

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Иванцов Наира Саркисовна

**ВЛИЯНИЕ ВАГИНАЛЬНОГО ДИСБИОЗА НА ТЕЧЕНИЕ
БЕРЕМЕННОСТИ**

3.1.4 — акушерство и гинекология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Л.Ю. Карахалис

Краснодар – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ПОНЯТИЕ О МИКРОБИОМЕ ВЛАГАЛИЩА И ЕГО ВЛИЯНИИ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ (обзор литературы)	12
1.1. Понятие о микробиоме и микробиоте влагалища	12
1.2. Влияние микробиоты влагалища на осложнения беременности	13
1.3. Изменение рН влагалищной жидкости и длины цервикального канала у беременных в зависимости от состояния микробиоты влагалища	17
1.4. Терапия нарушений вагинальной микробиоты у беременных	20
1.5. Роль локальных цитокинов в развитии нарушений влагалищной микробиоты	21
ГЛАВА 2. ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	24
2.1 Дизайн исследования	24
2.2 Материалы и методы	28
ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ	37
3.1. Состояние соматического и репродуктивного здоровья у беременных клинических групп	37
3.2. Течение настоящей беременности	47
3.3 Изменения рН влагалищной жидкости и длины цервикального канала на фоне беременности в исследуемых группах	48
3.4. Уровень лактобактерий в клинических группах на фоне беременности	59
3.5. Рост и разнообразие условно-патогенной микрофлоры в исследуемых группах	67
3.6. Исследование локального содержания про- и противовоспалительных цитокинов во время беременности	72
3.7. Течение и исходы беременности в группах исследования	91

ГЛАВА 4. ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАГИНАЛЬНОГО ЗДОРОВЬЯ	100
4.1. Влияние лактобактерий на микробиоту влагалища беременных	100
4.2. Математический анализ корреляционных связей между клиническими и лабораторными данными	105
4.3. Корреляционные связи между группами, использующими и не использующими в течение беременности ЛБ.	119
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
ВЫВОДЫ	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Исследования последних лет продемонстрировали важность микробов для нормальной физиологии, а сам человеческий организм и микроорганизмы по-настоящему симбиотичны. Здоровый синергизм ведет к тому, что многие гормональные, метаболические и иммунологические механизмы объединяются в единое целое. Вагинальная микробиота представляет собой экосистему, любые её колебания и изменения состава, вызывают инфекции. Она имеет преимущественное значение для прогноза беременности, так как дисбиоз влагалища вызывает преждевременные роды (ПР) и невынашивание. Сниженный рост лактобацилл в вагинальной среде ассоциируется с развитием анаэробной флоры, восходящим внутриутробным инфицированием и дальнейшими осложнениями как беременности, так и родов [156; 189; 254; 269; 287; 297].

Недоношенные новорожденные, которых рождается ежегодно около 15 миллионов, подвергаются высокому риску ранних осложнений, связанных с незрелостью органов и систем, а также неврологических расстройств, таких как церебральный паралич, задержка развития центральной нервной системы и нарушения зрения и/или слуха. Преждевременные роды являются одной из основных причин инвалидности, требующей многолетней реабилитации, которая не гарантирует повышения качества жизни, улучшения состояния здоровья, что требует больших затрат [226; 250; 295; 296].

Современные данные свидетельствуют о том, что к участкам материнского организма, которые являются микробными нишами, во время беременности присоединяется и плацента. Она содержит микробиом с низкой биомассой, установившийся на ранних сроках беременности и он (этот микробиом), варьирует в зависимости от инфекционного анамнеза матери, повышая риск антенатальной инфекции и ПР. Ученые предполагают связь между изменениями микробиома влагалища и/или полости рта (периодонтитом) с частотой ПР: материнская микробная флора при повреждении десен во время чистки зубов попадает в полость рта и затем через

систему кровотока в плаценту. При внутриамниотической инфекции выявляют целый ряд бактерий, встречающихся при периодонтите, которые вызывают около 13% всех случаев ПР. Это такие бактерии, как *Bergeyella* spp., *Dialister* spp., *F. nucleatum*, *Oribacterium sinus*, *Peptostreptococcus oralis*, *Prevotella oris*, *Rothia dentocariosa*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *Veillonella* spp. Некоторые из них могут колонизировать кожу лица, например, такие, как *S. salivarius* и *F. nucleatum*, и/или влагалище, например, *P. oralis*, *P. oris*, *S. salivarius*, *Veillonella* spp. и *Dialister* spp. Проведенный на беременных мышях эксперимент показал, что внутривенные инъекции *F. nucleatum*, привели к заселению ими плаценты, пролиферировали, приведя к летальному исходу потомства. Причиной явилась инфекция, локализованная в матке, а при этом системная инфекция отсутствовала [29; 72; 83; 108; 109; 115; 134; 162; 163; 201; 213; 218; 220; 232; 258; 274; 278; 281; 284; 285; 288].

