе «OpenEpi» рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ. ROC-анализ был проведен с использованием программы «MedCalc».

Положения, выносимые на защиту

Развитие угрожающего выкидыша ассоциируется с репрограммированием дифференцировки моноцитов, проявляющимся снижением количества альтернативно активированных моноцитов в зависимости от исхода беременности при отсутствии изменений со стороны классических и промежуточных моноцитов. Уровень альтернативно активированных моноцитов может использоваться для прогнозирования выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем.

Одним из механизмов выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем является изменение характера экспрессии альтернативно активированными моноцитами скавенджер-рецептора CD163, повышение содержания таких клеток может использоваться для прогнозирования данной патологии.

У женщин с угрожающим выкидышем изменяется цитокиновый профиль, что проявляется изменением баланса про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови. Высокий уровень IL-1RA позволяет прогнозировать выкидыш у женщин с угрозой раннего выкидыша в I триместре беременности.

Внедрение результатов в практику

Разработанные способы прогнозирования выкидыша и репродуктивных потерь в виде неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем прошли предрегистрационные испытания в гинекологической клинике федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно проводил отбор пациенток для проведения клинического и иммунологического обследования согласно параметрам

включения и невключения в исследуемые группы, проводил наблюдение за течением беременности и родов, состоянием новорожденного. Автор самостоятельно проводил систематизацию, статистическую обработку, анализ и описание полученных результатов, сформулировал выводы и практические рекомендации.

Апробация работы

Основные результаты диссертации доложены на Международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка – 2019», (Иваново, 2019 г.); V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2019 г.); Научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья и матери ребенка» (Иваново, 2021г.); VII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2021г.); XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя - 2021» (Москва, 2021г.); Научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья и матери ребенка» (Иваново, 2022г.); VI Научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка. Уроки пандемии COVID-19» (Иваново, 2022 г.); VIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико - биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2022г.); Научно-практической конференции с международным участием «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии», посвящённой 30-летию Кемеровской региональной общественной организации «Ассоциация Акушеров-Гинекологов» (Кемерово, 2022г.); XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя - 2022», конкурс молодых ученых, (Москва, 2022 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 6 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 121 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, две главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, библиографию. Список литературы включает 236 источников, в том числе 75 отечественных и 161 зарубежных. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 9 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст обследуемых пациенток и их супругов варьировал от 18 до 45 лет. Средний возраст женщин основной группы был выше, чем в группе контроля (30 (28;34) и 28 (24;30), соответственно, $p=0,000$), в данной группе чаще встречались женщины старшего репродуктивного возраста (18,75% - основная группа против 2,85% - контроль; ОШ 7,12; 95% ДИ 1,18-158,2, $p=0,01$). Средний возраст мужей женщин основной группы был также выше, чем в группе контроля (32 (29;36) и 29 (27;33), соответственно, $p=0,000$). В современном обществе наблюдается тенденция ко все большему увеличению возраста, как матери, так и отца будущих детей. Это можно объяснить стремлением будущих родителей улучшить социально-экономический статус в обществе, откладывая деторождение на более позднее время, что в свою очередь ведет к более отягощенному акушерско-гинекологическому анамнезу и росту риска возникновения угрожающего выкидыша [Brandt J.S. et al., 2019; du Fosse N.A. et al., 2020; Strumpf E. et al., 2021]. Пациентки основной группы, по сравнению с контролем, чаще состояли в незарегистрированном браке (41,25% и 11,4%, соответственно, $p=0,02$) и занимали рабочие должности (53,7% против 20,0%; ОШ 4,58; 95% ДИ 1,84-12,52, $p=0,001$), что согласуется с литературными данными о значимости данных факторов в развитии угрожающего выкидыша [Lee W. et al., 2019; Strumpf E. et al., 2021].

В общесоматическом анамнезе женщин основной группы, по сравнению с контролем, чаще отмечались детские инфекции (82,5% и 54,2%, соответственно, ОШ 3,91; 95% ДИ 1,61 – 9,65, $p=0,003$), хронический тонзиллит (32,5% и 11,42%, $p=0,03$), хронический рецидивирующий назолабиальный герпес (25,0% против 2,8%; ОШ 5,43; 95% ДИ 1,36 – 36,67, $p=0,01$). Общеизвестно, что под воздействием инфекционного фактора может происходить подавление иммунитета и развиваться вторичные иммунодефицитные состояния, что приводит к неадекватному иммунному ответу материнского организма на процессы имплантации и плацентации, а впоследствии и досрочному прерыванию беременности [Доброхотова Ю.Э. и др., 2016].

Хроническая интоксикация в виде табакокурения у беременных основной группы встречалась чаще, чем в группе контроля (35,0% против 11,4%; ОШ 4,12; 95% ДИ 1,39 – 14,94, $p=0,01$), что является установленным фактором риска угрожающего выкидыша [Moradinazar M. et al., 2020; Yuan S. et al., 2021].

