

35. Амбарцумян, С.В. Системный амилоидоз при периодической болезни / С.В. Амбарцумян. – Текст: непосредственный // Медицинские новости. – 2012. – № 8. – С. 71–73.

Ambarcumyan, S.V. Sistemny'j amiloidoz pri periodicheskoj bolezni / S.V. Ambarcumyan. – Tekst: neposredstvenny'j // Medicinskie novosti. – 2012. – № 8. – S. 71–73.

Иванова Ольга Валентиновна (контактное лицо) – д. м. н., профессор, профессор кафедры детских болезней ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. + 7-903-802-00-28; e-mail: iov_60@mail.ru.

УДК 618.396-036-092

Л.В. Гуреева^{1,2}, О.М. Чистякова^{1,2}, О.В. Радьков¹

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

¹ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России
²ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной»

В статье приведен анализ современных данных, касающихся патогенеза преждевременных родов. Преждевременные роды – ключевая проблема акушерства во всем мире. В обзор включены отечественные и зарубежные публикации, найденные в PubMed по данной теме за последние 10 лет, проанализированы основные звенья патогенеза преждевременных родов. Показано, что знание патогенеза поможет в дальнейшем выявить специфические прогностические маркеры преждевременных родов и провести адекватную терапию в зависимости от причины.

Ключевые слова: *преждевременные роды, причины, патогенез.*

CURRENT DATA ON CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF PREMATURE BIRTH

L.V. Gureeva^{1,2}, O.V. Chistyakova^{1,2}, O.V. Radkov¹

¹Tver State Medical University
²Regional clinical perinatal center named after E.M. Bakunina

The article presents an analysis of current data on the pathogenesis of preterm birth. Preterm birth is a key obstetric problem worldwide. The review includes domestic and foreign publications found in PubMed on this topic over the past 10 years, and analyzes the main links in the pathogenesis of preterm birth. It is shown that knowledge of pathogenesis will help in the future to identify specific prognostic markers of preterm birth and conduct adequate therapy depending on the cause.

Key words: *preterm birth, causes, pathogenesis.*

Преждевременные роды (ПР) происходят в срок с 22-й по 37-ю полную неделю гестации (259 дней от начала последней менструации). В настоящее время являются важной демографической и медико-социальной проблемой, поскольку это основная причина неонатальной смертности и заболеваемости новорожденных во всем мире [1]. Частота ПР за последние десятилетия не снижается и колеблется от 5% до 18% [2]. В России этот показатель составляет в среднем 7%. Перинатальная смертность напрямую зависит от срока гестации и массы тела новорожденного. Самый высокий показатель перинатальной смертности у детей с экстремально низкой массой тела от 500 до 800 г. На долю недоношенных детей приходится 60–70% случаев ранней неонатальной смерти, а заболеваемость среди недоношенных детей в 3–4 раза выше, чем у доношенных. В течение

двух лет после выписки из отделения патологии новорожденных 2–5% детей умирают от причин, связанных с недоношенностью. Мертворождение при ПР наблюдается в 8–13 раз чаще, чем при срочных родах [3]. Поэтому необходимо дальнейшее изучение и совершенствования новых диагностических и лечебных мероприятий.

В настоящее время ПР входят в группу больших акушерских синдромов, учитывая общий патогенетический механизм и удельный вес в структуре перинатальной смертности и заболеваемости [4] с участием плодовых, материнских, отцовских и эпигенетических факторов [5–6]. Считается, что только взаимодействие множественных факторов способно вызвать начало родовой деятельности [7].

Для удобства клиницистов С. Lockwood et al. в 2005 г. выделили четыре основные группы причин

ПР: инфекционно-воспалительные (около 40%), активация материнско-плодовой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (около 30%), кровотечение (около 20%) и перерастяжение матки (около 10%). Причиной данных состояний чаще являются коагулопатии с последующим микротромбозом, иммунологические и генетические особенности взаимодействия материнского и плодового организмов, повышение количества и активации окситоциновых рецепторов в миометрии, гормональные нарушения и инфекции полового тракта с повышенным выбросом цитокинов.

Самая частая причина ПР связана с инфекционными факторами [8–9]. Чаще развитие родовой деятельности возникает в результате разрыва плодных оболочек, составляя около 34–56% всех ПР. Преждевременный разрыв плодных оболочек повышает в 12 раз риск развития неонатального сепсиса, младенческой смертности и гнойно-септических осложнений матери [10].