Считается, что вагинальные лактобактерии (ЛБ) повышают местный иммунитет, но конкретные механизмы этого процесса недостаточно изучены. ЛБ могут бороться с патогенной и условно-патогенной флорой (УПФ) за пространство обитания, являясь, таким образом, её противовесом. Это позволяет использовать ЛБ в качестве препаратов терапии для улучшения микрофлоры кишечника, влагалища, влиять через лимфатическую систему на состав грудного молока кормящих матерей, а также, в дальнейшем, и на состав микрофлоры кишечника новорожденного. Несмотря на ряд исследований, понимание динамики изменения состава микробиоты влагалища во время беременности отсутствует, как и данные о влиянии препаратов ЛБ на дисбиоз влагалища. Распространение ЛБ обратно пропорционально гестационному сроку, а УПФ чаще других микроорганизмов влагалища вызывает ПР [3; 14; 129; 163; 183; 193; 247; 270; 281; 284; 304], что обуславливает необходимость влиять на микробиоту влагалища беременных с ранних сроков гестации.

Степень разработанности темы.

Известно, что использование аутоштаммов ЛБ для коррекции микробиоты влагалища и лечения бактериального вагиноза (БВ) до сих пор не

применяется в практическом здравоохранении, в связи с дорогостоящей и трудоемкой технологией селективного выращивания собственных лактобацилл [31; 63; 64; 93]. Изучение свойств ЛБ показало, что пробиотически активные культуры обладают протеолитической, антиоксидантной, лизоцимной и антилизоцимной активностью, важным их свойством является антагонизм к УПФ. Актуальна устойчивость ЛБ к антибиотикам, продемонстрированная на четырех из них: к канамицину устойчивы 86,9%; у 90,4% имеется устойчивость к ванкомицину; к стрептомицину и тетрациклину у 17,9% культур [10; 20; 22; 40; 81; 207; 210]. Сегодня изучено влияние микробиоты влагалища беременных только в первом триместре на степень оксидативного стресса и аутофагии эпителиальных клеток [69; 120; 133; 152; 160; 194; 231; 271; 281; 294; 308].

Однако, исследований, посвященных изменению влагалищного биотопа в течении всей беременности и его влиянию на её течение и исходы у разных групп беременных, не проводилось.

Цель работы: улучшить исходы беременности и родов при вагинальном дисбиозе.

Задачи исследования.

1. Изучить состав микробиоты влагалища в течение беременности при исходном нормоценозе и вагинальном дисбиозе на фоне циклического использования препарата лактобактерий.
2. Выявить изменения рН влагалищной жидкости у обследованных беременных, использующих и не использующих препараты лактобактерий.
3. Определить иммунный статус отделяемого влагалища у обследованных беременных в течение беременности.
4. Изучить влияние лактобактерий на течение беременности, родов и состояние новорожденных обследованных беременных.

5. На основании полученных данных создать программу ведения беременных с дисбиозом влагалища, внедрить её в практику и оценить влияние её на течение беременности.

Научная новизна.

Впервые проведено комплексное сравнительное исследование состояния влагалищного биотопа при использовании локально препарата лактобактерий в течение беременности при исходном дисбиозе влагалища и без использования препарата лактобактерий при исходном нормоценозе.

Определены в динамике роль и влияние лактобактерий на изменения длины цервикального канала, рН влагалищной жидкости и иммунный статус отделяемого влагалища при исходном его дисбиозе.

Оценена динамика изменений рН влагалищной жидкости, длины цервикального канала и иммунного статуса у беременных с исходным нормоценозом на фоне беременности.