Возраст наступления менархе у пациенток в основной группе составил 13 (12;14), в контрольной группе – 13 (12;14) лет. Своевременное начало менструальной функции в возрасте от 11 до 15 лет, что соответствует средним показателям в популяции, отмечали 83,75% женщин в основной

группе и 100% женщин контрольной группы. Позднее становление менструации выявлено только у женщин основной группы (13,75% против 0%, $p=0,04$), что может быть обусловлено наличием у женщин основной группы хронических воспалительных заболеваний [Судакова О.А. и др., 2018; Бондаренко К.Р. и др., 2019]. У беременных основной группы в анамнезе чаще выявлялись первичное бесплодие (20,0% против 2,85%; ОШ 8,39; 95% ДИ 1,41 – 185, $p=0,03$), воспалительные заболевания органов малого таза (71,25% против 40%; ОШ 3,67; 95% ДИ 1,60-8,62, $p=0,003$), бактериальный вагиноз (40% против 14,28%; ОШ 3,95; 95% ДИ 1,44-12,56, $p=0,01$), а также чаще выявлялся хронический пиелонефрит (31,25% и 11,42%, $p=0,04$), что свидетельствует об инфекционной природе возникновения угрожающего выкидыша [Каткова Н.Ю. и др., 2018; Пестрикова Т.Ю. и др., 2018; Синякова А.А. и др., 2019; Доброхотова Ю.Э. и др., 2019; Брагина Т.В. и др., 2021].

Анализ репродуктивной функции показал, что анамнез у пациенток основной группы чаще, по сравнению с контрольной, осложнялся репродуктивными потерями в виде самопроизвольных выкидышей в ранние (28,75% против 8,5%; ОШ 4,25; 95% ДИ 1,28 – 19,06, $p=0,03$) и поздние сроки беременности (13,75% и 0%, ($p=0,04$) и неразвивающейся беременности (28,75% против 5,71%; ОШ 5,80; 95% ДИ 1,45-38,72, $p=0,01$), что согласуется с литературными данными о повышении риска самопроизвольного прерывания после предшествующей потери беременности [Адамян Л.В. и др., 2018; Тетруашвили Н.К. и др., 2021].

У пациенток с угрожающим выкидышем чаще, чем в группе контроля, выявлялись IgM антитела к HSV (39,34% против 8%, ОШ 7,31; 95% ДИ 1,7-49,7, $p=0,02$) и IgM антитела к CMV (19,67% против 0%, $p=0,04$). У пациенток основной группы, чья беременность завершилась своевременными родами, различий с группой контроля по частоте выявления маркеров данных инфекций выявлено не было ($p>0,05$ во всех случаях). У пациенток основной группы, чья беременность завершилась выкидышем, при сравнении с показателями контрольной группы чаще выявлялись IgM антитела к HSV (41,17% и 8%, соответственно $p=0,028$), IgM антитела к CMV (23,52% и 0%, соответственно $p=0,043$) и IgA антитела к *Ureaplasma urealyticum* (23,52% и 0% соответственно $p=0,043$). У женщин с угрожающим выкидышем по сравнению с контролем чаще выявлялись маркеры смешанной бактериально-вирусной инфекции (63,93% против 20,0%, $p=0,000$), сочетание вирусной с мико- и уреоплазменной инфекцией (50,81% против 16,0%, $p=0,007$), вирусной и хламидийной инфекцией (34,42% против 8,0%, $p=0,02$). Известно, что вирус простого герпеса и цитомегаловирус являются этиологически значимыми факторами развития угрожающего выкидыша, которые поражают плаценту и вызывают внутриутробное инфицирование плода, проникая через плацентарный барьер [Куш А.А. и др., 2020]. В I триместре беременности вирус простого герпеса может привести к врожденным аномалиям плода (гидроцефалии, внутричерепному кальцинозу, катаракте, порокам развития) и впоследствии к самопроизвольному прерыванию беременности [Петров

Ю.А. и др., 2020; Vauloup-Feiious C., 2017]. При инфицировании во II и III триместре HSV может вызывать гепатоспленомегалию, анемию, желтуху, пневмонию и менингоинфекцию плода [Fa F. et al., 2019]. Цитомегаловирусная инфекция приводит к развитию патологических изменений в плаценте, включающих хронический или некротизирующий виллузит, склероз виллезных капилляров, тромбоз сосудов хориона, что свидетельствует о развитии воспалительной реакции, которая влияет на исход беременности и приводит к репродуктивным потерям до 22 недель, задержке развития плода и мертворождению [Петров Ю.А. и др., 2019; Сафонова Т.В. и др., 2020; Marsico C. et al., 2017; Ríos-Barnés M. et al., 2021].

Согласно данным современных авторов, бактериальным инфекциям, в частности возбудителям генитального микоплазмоза и уреоплазмоза, отводится особая роль в патогенезе самопроизвольного выкидыша и внутриутробного инфицирования плода [Савельева Г.М. и др., 2017]. Наличие уреоплазмы прямо коррелирует с инфильтрацией плаценты полиморфоядерными лейкоцитами и повышением концентрации провоспалительных цитокинов. Уреоплазма вызывает даун-регуляцию генов, вовлеченных в иммунный ответ, отвечающих за рекрутирование клеток, активацию Т-хелперов 17 типа и воспалительного ответа, а также активацию системы комплемента, что может вести к досрочному прерыванию беременности. Прямое действие уреоплазмы на ткани плаценты также угнетает иммунный ответ на патогены, меняет иммунное равновесие во время беременности и включает процессы апоптоза, что может вести к самопроизвольному выкидышу [Teixeira Oliveira C.N. et al., 2021]. При невынашивании беременности чаще выявляется смешанная вирусно-бактериальная инфекция [Аллахьяров Д.З. и др., 2021]. Таким образом, полученные нами данные совпадают с общеизвестными литературными данными.