По современным взглядам, важной причиной развития ПР инфекционного генеза является неспособность иммунной системы беременной быстро распознать и уничтожить инфекционный агент. В зоне проникновения инфекционного агента возникают реакции, связанные с дисфункцией врожденного и приобретенного иммунного ответа беременной, запускается каскад реакций, приводящих к сокращению миометрия. Существует множество работ по изучению роли цитокинов в реализации воспалительного ответа. Были обнаружены изменения уровня различных цитокинов в цервикальной слизи, околоплодных водах и крови при ПР. Доказано, что увеличение уровня цитокинов в амниотической жидкости, таких как фактор некроза опухоли (ФНО α), ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, повышает риск развития ПР инфекционного генеза [11]. Установлено, что ИЛ-1 β и ФНО α увеличивают продукцию ферментов – матриксных металлопротеиназ и катепсина S, которые разрушают волокна коллагена и эластина в межклеточном матриксе. Это в свою очередь приводит к уменьшению прочности волокон, увеличению гликозаминогликанов, что ведет к размягчению и раскрытию шейки матки [12–13]. Учитывая вышесказанное, при прогнозировании ПР учитывается изменение концентрации цитокинов в цервикальной слизи. Повышение уровня провоспалительных цитокинов в цервикальном канале свидетельствует о возможном риске ПР [14].

Большинство недоношенных детей рождается от матерей с выявленной внутриамниотической инфекцией, которая протекала в основном субклинически. Амниотическая жидкость обычно стерильна, поэтому выявление бактерий рассматривается как микробное вторжение в амниотическую полость. Клинические проявления инфицирования зависят от количества поступивших микроорганизмов и срока гестации. Микроорганизмы, выделенные из амнио-

тической жидкости, аналогичны микроорганизмам, обнаруженным в нижних отделах половых путей, и поэтому восходящий путь инфицирования считается наиболее частым путем заражения. Кроме того, обнаружены и бактерии, участвующие в заболевании пародонта, что указывает на гематогенные распространения микроорганизмов с трансплацентарным прохождением барьера. Микроорганизмы способны индуцировать воспалительный ответ с участием рецепторов врожденной иммунной системы (toll-подобные рецепторы – TLR) [15–16]. Они являются белками клеточной поверхности и ответственны за распознавание различного спектра патогенов, связываясь с дополнительными белками, способны димеризовать бактерии. Хотя механизмы взаимодействия инфекционного фактора с иммунными клетками еще изучаются, обнаружено, что при проникновении через цервикальный канал бактерии приводят к активации TLR в клеточных мембранах лейкоцитов, участвующих в ранней активации врожденного иммунитета. При проникновении в организм матери инфекционные агенты активируют TLR и снижают выработку гена противомикробного пептида эпителиальными клетками цервикального канала и клетками плаценты. В качестве инфекционного агента могут выступать грамположительные, грамотрицательные микроорганизмы, вирусы и даже грибы с развитием фагоцитоза, синтеза медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов. Бактерии в свою очередь вырабатывают фосфолипазы, которые действуют на липиды поверхностных мембран уже инфицированных клеток, затем фосфолипаза освобождает из липидов клеточных мембран арахидоновую кислоту, она под воздействием циклооксигеназы сначала преобразуется в простагландин, затем – в тромбоксан и простагландины.

Проведены исследования, показывающие, что внутриматочное введение бактериальных липополисахаридов приводит к повышению в амниотической жидкости уровней провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-8, ФНО α и простагландинов E₂, F_{2 α} соответственно, возникновению маточных сокращений [17]. Toll-подобные рецепторы участвуют в реализации врожденного иммунного ответа, дефекты на уровне самих рецепторов и их компонентов приводят к развитию инфекционных заболеваний. Рядом авторов показано, что экспрессия генов TLR увеличивается в слизистой цервикального канала и плаценты при ПР, что может служить полезным для прогнозирования предиктором ПР.