Впервые проведена сравнительная оценка течения беременности, родов, а также состояния новорожденных у беременных с исходным дисбиозом влагалища во время гестации, использовавших препараты лактобактерий и без их использования при исходном нормоценозе.

Разработана и апробирована программа ведения беременных с дисбиозом влагалища, установленным в I триместре, и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, которая позволила снизить частоту осложнений беременности, и родов и улучшить неврологический статус новорожденных.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Состояние микробиоты влагалища во время беременности, целесообразно обозначить, как «вагинальное гестационное здоровье», влияющее на беременность, роды и послеродовый период, отметив особое влияние на него анамнеза (преморбидный инфекционный фон, характеристики менструального цикла, репродуктивный анамнез).

Определено, что женские родовые пути функционируют как активные экологические пространства, содержащие уникальную флору, состав которой зависит от количества и вида лактобактерий, влияющих на течение беременности и роды. На фоне использования препарата лактобактерий выявлен феномен замещения патогенов на лактобактерии, поддерживающие нормоценоз влагалища у беременных (*L. crispatus*, *L. rhamnosus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*), причем обильный рост *L. crispatus* 10^8 КОЕ сочетался с обильным ростом *L. rhamnosus* 10^8 КОЕ.

Коррекция микробиоты влагалища с исходным его дисбиозом препаратами лактобактерий в течение беременности снижает частоту её осложнений (угрожающего выкидыша в 6,6 раза; ПР в 3 раза) и родов (АРД, $p=0,000$; ПРПО, $p=0,000$), способствует снижению в 15 раз частоты послеродовых инфекций и в 1,3 раза реже развивается неврологическая патология у новорожденных.

Методология и методы исследования.

Диссертационная работа была выполнена в 2016-2020 г.г. на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор С.Н. Алексеенко), а также в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения родильный дом женской консультации № 2, г. Краснодара (главный врач А.П. Сторожук). Выполнение исследования осуществлялось в рамках научных исследований кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ «Региональные аспекты здоровья семьи жителей Краснодарского края» (2015-2019 г.г), регистрационный номер НИОКР АААА-А16-116022610067-6 от 26.02.2016.

Положения, выносимые на защиту:

1. Установлено влияние штаммоспецифических особенностей лактобактерий (*L. crispatus*, *L. rhamnosus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*),

поддерживающих нормоценоз влагалища на иммунитет и экспрессию цитокинов: цитокиновый индекс коррелирует с *L. rhamnosus* ($R=0,371$) и *L. gassery* ($R=0,424$), что можно использовать для оценки риска возникновения неблагоприятных экосистем влагалища, изменения их видовой структуры и функции, влияющих на мать – плод – новорожденного.

2. В 1 группе выявлен феномен замещения одних лактобактерий на другие, характерные для нормоценоза (*L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*), продуцирующие бактериоцины, вытесняющие УПФ, ЛБ активируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , $p^{1-2}=0,016$), нормализуя воспалительный процесс, влияя на цитокиновый индекс; во 2 группе исходно *L. delbrueskii* замещался *L. crispatus*, снижаясь к родам, ухудшая вагинальное гестационное здоровье, подтвержденное корреляцией между *L. iners*, встречающейся в 4 раза чаще при дисбиозе, и рН влагалищной жидкости $R= -0,420$; между *L. iners*, подавляющей локальный иммунитет, и цитокиновым индексом, $R= -0,389$.
3. Интравагинальные лактобактерии снижает частоту угрожающего выкидыша с 13,2% до 2,0%; преждевременные роды с 6,1% до 2,0%, аномалии родовой деятельности с 57,9% до 33,3% ($p=0,0001$), преждевременный разрыв плодных оболочек с 54,4% до 30,6% ($p=0,0001$), уменьшают частоту послеродовых инфекций мам с 10,5% до 0,7% ($p=0,000$) и новорожденных с 16,7% до 3,4% ($p=0,000$).

Личный вклад автора в проведение исследования.

Автор лично выполнил отбор беременных пациенток для исследования, провел сбор анамнеза, оценку клинической картины угрожающего прерывания беременности, состояния влагалищного биотопа, провел анализ результатов лабораторных методов исследования. Результаты клинико-лабораторных показателей, инструментальных исследований проанализированы в соответствии с критериями, разработанными аспирантом

самостоятельно для формирования исследовательской базы данных и статистической обработки материала.