Анализируя полученные данные, можно заключить, что основными факторами риска угрожающего выкидыша являются: первичное бесплодие в анамнезе (ОШ 8,39), маркеры активной герпетической инфекции на момент обследования (ОШ 7,31), поздний репродуктивный возраст (ОШ 7,12), неразвивающаяся беременность в анамнезе (ОШ 5,80), хронический рецидивирующий назолабиальный герпес (ОШ 5,43), рабочая должность (ОШ 4,58), самопроизвольный выкидыш ранних сроков в анамнезе (ОШ 4,25), табакокурение (ОШ 4,12), бактериальный вагиноз (ОШ 3,95), перенесенные детские инфекции (ОШ 3,91), воспалительные заболевания органов малого таза (ОШ 3,67).

У женщин с угрожающим выкидышем по сравнению с контролем течение беременности чаще осложнялось угрозой позднего выкидыша (38,15% против 8,57%; ОШ 6,48 95% ДИ 1,97-28,84, $p=0,002$) и преждевременных родов (28,94% против 5,71%; ОШ 6,63 95% ДИ 1,68-44,23, $p=0,01$), плацентарной недостаточностью (35,52% против 14,25%; ОШ 3,27 95% ДИ 1,18-10,49, $p=0,03$) и анемией (32,89% против 11,42%; ОШ 3,90 95% ДИ 1,31-14,21, $p=0,03$), что свидетельствует о неблагоприятном воздействии

перенесенного угрожающего выкидыша на последующее течение беременности.

Беременность у женщин с угрожающим выкидышем завершилась репродуктивными потерями до 22 недель в 26,25% случаев: у 15,0% - самопроизвольным выкидышем до 12 недель, у 6,25% - выкидышем позднего срока (в 14 - 19 недель), у 5,0% - неразвивающейся беременностью. Преждевременные роды произошли в 6,25% случаев (в 31- 36 недель), своевременные роды - в 67,5% случаев. У женщин с угрожающим выкидышем чаще, чем в контроле, роды проходили путем операции кесарево сечение (55,93% и 31,42%, соответственно, $p=0,03$). Показаниями к плановому родоразрешению путем операции кесарево сечение чаще являлись сочетание нескольких показаний (14,28% - контрольная группа и 40,67% - основная группа, $p=0,04$).

Средняя масса и длина новорожденных в основной группе составили 3170 (2790;3470) г и 51 (50;53) см, соответственно, что не отличалось от значений группы контроля (3250 (3050;3600) г и 52 (50;53) см соответственно) ($p>0,05$). У новорожденных, матери которых перенесли угрожающий ранний выкидыш, чаще выявлялись перинатальные поражения центральной нервной системы (20,33% и 2,85%, $p=0,038$) и задержка внутриутробного развития (23,72% и 5,71%, $p=0,04$), что требовало долечивания в отделении выхаживания недоношенных детей II этапа стационара клиники (22,03% и 2,85%, $p=0,026$) и других лечебных учреждениях. Дети контрольной группы были выписаны домой без долечивания в 97,15% случаев, тогда как в основной группе - 77,97% ($p=0,02$).

Согласно литературным данным, проблема иммунных механизмов, участвующих в поддержании физиологического течения беременности, является одной из важнейших проблем невынашивания беременности [Рамазанова Э. и др., 2017; Петров Ю.А. и др., 2021; Laviron M. et al., 2019]. Иммунологическим факторам, в частности системе врожденного иммунитета, отводится важная роль в патогенезе невынашивания беременности [Доброхотова Ю.Э. и др., 2016; Сотникова Н.Ю. и др., 2021].

Известно, что первый триместр беременности характеризуется наличием воспалительной реакции, что связано с процессами имплантации и плацентации, необходимыми для обеспечения децидуализации тканей эндометрия, трансформации эпителия матки, удаления продуктов обмена и формирования кровеносных сосудов, необходимых для адекватного функционирования фетоплацентарного кровообращения [Сидельникова В.М., 2009; Подзолкова Н.М. и др., 2013; Левкович М.А. и др., 2016]. При этом преобладают классически активированные моноциты, продуцирующие провоспалительные цитокины, однако чрезмерная воспалительная реакция может привести к прерыванию беременности [Рамазанова Э. и др., 2017; Петров Ю.А. и др., 2021; Rendell V. et al., 2020]. Однако дифференцировка моноцитов при спорадическом угрожающем выкидыше не изучалась.

В нашей работе была проведена оценка дифференцировки моноцитов у женщин с угрожающим выкидышем (Таблица 1). Установлено, что уровень классически активированных и промежуточных моноцитов у пациенток с угрожающим выкидышем существенно не отличался от параметров женщин группы контроля и не зависел от исхода беременности. В то же время, содержание альтернативно активированных моноцитов у пациенток с угрожающим выкидышем было ниже, чем у женщин группы контроля. Их уровень зависел от исхода беременности: у пациенток с самопроизвольным выкидышем содержание альтернативно активированных моноцитов было значительно ниже, чем у женщин группы контроля. При беременности, завершившейся самопроизвольным выкидышем, уровень альтернативно активированных моноцитов в крови пациенток был ниже, чем у женщин, беременность которых завершилась своевременными родами.