Преждевременные роды инфекционного генеза характеризуются, как правило, высокой частотой инфицирования плода за счет внутриамниотической инфекции. Внутриутробное инфицирование плода приводит к развитию синдрома фетального воспалительного ответа. Он характеризуется повышением уровня ИЛ-6 в плазме крови плода и сопровождается воспалением пупочного канатика. Проявляется раз-

витием респираторного дистресс-синдрома, бронхолегочной дисплазии, пневмонии, неонатального сепсиса, некротических энтероколитов, внутрижелудочковых кровоизлияний.

Частой причиной изменения структуры генов цитокинов является полиморфизм единичных нуклеотидов (single nucleotide polymorphism – SNP). От этих генетических изменений зависят особенности иммунного ответа и течение инфекционного процесса [18–19]. Важной особенностью генетических полиморфизмов является их взаимосвязь с внешними факторами (питание, территория проживания, образ жизни и др.) [20–21]. Больше всего изучена взаимосвязь между полиморфизмом гена фактора некроза опухоли (SNP ФНО α) и ПР. Один из его полиморфизмов (замена аденина на гуанин в промоторной области гена ФНО α в позиции 308) повышает риск развития преждевременных родов в 2 раза. Но если у данной пациентки диагностирован бактериальный вагиноз, то риск возрастает в 6 раз [12, 17]. Ряд авторов обнаружили взаимосвязь между полиморфизмом некоторых генов цитокинов с повышением уровня провоспалительных цитокинов и развитием ПР. В дальнейшем изучение этой взаимосвязи дало противоречивые результаты, возможно, в связи с тем, что полиморфизмы генов зависят от этнического разнообразия группы, воздействия окружающей среды и даже питания, что могло быть не учтено [22].

Еще одни биологически активные вещества, участвующие в развитии ПР – простагландины. Они способствуют созреванию шейки матки, усилению ее сократительной активности [23]. Простагландины E $_2$ и F $_{2\alpha}$ продуцируются материнскими и плодовыми тканями, их концентрация в амниотической жидкости заметно увеличивается во время родов. Поэтому введение ингибиторов синтеза простагландинов подавляет активность матки в то время, как сам простагландин используется для индукции родов.

Одной из причин ПР считается недостаточная эффективность прогестерона, которая возникает в результате репрессии ядерных прогестероновых рецепторов [6, 24–26]. При физиологически протекающей беременности за счет увеличения выработки прогестерона в миоцитах матки увеличивается образование β 2-адренорецепторов и уменьшается – α -адренорецепторов, в крови возрастает содержание эндогенного сенсibilизатора β 2-адренорецептора. Это способствует формированию бета-адренорецепторного ингибирующего механизма, способности катехоламинов тормозить фазную и тоническую сократительную деятельность матки. Поэтому при угрожающих ПР сократительная деятельность матки рассматривается как преждевременное снижение эффективности бета-адренорецепторного ингибирующего механизма, которое связано с уменьшением эффективности прогестероновых рецепторов. Механизм действия прогестерона включает в себя и противовоспалительный эффект, он подавляет выработку воспалительных медиаторов, снижает экспрессию TLR-рецепторов, уменьшает выра-

ботку ИЛ-6, оказывает отрицательное влияние на выработку простагландинов, участвует в контроле за созреванием шейки матки путем регулирования внеклеточного матричного метаболизма, в связи с чем зарекомендовал себя при профилактике ПР. Возможно, эффективность прогестерона в снижении ПР обусловлена фармакологическим эффектом, а не лечением дефицита прогестерона.

Важная роль в патогенезе ПР отводится оксидативному (окислительному) стрессу, он проявляется освобождением избыточного количества активных форм кислорода, которые накапливаются в плаценте и формируют дисбаланс между выработкой активных форм кислорода и удаляющими их антиоксидантами [27]. Основные свойства оксида азота обусловлены вазодилатацией и дезагрегацией тромбоцитов. При физиологически протекающей беременности определяется повышение концентрации активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов в плазме и клетках крови. Этот процесс компенсируется увеличением активности антиоксидантных ферментов. Действие свободных радикалов сопровождается повреждением и апоптозом клеток [28]. Этот механизм запускает ПР с преждевременным разрывом плодных оболочек [29–30]. Активные формы кислорода и азота вызывают цитотоксическое повреждение протеинов, липидов и даже ДНК. Они способны при беременности запускать простагландиновый каскад, нарушать способность к вазодилатации и развитие вазоконстрикции, повышать артериальное давление и нарушать плацентарный кровоток, весь каскад реакций, приводящих к развитию ПР [31–32].