Степень достоверности полученных результатов.

Обработка клинических показателей была осуществлена при помощи статистического пакета STATISTICA 10 (Tibco, USA) и Microsoft Excel 2016. В большинстве случаев характер распределения показателей отличался от нормального, поэтому были использованы непараметрические методы математической статистики. Наряду со средним арифметическим и среднеквадратическим (стандартным) отклонением данные были охарактеризованы медианой (Me), нижней квартилью (25%) и верхней квартилью (75%). Для исследования структуры взаимосвязи между качественными показателями использовали метод кросстабуляции – таблицы сопряженности. Статистическую значимость и силу взаимосвязи оценивали при помощи критериев Пирсона Хи-квадрат, М-П (максимального правдоподобия) Хи-квадрат, коэффициентов корреляции - Фи, Крамера, Спирмена, коэффициента сопряженности. Оценку статистической значимости отличия показателей в группах больных проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Для оценки значимости различий между показателями при повторных обследованиях в течение беременности использовали непараметрические критерии Знаков и Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [104].

Апробация и внедрение результатов в практику.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС и акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ России (протокол № 14 от 29 06 2021 г.)

Программа ведения беременности у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и нарушением вагинального гомеостаза, практические рекомендации полученные в результате проведенного исследования внедрены и используются в учебном процессе, в лекционных и

клинических практических занятиях кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, в практической деятельности ГБУЗ родильный дом женской консультации №2 и ГБУЗ ККБ№2 женской консультации № 5, что подтверждено актами внедрения.

Основные результаты работы представлены на: межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, г. Краснодар, 5-6 апреля 2018 г.; XIX Всероссийском научно-практическом форуме «Мать и дитя», г. Москва, 26-28 сентября 2018 г.; IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств, г. Астрахань, 24-26 октября 2019 г.; межрегиональной научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здоровья», г. Краснодар, 12-13 марта 2020 г.; XIII региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя», г. Казань, 29-30 июня 2020.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 7 работ, 4 из них в журналах из перечня ВАК.

Объем и структура диссертации.

Диссертация написана на русском языке, изложена на 177 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Дизайн, материалы и методы исследования», двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы. Текст диссертации иллюстрирован 44 таблицами и 67 рисунками, 12 диаграммами. Библиография состоит из 309 научного литературного источника, в том числе 109 на русском и 200 на английском языках.

ГЛАВА 1. ПОНЯТИЕ О МИКРОБИОМЕ ВЛАГАЛИЩА И ЕГО ВЛИЯНИИ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ (обзор литературы).

Неоспоримо влияние микромира на жизнедеятельность макроорганизмов и в каждом человеке живет до 2,5-3 кг микроорганизмов: только на 1 см² кожи их присутствие составляет около 1 миллиона. Органы, соприкасающиеся с внешней средой (кожа, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), дыхательные пути, влагалище и т.д.) заселены микроорганизмами. Гораздо сложнее найти ниши, в которых они отсутствуют. При этом у каждого микроорганизма есть своя функция, без которой ему было бы сложно существовать. Образуется симбиоз: функция микроорганизма в ответ на предоставление экосреды, не говоря уже о противодействии патогенной микрофлоре. Человеческое тело – это место обитания разнообразной, сложной, обильной микробиоты, состав которой определяется локализацией и генетикой хозяина, местом и временем пребывания самого человека [111; 122; 146; 153; 154; 175; 177; 186; 187; 197; 202; 217; 221; 267; 269; 275; 281; 291; 302; 307].

1.1. Понятие о микробиоме и микробиоте влагалища.

С момента рождения организм новорожденного заселяется микрофлорой. Современные исследования подтверждают наличие одних и тех же видов бактерий в ЖКТ новорождённого и грудном молоке. Вертикальный путь передачи инфекции от матери к плоду известен уже более 100 лет [87; 132; 130; 131; 159; 176; 180; 227; 233; 234; 257; 260; 266; 272; 303; 309], но изучение путей перемещения микроорганизмов в системе «мать–плацента–плод» началось в 2008 году. Пробиотики невозможно получить из окружающей среды, поэтому их источником для плода является материнский организм. Большой интерес вызывает способность организма матери эволюционным путем заполнять экониши плода лимфогенным и гематогенным путём, а также путем транслокации через базальную мембрану плаценты [77; 151; 224; 225;

238; 263; 273; 305], которую осуществляют макрофаги и дендритные клетки. Перемещение происходит через соприкасающиеся с внешней средой слизистые, кожу, «транспортом» для пробиотиков является дендроцит, что формирует толерантность к симбионтам и антигенное представление бактерий, а беременность и лактация увеличивают частоту транслокаций [114; 156; 170; 190; 290].