Таблица 1.

Особенности содержания классически активированных, промежуточных и альтернативно активированных моноцитов в крови женщин с угрожающим выкидышем и в зависимости от исхода беременности

Показатель / %	Контрольная группа (n=11)	Основная группа		
		Основная группа (n=59)	Своевременные роды (n=42)	Выкидыш (n=17)
CD14++CD16-	85,7 (79,9;88,6)	87,3 (81,8;90,9)	87,3 (81,4;90,9)	87,6 (82,85;92,05)
CD14++CD16+	6,8 (6;8,8)	4,9 (3,1;9,8)	4,9 (3,2;9,8)	5,05 (3,05;8,4)
CD14+CD16++	9,6 (6,9;10,7)	6,6 (5,3;9,3) $p_1=0,044$	8,6 (6,6;9,8)	4,5 (3,65;5,9) $p_1=0,00032$ $p_2=0,000001$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с контрольной группой.

p_2 – уровень статистической значимости различий показателей основной группы в зависимости от исхода беременности.

Считается, что развитие выкидыша связано с возникновением воспалительного процесса [Булатова Ю.С. и др., 2020]. В этом случае должны были бы реагировать классически активированные моноциты, которые первыми отвечают на воспалительную реакцию при любом процессе [Carstensen M. et al., 2020]. В то же время, по нашим данным у пациенток с угрожающим выкидышем, беременность которых завершилась выкидышем, содержание классически активированных моноцитов существенно не менялось, что может свидетельствовать о том, что данные популяции моноцитов, не играют ведущей роли в патогенезе угрожающего выкидыша. По нашим данным, у пациенток с угрожающим выкидышем снижалось содержание альтернативно активированных CD14+CD16++ моноцитов, что согласуется с данными некоторых авторов о большем значении альтернативно активированных моноцитов в поддержании иммунного

гомеостаза в ранние сроки беременности [Mor G. et al., 2003; Yao Y. et al., 2019]. Выявленное нами еще большее снижение уровня альтернативно активированных моноцитов при завершении беременности выкидышем может объясняться тем, что альтернативно активированные моноциты могут продуцировать как про-, так и противовоспалительные цитокины, вызывая развитие воспаления при ряде патологий [Wang L.X. et al., 2019]. Учитывая это, нельзя исключить участие альтернативно активированных моноцитов в развитии воспаления при раннем выкидыше. Кроме того, провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β и TNF α , продуцируемые альтернативно активированными моноцитами, способны индуцировать дифференцировку классически активированных макрофагов, обладающих выраженной провоспалительной активностью [Watanabe R. et al., 2022]. Оба этих механизма могут одновременно участвовать в патогенезе спонтанного выкидыша.

На основании ROC-анализа нами были выявлены пороговые значения содержания альтернативно активированных моноцитов (6,5% и менее) у женщин с угрожающим выкидышем, позволяющие прогнозировать самопроизвольный выкидыш с высокой точностью (90,7%), чувствительностью (100%) и специфичностью (85,19%) (Патент РФ № 2771566 от 05.05.2022 г.).

Известно, что все популяции активированных моноцитов экспрессируют на своей поверхности CD163 гемоглобиновый рецептор – мусорщик, играющий важную роль в иммунном гомеостазе и напрямую вносящий вклад в защиту против патогенов благодаря фагоцитозу [Skytthe M.K. et al., 2020]. Экспрессия CD163 приводит к появлению противовоспалительных свойств и у классически активированных моноцитов. Растворимая форма CD163 имеет биологическую ценность как маркер воспаления, сепсиса и иммунных нарушений. Он считается прогностическим маркером, который может использоваться для мониторинга этих состояний [Kowalska W. et al., 2020].

В нашем исследовании установлено, что у женщин основной группы содержание классически активированных и промежуточных моноцитов, экспрессирующих скавенджер рецептор CD163, не отличалось от показателей контроля, а также не зависело от исхода беременности. В то время как содержание альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих CD163, при завершении беременности выкидышем, было выше, чем в контроле, а также, чем при завершении беременности своевременными родами (Таблица 2).

На основании ROC-анализа нами были выявлены пороговые значения содержания альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих CD163 (15,6% и более), у женщин с угрожающим выкидышем, позволяющие прогнозировать репродуктивные потери в виде неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша с высокой точностью (93,75%), чувствительностью (95,2%) и специфичностью (90,9%) (Заявка на

выдачу патента на изобретение № 2022123516 от 02.09.2022 г. Решение о выдаче патента от 12.01.2023 г.).

Таблица 2.