Около 20% случаев ПР сопровождаются преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. По современным данным, это связано с дефектом децидуального гемостаза. Тромбин, образующийся во время децидуального кровотечения, может стимулировать сократимость миометрия, и деградировать внеклеточный матрикс в хорионамниотических мембранах. У этих пациентов увеличен риск спонтанных ПР. В 30% случаев у таких пациентов диагностируются плацентарные нарушения, связанные с нарушением инвазии цитотрофобласта на ранних сроках беременности за счет нарушения трансформации спиралевидных артерий.

Причинами перерастяжения матки во время беременности являются многоводие, многоплодие, макросомия при сахарном диабете. Эти причины могут стимулировать не только сократительную способность матки, но и запускать выработку воспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α).

На любом сроке беременности стресс рассматривается как фактор риска развития ПР. И неважно, что послужило причиной – тяжелый труд или тревога вплоть до депрессии. Сигналы стресса увеличивают производство кортизола матери и плода, что в свою очередь стимулирует плацентарное производство кортикотропин-релизинг-гормона и его высвобождение в кровоток матери и плода.

Таким образом, для снижения высокой частоты ПР необходимы эффективные меры профилактики, основанные на знании патогенетических механизмов их развития в каждом конкретном случае. Именно эти знания дают возможность провести индивидуальную терапию, выявить новые маркеры, и если не предотвратить ПР, то хотя бы улучшить перинатальные исходы для новорожденного.

Литература/References

1. Annual summary of vital statistics: 2010–2011 / В.Е. Hamilton, D.L. Hoyert, J.A. Martin [et al.]. – Text: visual // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 131. – P. 548–558.
2. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications / Н. Blencowe, S. Cousens, M.Z. Oestergaard [et al.]. – Text: visual // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 2162–2172.
3. Новые подходы к ведению очень ранних преждевременных родов / О.Ф. Серова, И.В. Чернигова, Е.В. Данилова [и др.]. – Текст: непосредственный // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2014. – Т. 58. – № 3. – С. 22–26.
4. Новые подходы к ведению очень ранних преждевременных родов / О.Ф. Серова, И.В. Чернигова, Е.В. Данилова [и др.]. – Текст: непосредственный // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2014. – Т. 58. – № 3. – С. 22–26.
4. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер [и др.]. – Текст: непосредственный // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 2. – С. 4–10.
5. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер [и др.]. – Текст: непосредственный // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 2. – С. 4–10.
5. *Ходжаева, З.С.* Медикаментозная терапия угрожающих преждевременных родов / З.С. Ходжаева, О.И. Федотовская, А.М. Холин. – Текст: непосредственный // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 5. – С. 17–22.
6. *Ходжаева, З.С.* Медикаментозная терапия угрожающих преждевременных родов / З.С. Ходжаева, О.И. Федотовская, А.М. Холин. – Текст: непосредственный // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 5. – С. 17–22.
6. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity a systematic review and metaanalysis of individual patient data / R. Romero, K. Nicolaidis, A. Conde-Agudelo [et al.]. – Text: visual // *Am. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206. – № 2. – P. 124.e1–e19.
7. *Romero, R.* Preterm labor: one syndrome, many causes / R. Romero, S.K. Dey, S.J. Fisher. – Text: visual // *Science*. – 2014. – Vol. 15. – P. 760–765.
8. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm labor rupture of membranes / R. Romero, J. Miranda, P. Chaemsaitong [et al.]. – Text: visual // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28. – № 12. – P. 1394–1409.
9. Are the «good old» antibiotics still appropriate for early-onset neonatal sepsis? A 10-year survey / A. Maayan-Metzger, A. Barzilai, N. Keller, J. Kuint. – Text: visual // *J. Isr. Med. Assoc.* – 2009. – Vol. 11. – № 3. – P.138–142.
10. *Ковальчук, Л.В.* Иммунология. Практикум / Л.В. Ковальчук, Г.А. Игнатьева, Л.В. Ганковская. –

- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 176 с. – Текст: непосредственный.
- Koval'chuk, L.V.* Immunologiya. Praktikum / L.V. Koval'chuk, G.A. Ignat'eva, L.V. Gankovskaya. – М.: GE'OTAR-Media, 2012. – 176 s. – Tekst: neposredstvenny'j.
11. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes / R. Romero, J. Miranda, T. Chaiworapongsa [et al.]. – Text: visual // *J Reprod Immunol.* – 2014. – Vol. 72. – № 5. – P. 458–474.
 12. Maternal-fetal proinflammatory cytokine gene polymorphism and preterm birth / Y. Yilmaz, H. Verdi, A. Taneri [et al.]. – Text: visual // *DNA Cell Biol.* – 2012. – Vol. 31. – № 1. – P. 92–97.
 13. Effect of interleukin-6 polymorphism on risk of preterm birth within population strata: a meta-analysis / W. Wu, E.A. Clark, G.J. Stoddard [et al.]. – Text: visual // *BMC Genet.* – 2013. – Vol. 25. – P. 14–30.
 14. *Сидельникова, В.М.* Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: МИА, 2010. – 536 с. – Текст: непосредственный.
 15. *Sidel'nikova, V.M.* Nemy'nashivanie beremennosti / V.M. Sidel'nikova, G.T. Suhih. – М.: МИА, 2010. – 536 s. – Tekst: neposredstvenny'j.
 16. *Толстопятова, М.А.* Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей / М.А. Толстопятова, Г.А. Буслаева, И.Г. Козлов. – Текст: непосредственный // *Педиатрия*. – 2009. – Т. 87. – С. 115–120.
 17. *Tolstopyatova, M.A.* Rol' receptorov vrozhdennoho immuniteta v razvitii infekcionnoj patologii u novorozhdenny'h detej / M.A. Tolstopyatova, G.A. Buslaeva, I.G. Kozlov. – Tekst: neposredstvenny'j // *Pediatriya*. – 2009. – Т. 87. – С. 115–120.
 18. *Болотских, В.М.* Современные представления об этиологии и патогенезе преждевременного излития околоплодных вод / В.М. Болотских. – Текст: непосредственный // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2011. – Т. 60. – № 2. – С. 3–13.
 19. *Bolotskih, V.M.* Sovremennye predstavleniya ob e'tologii i patogeneze prezhdevremennogo izlitiya okoloplodny'h vod / V.M. Bolotskih. – Tekst: neposredstvenny'j // *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. – 2011. – Т. 60. – № 2. – С. 3–13.
 20. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery / N.M. Jones, C. Holzman, K.H. Friderici [et al.]. – Text: visual // *J Reprod Immunol.* – 2010. – Vol. 87. – № 1–2. – P. 82–89.
 21. Progesterone receptor membrane component 1 as the mediator of the inhibitory effect of progestins on cytokine-induced matrix metalloproteinase 9 activity *in vitro* / T.K. Allen, L. Feng, C.A. Grotegut, A.P. Murtha. – Text: visual // *Reprod Sci.* – 2014. – Vol. 21. – № 2. – P. 260–268.
 22. Spontaneous preterm labor is associated with an increase in the proinflammatory signal transducer TLR4 receptor on maternal blood monocytes / E. Pawelczyk, B.J. Nowicki, M.G. Izban [et al.]. – Text: visual // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2010. – Vol. 21. – P. 10–66.
 23. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов / Ф.Ф. Ризванова, О.И. Пикуча, Р.А. Файзуллина [и др.]. – Текст: непосредственный // *Практическая медицина*. – 2010. – Т. 45. – № 6. – С. 41–43.
 24. *Geneticheskaya diagnostika: polimorfizm genov citokinov* / F.F. Rizvanova, O.I. Pikuza, R.A. Fajzullina [i dr.]. – Tekst: neposredstvenny'j // *Prakticheskaya medicina*. – 2010. – Т. 45. – № 6. – С. 41–43.
 25. Cytokines, growth factors and prostaglandin synthesis in the uterus of pregnant and non-pregnant

bitches: the features of placental sites / H.B. Beceriklisoy, S. Schäfer-Somi, I. Kücükaslan [et al.]. – Text: visual // *Reprod Domest Anim.* – 2009. – Vol. 44. – Suppl. 2. – P. 115–119.