В этой связи важным является понимание, что такое микробиом и микробиота. Микробиом – это сообщество микроорганизмов, населяющих конкретную среду обитания, или совокупность генов микроорганизмов такого сообщества, этот термин часто используют как синоним «микробиоты» или «микрофлоры» [Microbiom; [англ.] // Merriam-Webster.com Dictionary. - Merriam-Webster. – Дата обращения: 12.04.2020]. Однако, согласно данным научной литературы [252], существует разница понимания этих терминов. Микробиом – это вся совокупность генетического материала микробиоты в конкретном месте. Микробиота – это вся микробная популяция в определенном месте, например, в теле человека. Микробиота фокусируется на различных типах и видах микроорганизмов и важна во многих аспектах, включая питание, профилактику заболеваний, иммунные реакции и т.д. Если подводить черту, то микробиота относится ко всей популяции микроорганизмов, колонизированных в определённом месте, а микробиом - к генетическому материалу микробиоты конкретного места или всей коллекции генов микробиоты. Это основное различие между микробиомом и микробиотой [157; 206; 249].

1.2. Влияние микробиоты влагалища на осложнения беременности.

Патогенные, условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) и вирусы – это инфекционные агенты, способные вызывать внутриамниотическую инфекцию. Весомое значение в этом отводится условно-патогенной флоре (УПФ) различных экосистем женщины: дыхательные пути, ротовая полость, кишечник и влагалище. Цервикальный канал, слизистые оболочки влагалища

и нормальная их микрофлора формируют компоненты врожденного иммунитета, создающие иммунный барьер для возбудителей урогенитальных инфекций. В течение беременности микрофлора влагалища у здоровых беременных женщин отличается меньшим количеством разновидностей лактобактерий, чем у здоровых небеременных женщин, при этом отмечено преобладание *L. crispatus* и *L. iners*. Отсутствие менструального цикла во время беременности может быть причиной стабильности микрофлоры влагалища [112; 113; 121; 128; 147; 148; 173; 174; 196; 241; 265].

Развивающийся плод защищен от патогенных микроорганизмов слизистой пробкой и плодными оболочками. При отсутствии этой защиты развивается микробная инвазия амниотической полости, что приводит к неблагоприятному исходу беременности: самопроизвольному выкидышу, преждевременным родам, мертворождению. Микробное поражение хориона, амниона, амниотической жидкости, плаценты или любое их сочетание является хориоамнионитом. Современные данные демонстрируют, что хориоамнионит является причиной позднего самопроизвольного выкидыша у 60-70% беременных и преждевременных родов у 40% [2; 265; 285], а возникающие во время беременности боли необходимо дифференцировать с целым рядом осложнений: несостоятельность рубца на матке, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), некроз миоматозного узла [51; 118; 138; 229; 234; 253; 255].

Грамотрицательные и грамположительные бактерии, приводящие к инфицированию, инициируют различные реакции со стороны иммунной системы, в том числе активируют врожденную иммунную систему. Оксид азота и простагландины, продуцируемые при участии бактериальных липополисахаридов (ЛПС), способствуют патологии беременности и неблагоприятной имплантации [5].

Бактерии, вирусы и простейшие используют различные механизмы для инфицирования тканей матери и плода. Известно, что БВ, цитомегаловирус (ЦМВ), бруцеллез, малярия, лихорадка Денге и вирус иммунодефицита

человека (ВИЧ), могут отрицательно влиять на исход беременности. И напротив, нет никаких доказательств того, что гепатит С и *M. genitalium*, *C. burnetii*, аденоассоциированный вирус, бокавирус сопровождают невынашивание беременности. Мало известна роль *C. trachomatis*, гепатита В, Полиомавируса ВК, *T. gondii*, вируса папилломы человека (ВПЧ), вируса простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ1, ВПГ2) и инфекции В19V при невынашивании беременности (табл. 1). Это требует изучения, так как они потенциально вредны для ранних сроков беременности, что имеет особое значение для науки и практического здравоохранения, так как поможет изменить имеющиеся подходы к профилактике, диагностике и лечению инфекций у беременных женщин [166; 268; 285].