Особенности содержания клеток, экспрессирующих скавенджер рецептора CD163, в популяциях моноцитов у женщин с угрожающим выкидышем в зависимости от исхода беременности

Показатель / (%)	Контрольная группа (n= 11)	Основная группа		
		Основная группа (n=63)	Своевременные роды (n=42)	Выкидыш (n=21)
CD14++CD16-CD163+	72,9 (61,1;84,6)	76,7 (71,2;89,1)	76,9 (71,2;92)	74,8 (69,1;83,3)
CD14++CD16+CD163+	27,1 (17,4;40,45)	24,2 (11,5;56,1)	24,4 (14,2;59,4)	18,3 (9,35;44,15)
CD14+CD16++CD163+	11,0 (3,45;18,4)	15,4 (8,9;27,6)	10,5 (7,4;15,6)	29,0 (19,8;74,7) $p_1=0,011$ $p_2=0,0007$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с контрольной группой.

p_2 – уровень статистической значимости различий показателей основной группы в зависимости от исхода беременности.

Активированные моноциты являются источником большого количества цитокинов, которые по структурным особенностям и биологическому действию делятся на несколько больших групп, включающих провоспалительные цитокины, обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа и противовоспалительные цитокины, ограничивающие развитие воспаления [Yao Y. et al., 2019; Kwiatek M. et al., 2021]. Считается, что для поддержания толерантности материнской иммунной системы к семиаллогенному плоду, необходим баланс про- и противовоспалительных цитокинов [Левкович М. А. и др., 2017; Chatterjee P. et al., 2014]. К основным представителям группы провоспалительных цитокинов относят TNF α и IL-1 β . Основная роль данной группы цитокинов - организация воспалительного каскада за счет усиления экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках [Yockey L. J. et al., 2018]. Согласно литературным данным, определенный уровень TNF α необходим для нормального развития беременности, однако избыточная продукция TNF α приводит к нарушению микроциркуляции и тканевой гипоксии, что может негативно сказываться на развитии плода за счет прогрессивного снижения маточно-плацентарного кровотока, и нарушения метаболической, трофической, гормональной функции плаценты [Wen Y. et al., 2022].

Нами были оценены сывороточные уровни основных про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с угрожающим выкидышем в зависимости от исхода беременности (Таблица 3). По нашим данным, уровень TNF α не менялся при угрожающем раннем выкидыше, но был ниже при завершении беременности репродуктивными потерями по сравнению с

показателями женщин, беременность которых закончилась своевременными родами, и с параметрами группы контроля. По-видимому, снижение уровня TNF α может нарушать физиологические процессы контроля развития плода и вызывать иммунный дисбаланс, ассоциирующийся с репродуктивными потерями.

Результаты наших исследований свидетельствуют, что при раннем угрожающем выкидыше наиболее выраженные изменения наблюдались в системе IL-1 β - IL-1RA. У женщин с угрожающим выкидышем уровни IL-1 β и IL-1RA были ниже, чем в группе контроля. Так уровень IL-1 β у женщин основной группы был ниже, чем в контроле независимо от исхода беременности, а содержание IL-1RA снижалось при завершении беременности своевременными родами, но было выше при завершении беременности репродуктивными потерями.

Нами не выявлены изменения в содержании IL-10 ни при угрожающем выкидыше, ни в зависимости от исхода беременности.

На основании ROC-анализа были выявлены пороговые значения содержания антагониста рецептора IL-1 (IL-1RA) (208,3 пг/мл или более) у женщин с угрожающим выкидышем, позволяющий прогнозировать репродуктивные потери в виде неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша с высокой точностью (90,50%), чувствительностью (93,7%) и специфичностью (88,0%) (Заявка на выдачу патента на изобретение № 2022114161 от 27.05.2022 г., Решение на выдачу патента от 09.01.2023 г.).

Таблица 3.

Особенности сывороточного содержания про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с угрожающим выкидышем в и зависимости от исхода беременности

Показатель/пг/мл	Контрольная группа (n=11)	Основная группа		
		Основная группа (n=63)	Своевременные роды (n=42)	Выкидыш (n=21)
IL-10	5,88 (5,23;6,40)	5,60 (4,67;6,29)	5,61 (4,67;6,45)	5,59 (4,37;6,29)
TNF α	1,54 (1,31;2,66)	1,34 (0,78;2,32)	1,37 (0,93;2,44)	1,24 (0,48;1,7) p ₁ =0,01 p ₂ =0,029
IL-1 β	2,87 (2,48;4,13)	2,19 (1,33;3,18) p ₁ =0,005	2,19 (1,31;3,22) p ₁ =0,008	2,27 (1,55;3,04) p ₁ =0,03
IL-1RA	297,7 (244,2;536,9)	209,5 (157,7;412,7) p ₁ =0,009	158,2 (137,7;289,3) p ₁ =0,000	385,5 (255,2;668,1) p ₂ =0,000

Примечание: p₁ – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с контрольной группой.

p₂ – уровень статистической значимости различий показателей основной группы в зависимости от исхода беременности.

IL-1 β вызывает миграцию лейкоцитов, усиление их фагоцитарной и бактерицидной активности, стимулирует развитие системных проявлений воспалительного процесса, что связано с действием IL-1 β на ЦНС [Dinarello S.A., 2018]. IL-1 β также регулирует активность прогестерона во время беременности, но влияние IL-1 β на прогестерон не совсем ясно и может меняться с изменением срока беременности. IL-1 β индуцирует экспрессию обеих изоформ прогестероновых рецепторов - PR-A и PR-B - цервикальными фибробластами [Pierce S. et al., 2018]. В децидуальной и плацентарной ткани IL-1 β играет роль паракринного регулятора плацентарных функций. Присутствие IL-1 β необходимо для роста и развития плаценты, однако усиление продукции IL-1 β клетками трофобласта приводит к гибели эмбриона или прерыванию беременности [Equils O. et al., 2020].