22. Evidence for activation of Toll-like receptor and receptor for advanced glycation products in preterm birth / T. Noguchi, T. Sado, K. Naruse [et al.]. – Text: electronic // *Mediators Inflamm.* – 2010. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2993025>.

23. Poyton, R.O. Mitochondrial generation of free radicals and hypoxic signaling / R.O. Poyton, K.A. Ball, P.R. Castello. – Text: visual // *Trends Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 20. – № 7. – P. 332–340.

24. Молекулярные механизмы дидрогестерона (дюфастона). Исследование селективности взаимодействия дидрогестерона с прогестинowymi рецепторами методами молекулярной механики / Г.Т. Сухих, И.Ю. Торшин, О.А. Громова [и др.]. – Текст: непосредственный // *Проблемы репродукции.* – 2010. – № 1. – С. 14–23.

Molekulyarny`e mehanizmy` didrogesterona (dyufastona). Issledovanie selektivnosti vzaimodejstviya didrogesterona s progestinovy`mi receptorami metodami molekulyarnoj mehaniki / G.T. Suhij, I.Yu. Torshin, O.A. Gromova [i dr.]. – Tekst: neposredstvenny`j // *Problemy` reprodukcii.* – 2010. – № 1. – S. 14–23.

25. Progesterone receptor- α and β - have opposite effects on proinflammatory gene expression in human myometrial cells: implications for progesterone actions in human pregnancy and parturition / H. Tan, L. Yi, N. Rote [et al.]. – Text: visual // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97. – № 5. – P. 719–730.

26. Циркин, В.И. Бета-адренорецепторный ингибирующий механизм и его роль в регуляции сократительной деятельности матки беременных женщин и рожениц (обзор литературы) / В.И. Циркин, К.Ю. Анисимов, С.В. Хлыбова. – Текст: непосредственный // *Уральский медицинский журнал.* – 2014. – № 4. – С. 5–14.

Cirkin, V.I. Beta-adrenoreceptorny`j ingibiruyushhij mehanizm i ego rol` v regulyacii sokratitel`noj deyatel`nosti matki beremenny`h zhenshhin i rozhenicz (obzor literatury`) / V.I. Cirkin, K.Yu. Anisimov, S.V. Hly`bova. – Tekst: neposredstvenny`j // *Ural`skij medicinskij zhurnal.* – 2014. – № 4. – S. 5–14.

27. Murtha, A.P. The role of Mycoplasma and Ureaplasma in adverse pregnancy outcomes / A.P. Murtha, J.M. Edwards. – Text: visual // *J Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2014. – Vol. 41. – № 4. – P. 615–627.

28. Durackov, Z. Some current insights into oxidative stress / Z. Durackov. – Text: visual // *Physiol Res.* – 2010. – Vol. 59. – № 4. – P. 459–469.

29. Павлова, Н.Г. Значение ферментов глутатионзависимого звена антиоксидантной защиты для прогноза невынашивания беременности / Н.Г. Павлова, В.М. Прокопенко, Г.К. Парцалис. – Текст: непосредственный // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2010. – № 2. – С. 65–68.

Pavlova, N.G. Znachenie fermentov glutacionzavisimogo zvena antioksidantnoj zashhity` dlya prognoza nevy nashivaniya beremennosti / N.G. Pavlova, V.M. Prokopenko, G.K. Parczalis. – Tekst: neposredstvenny`j // *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej.* – 2010. – № 2. – S. 65–68.

30. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome / O. Micle, M. Muresan, L. Antal [et al.]. – Text: visual // *J Med Life.* – 2012. – Vol. 5. – № 1. – P. 68–73.

31. Repeated measures of urinary oxidative stress biomarkers during pregnancy and preterm birth / K.K. Ferguson, T.F. McElrath, Y.H. Chen [et al.]. – Text: visual // *J Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 212. – № 2. – P. 208.e 1–8.

32. Antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status / N. Wibowo, Y. Purwosunu, A. Sekizawa [et al.]. – Text: visual // *J Obstetrical Gynecol Res.* – 2012. – Vol. 38, № 9. – P. 1152–1161.

Гуреева Лариса Викторовна (контактное лицо) – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности ГБУЗ ТО Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной; 170036, Тверь, Петербургское шоссе, д. 115, корпус 3. Тел. (4822) 36–62–15; e-mail: arisa.gureeva2017@yandex.ru.