Таблица 1 - Патогенные микроорганизмы и их ассоциации с невынашиванием беременности.

Влияние на беременность	Бактерии	Вирусы	Простейшие
Связанные с невынашиванием	Бактериальный вагиноз включая <i>Mycoplasma hominis</i> и <i>Ureaplasma urealyticum</i> Бруцеллез Сифилис	Цитомегаловирусы Лихорадка Денге (флавивирус) ВИЧ Краснуха	Малярия
Мало или вообще нет доказательств связи с выкидышем	<i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i>	Аденоассоциированный вирус Бокавирус Гепатит С	нет
Противоречивые доказательства связи с невынашиванием беременности	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Папилломавирус Вирус простого герпеса 1-2 тип Парвовирус В19 Полиомавирус ВК Гепатит В ВИЧ	<i>Toxoplasma gondii</i>

Известно, что *S. agalactiae* из серогруппы стрептококков группы В приводит к колонизации слизистой влагалища, вызывает менингит, пневмонию и сепсис у новорожденных. Кишечная палочка через вертикальный путь передачи вызывает около 80% менингитов у новорожденных. *Klebsiella pneumoniae*, являясь факультативной флорой

верхних дыхательных путей, кишечника и влагалища, может вызвать септические послеродовые осложнения, повысить частоту неонатальных инфекций, которые реализуются в виде пневмоний, кишечных расстройств и токсикосептических состояний, вплоть до летальных исходов. Стафилококки поражают любые органы и системы, вызывают сепсис, септикопиемию, токсинемию. *Enterococcus faecalis* играет роль в развитии пищевых токсикоинфекций, дисбактериоза кишечника [35]. Имеются исследования, выявляющие синергидные ассоциации между *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freundii* и гемолитическими *Escherichia coli* [102]. Бифидобактерии кишечника антагонистически взаимодействуют с *Citrobacter*, распознают его как чужеродный, снижая их потенциал. Цитробактеры могут вызывать вспышки гастроэнтеритов и токсикоинфекций, менингиты, заболевания мочевыводящих путей, гнойные внутрибольничные инфекции и сепсис у детей и взрослых. В общей сложности, патогенные штаммы *Citrobacter freundii* являются причиной более 25% всех инфекций, поражающих пациентов с иммунодефицитным состоянием [8; 199]. В тканях *Candida albicans* растёт в виде псевдогиф, дрожжей и у новорожденных вызывает поражение кожи в виде мелких узелков, папул и пустул чаще всего на туловище и ягодицах [15; 137].

Различают три основных пути проникновения инфекционных агентов в амниотическую полость [15;137]: (1) восходящий: рассматривается как основной путь, источником являются нижние отделы генитального тракта; (2) гематогенный: источником являются хронические очаги инфекции матери, путь передачи через кровеносное русло; (3) ятрогенный: источником является недостаточно стерильный инструментарий при проведении инвазивных диагностических или лечебных процедур.

Микроорганизмы напрямую повреждают плодные оболочки, плаценту и плод, дополнительно действуя через систему цитокинов. Происходит активация цитокинового каскада, что является сигналом для запуска механизма преждевременного прерывания беременности. Микробные агенты

вырабатывают фосфолипазу, которая является катализатором превращения арахидоновой кислоты в простагландины, что ведет к увеличению их количества в тканях матки. ЛПС, являясь бактериальными эндотоксинами, действуют на макрофаги в плодных оболочках, стимулируя выработку простагландинов и запуская каскад провоспалительных цитокинов. Бактерии вырабатывают протеиназы и расплавляют плодные оболочки, способствуя их преждевременному разрыву и отхождению околоплодных вод. Исследования показали, что первично микроорганизмы проникают в амниотическую полость, а затем уже в плодные оболочки. На основании исследований, предложена новая модель микробной инвазии амниотической полости: изначально бактерии проникают через дискретный участок хориоамниотической мембраны в амниотическую полость, пролиферируют в амниотической полости, только после этого происходит обширная инвазия плодных оболочек [2; 116; 145; 201; 265; 285], что приводит к невынашиванию беременности, частота которой достигает 15-23% [79; 117; 127; 204; 215; 239].