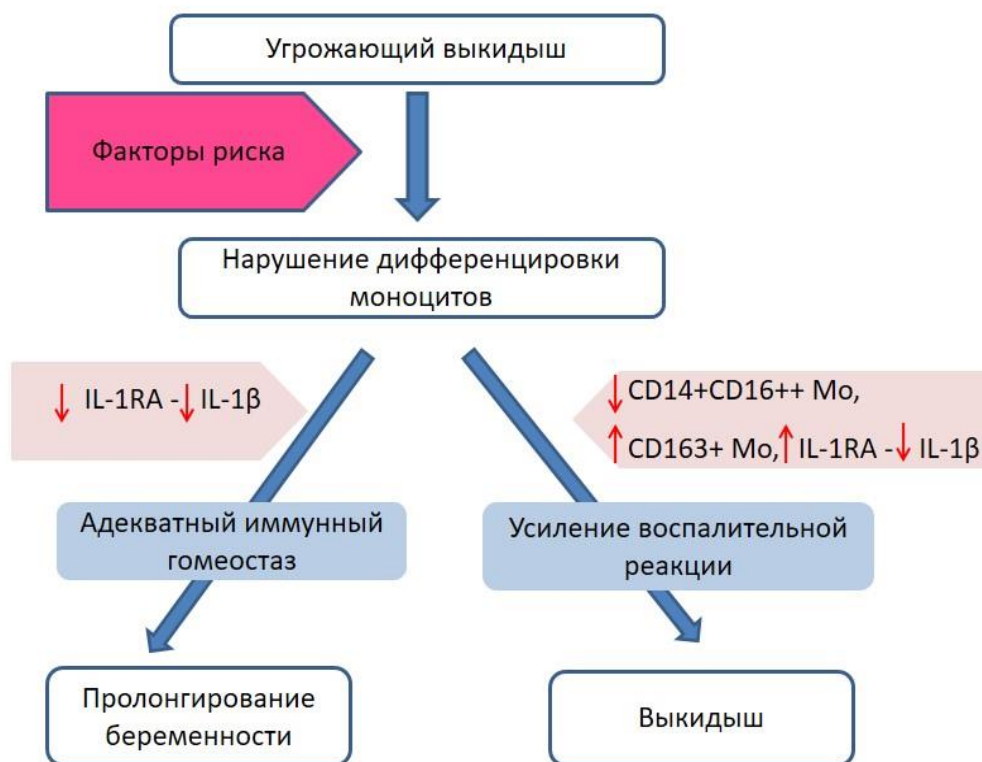
Увеличение синтеза IL-1 β и повышение его уровня приводит к увеличению синтеза IL-1RA. IL-1RA является эндогенным ингибитором IL-1 β , отменяющим все его биологические эффекты. IL-1RA связывается с рецептором IL-1 β , блокируя его действие за счет конкурентного ингибирования [Wu W. et al., 2021]. Система цитокинов IL-1 β - IL-1RA, играет ключевую роль в имплантации и развитии плаценты, а также в инициации родов, поскольку может опосредовать воспалительное состояние, вызывающее спонтанную родовую деятельность [Supino D. et al., 2022]. Система IL-1 β - IL-1RA участвует и в развитии осложнений беременности, таких как преждевременные роды, привычное невынашивание беременности, угроза невынашивания [Equils O. et al., 2020]. В клетках миометрия и мембранах плода человека IL-1 β апрегулирует экспрессию циклооксигеназы Cox2 и продукцию простагландина.

Противовоспалительные цитокины, в том числе IL-10, выполняют множество функций во время физиологической беременности, участвуя в формировании плаценты, модуляции инвазии и дифференцировке трофобласта, регуляции процессов ангиогенеза и ингибировании провоспалительных цитокинов. Снижение уровня IL-10 способствует персистирующему воспалению и в зависимости от уровня, срока беременности, системных и локальных эффектов, может привести к спектру гестационных осложнений. Повышенное содержание IL-10 во время беременности является благоприятным прогностическим признаком, обеспечивающим иммуносупрессию иммунного ответа на антигены семиаллогенного плода [Coillard A. et al., 2019; Keenan-Devlin L.S. et al., 2022]. В то же время, некоторые авторы не подтверждают важную роль IL-10 в пролонгировании беременности [Левкович М.А. и др., 2015]. В литературе показано снижение уровней IL-10, IL-10-продуцирующих клеток и соотношения Th1 цитокинов/IL-10 у женщин с самопроизвольным выкидышем [Малышкина А.И. и др., 2020; Yuan J. et al., 2015], но эти исследования были проведены у женщин с привычным невынашиванием беременности. Однако иммунные механизмы формирования привычного невынашивания и самопроизвольного выкидыша различны [Сотникова Н.Ю.

и др., 2021]. Мы не нашли в литературе данных об изменении сывороточного уровня IL-10 при угрозе невынашивания беременности ранних сроков. Выявленное нами отсутствие изменений в сывороточном содержании IL-10 может объясняться тем, что основные изменения происходят не на системном, а на локальном уровне, в плаценте.

Суммируя полученные данные, мы можем предположить следующую схему развития репродуктивных потерь.

Схема 1. Схема возможных патогенетических механизмов угрожающего выкидыша



При угрожающем выкидыше, возникающем под воздействием факторов риска, происходит нарушение дифференцировки моноцитов и выработки ими про- и противовоспалительных цитокинов. При этом включаются регуляторные механизмы. В случае адекватной регуляции восстанавливается иммунный гомеостаз и происходит пролонгирование беременности. При недостаточности регуляторных механизмов происходит чрезмерная воспалительная реакция, что приводит к выкидышу.

ВЫВОДЫ

1. Основными факторами риска угрожающего выкидыша являются: первичное бесплодие в анамнезе (ОШ 8,39), маркеры активной герпетической инфекции на момент обследования (ОШ 7,31), поздний репродуктивный возраст (ОШ 7,12), неразвивающаяся беременность в анамнезе (ОШ 5,80), хронический рецидивирующий назолабиальный герпес (ОШ 5,43), рабочая должность (ОШ 4,58), самопроизвольный выкидыш ранних сроков в анамнезе (ОШ 4,25), табакокурение (ОШ 4,12),

бактериальный вагиноз (ОШ 3,95), перенесенные детские инфекции (ОШ 3,91), воспалительные заболевания органов малого таза (ОШ 3,67).

2. У женщин с угрожающим выкидышем в ранние сроки последующее течение беременности чаще осложняется угрозой преждевременных родов (ОШ 6,63) и угрожающим поздним выкидышем (ОШ 6,48), анемией (ОШ 3,90), плацентарной недостаточностью (ОШ 3,27). У детей, матери которых перенесли угрожающий выкидыш, чаще выявляются перинатальные поражения центральной нервной системы и задержка внутриутробного развития.

3. У женщин с угрожающим выкидышем содержание классически активированных (CD14++CD16-) и промежуточных моноцитов (CD14++CD16+) не отличается от показателей контроля и не зависит от исхода беременности. Содержание альтернативно активированных моноцитов (CD14+CD16++) снижено при угрожающем выкидыше и при завершении беременности выкидышем.

4. Содержание классически активированных (CD14++CD16-CD163+) и промежуточных (CD14++CD16+CD163+) моноцитов, экспрессирующих скавенджер рецептор CD163, у женщин с угрожающим выкидышем не отличается от показателей контроля и не зависит от исхода беременности; содержание альтернативно активированных моноцитов, экспрессирующих скавенджер рецептор CD163 (CD14+CD16++CD163+), повышено при завершении беременности выкидышем.

5. Установлено, что при угрожающем выкидыше сывороточное содержание TNF α не отличается от показателей контрольной группы и снижено при завершении беременности выкидышем. По сравнению с контролем сывороточное содержание IL-1 β снижено у женщин с угрожающим выкидышем независимо от исхода беременности, а уровень IL-1RA у женщин с угрожающим выкидышем, беременность которых завершилась выкидышем, повышен по сравнению с беременностью, завершившейся своевременными родами.

6. Прогностическими критериями выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем являются низкое сывороточное содержание CD14+CD16++ моноцитов (6,5% и ниже), высокое содержание CD14+CD16++CD163+ моноцитов (15,6% и выше) и сывороточного уровня IL-1RA (208,3 пг/мл и выше).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При постановке женщин на учет по беременности в женскую консультацию необходимо учитывать следующие факторы риска угрожающего выкидыша: первичное бесплодие, старший репродуктивный возраст, рабочая должность, табакокурение, перенесенные детские инфекции, рецидивирующий назолабиальный герпес, воспалительные заболевания органов малого таза, репродуктивные потери в виде неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша ранних сроков в анамнезе, бактериальный вагиноз, маркеры активной герпетической

инфекции на момент обследования.

2. У женщин, перенесших угрожающий выкидыш в первом триместре беременности, чаще возникают гестационные осложнения (самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, угрожающий поздний выкидыш, угрожающие преждевременные роды, плацентарная недостаточность, анемия), что требует персонифицированного подхода, углубленного клинико-лабораторного обследования и подбора терапии.

3. Для прогнозирования выкидыша у женщин с угрожающим выкидышем в первом триместре беременности до начала сохраняющей терапии рекомендуется определять в периферической венозной крови содержание:

- альтернативно активированных CD14+CD16++ моноцитов и при его значении 6,5% или менее прогнозировать выкидыш;
- CD14+CD16++CD163+ моноцитов и при их уровне 15,6% или более прогнозировать выкидыш;
- сывороточное содержание IL-1RA и при уровне 208,3 пг/мл или более прогнозировать выкидыш.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

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

1. Частота выявления маркеров инфекции у женщин с угрозой самопроизвольного выкидыша ранних сроков / Н. Ю. Сотникова, Н. Ю. Борзова, **А. В. Фарзалиева**, Н. В. Крошкина // Женское здоровье и репродукция. – 2022. – № 2(53). – С. 28–41.
2. Сывороточное содержание про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с угрожающим ранним выкидышем в зависимости от исхода беременности / **А. В. Фарзалиева**, Н. Ю. Сотникова, Н. Ю. Борзова, Н. В. Крошкина // Женское здоровье и репродукция. – 2022. – № 2(53). – С. 42–55.
3. **Фарзалиева, А. В.** CD163 положительные альтернативно активированные моноциты как маркер раннего выкидыша / А. В. Фарзалиева, Н. Ю. Сотникова, Н. Ю. Борзова // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 8. – С. 71–75.
4. Значение дифференцировки моноцитов в патогенезе самопроизвольного выкидыша у женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков / Н. Ю. Сотникова, Н. Ю. Борзова, **А. В. Фарзалиева**, Н. В. Крошкина // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28, № 4. – С. 25–30. DOI: 10.17116/repro20222804125.
5. Характеристика дифференцировки моноцитов и экспрессии CD163 у женщин с угрожающим ранним выкидышем / Н. Ю. Сотникова, **А. В. Фарзалиева**, Н. Ю. Борзова и др. // Иммунология. – 2022. – Т. 43, № 6. – С. 714-721.
6. Пат. 2771566 Российская Федерация, МПК G01N 33/577, G01N 33/49. Способ прогнозирования самопроизвольного выкидыша у женщин с

угрожающим ранним выкидышем / Н. Ю. Борзова, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Н. В. Крошкина, **А. В. Фарзалиева**; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). - № 202118280; заявл. 28.09.2021; опубл. 05.05.2022. Бюл. № 13. Электрон. опт. диск (CD-ROM).

*Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций
и тезисы докладов*

1. Особенности экспрессии скавенджер рецептора CD163 на различных субпопуляциях моноцитов при угрозе невынашивания беременности ранних сроков / **А. В. Фарзалиева**, Н. Ю. Сотникова, Н. Ю. Борзова, Н. В. Крошкина // Материалы XVI Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 18-21 января 2022 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2022. – С. 233–234.
2. Особенности дифференцировки моноцитов в периферической крови женщин с угрозой невынашивания беременности в первом триместре / **А. В. Фарзалиева**, Н. Ю. Сотникова, Н. Ю. Борзова, Н. В. Крошкина // Материалы XVI Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 18-21 января 2022 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2022. – С. 234–236.
3. **Фарзалиева, А. В.** Факторы риска угрозы прерывания беременности в I триместре. / А. В. Фарзалиева, Н. Ю. Сотникова, Н. Ю. Борзова // Амбулаторно – поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы : сборник тезисов XXVIII Всероссийского конгресса с международным участием (Москва, 6-8 апреля 2022 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2022. – С. 131–132.
4. **Фарзалиева А.В.** Характеристика инфекционного фона женщин с угрожающим ранним выкидышем / А. В. Фарзалиева, Н. Ю. Сотникова, Н.Ю. Борзова // Амбулаторно – поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы : сборник тезисов XXVIII Всероссийского конгресса с международным участием (Москва, 6-8 апреля 2022 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2022. – С. 132–134.
5. Цитокиновый профиль женщин с угрожающим ранним выкидышем в зависимости от исхода беременности / **А. В. Фарзалиева**, Н. Ю. Сотникова, Н. Ю. Борзова, Н. В. Крошкина // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний : материалы XXXV Международного конгресса с курсом эндоскопии (Москва, 7-10 июня 2022 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2022. – С. 28–29.
6. **Фарзалиева, А. В.** Особенности соматического и репродуктивного здоровья женщин с угрозой прерывания беременности ранних сроков / А. В. Фарзалиева, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова // Мать и Дитя : сборник

тезисов XV Регионального научно-образовательного форума и Пленума правления РОАГ (Санкт-Петербург, 28-30 июня 2022 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Санкт-Петербург, 2022. – С. 66–68.

7. **Фарзалиева, А. В.** Значение экспрессии CD163 на классически, промежуточно и альтернативно активированных моноцитах у женщин с угрожающим ранним выкидышем / А. В. Фарзалиева, Н. Ю. Сотникова, Н. Ю. Борзова // Мать и Дитя : материалы XXIII Всероссийского научно-образовательного форума (Красногорск, 28-30 сентября 2022 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Красногорск, 2022. – С. 103–104.

8. **Фарзалиева, А. В.** Роль системы IL-1B-IL-1RA в патогенезе репродуктивных потерь у женщин с угрожающим ранним выкидышем / А. В. Фарзалиева, Н. Ю. Сотникова, Н. Ю. Борзова // Мать и Дитя : материалы XXIII Всероссийского научно-образовательного форума (Красногорск, 28-30 сентября 2022 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Красногорск, 2022. – С. 104–105.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CD - кластер дифференцировки

CMV - цитомегаловирус

Сох - циклооксигеназа

HSV - вирус простого герпеса

IgG - низкоаффинный рецептор

IL - интерлейкин

JAK-STAT - сигнальный путь

PR-A, PR-B - прогестероновые рецепторы

TGFβ - трансформирующий фактор роста бета

TNFα – фактор некроза опухоли

ДИ - доверительный интервал

ИППП - инфекции передающиеся половым путем

ИФА – иммуноферментный анализ

МКБ-10 - Международная классификация болезней десятого пересмотра

ОШ – отношение шансов

ЦНС - центральная нервная система