1.3. Изменение pH влагалищной жидкости и длины цервикального канала у беременных в зависимости от состояния микробиоты влагалища.

Половые пути женщины представляют собой экологическую нишу, ассоциированную с клетками плоского эпителия влагалища, цилиндрического эпителия цервикального канала и вагинального секрета. Эстрогены (в основном эстрадиол) воздействуют на эпителий влагалища в фолликулярной фазе менструального цикла (МЦ), а в лютеиновой фазе действует прогестерон. Под воздействием эстрогенов в вагинальном эпителии накапливается гликоген, являющийся субстратом для роста лактобактерий (ЛБ). При этом ЛБ производят молочную кислоту, поддерживающую pH вагинальной жидкости (ВЖ) на необходимом для нормального гомеостаза уровне (pH=3,8-4,5).

Определение у беременных pH ВЖ проводят посредством тест-полосок, распространенным является «Кольпо-тест pH» компании «Биосенсор

АН», Россия. Полученные результаты трактуются (значение рН и соответствующий биотоп), по следующим критериям [92]: рН <3,8 – микотический вагинит: большое количество эпителиальных клеток, лейкоцитов, макрофагов, выраженный фагоцитоз. Обнаруживаются споры, мицелий, псевдогифы; рН 3,8-4,5 – нормоценоз: рост ЛБ, отсутствие лейкоцитов, грамотрицательной флоры, мицелия, спор, псевдогифов, единичные «чистые» эпителиальные клетки; рН 4,5-6,0 - дисбиоз влагалища: умеренное или низкое количество ЛБ, рост грамположительных кокков, грамотрицательных палочек. Обнаруживаются лейкоциты, макрофаги, моноциты, эпителиальные клетки. Может наблюдаться у здоровых женщин, редко сопровождается субъективными жалобами и клинической картиной; рН>6,0 соответствует вагиниту: большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, выраженный фагоцитоз. Возможны гонококки и/или трихомонады.

Наблюдения современного практического акушерства показывают, что у беременных женщин с вагинальным рН от 3,8 до 4,5 (нормоценоз) и с рН <3,8 течение беременности протекает без осложнений, связанных с присутствием патогенной и УПФ. При вагинальном рН у беременных женщин в диапазоне от 4,5 до 6,0 беременность может протекать неблагоприятно, однако, доказательная база неполная. У беременных с рН <3,8 (микотический вагинит) при своевременном его лечении дальнейшее течение беременности протекает без осложнений. В то время как пациентки с рН 4,5-6,0 чаще госпитализируются (до 13%) и чаще предъявляют жалобы, ассоциированные с угрозой выкидыша [11; 23; 34; 73; 92]. Однако исследований в этом направлении еще недостаточно. Информативность, безопасность и удобство в использовании рН-метрии зарекомендовали её как метод диагностики нарушений микрофлоры влагалища [18; 36; 80; 125], что, с нашей точки зрения, возможно использовать на амбулаторном и стационарном этапах у беременных с жалобами на угрожающие самопроизвольные выкидыши и ПР.

Шейка матки представлена уникальной плотной структурой и во время беременности ее важнейшая цель: удержание плода и экстраэмбриональных структур в полости матки. А в процессе родов шейка матки заранее размягчается и сглаживается, что способствует беспрепятственному прохождению плода через родовые пути [21; 46; 55; 100]. Вследствие сложных физиологических изменений во время беременности, осуществляется многокомпонентная (морфологическая, топографо-анатомическая, биофизическая и биохимическая) трансформация шейки матки. Это происходит постепенно в течение всей беременности, преобразуя шейку матки из ригидной в «зрелую». Важным прогностическим фактором недонашивания является оценка состояния шейки матки во время беременности [169; 243]. Существует два понятия: неспособность шейки матки оставаться закрытой (дилатация) на протяжении беременности – истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) и синдром укороченной шейки, при котором ее длина в середине второго триместра гестации составляет менее 25 мм по данным трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ). УЗИ шейки матки применяется с 1980 г. [19; 46; 89] и является важным компонентом в диагностике ПР. Для профилактики ПР и неонатальных осложнений предлагают наложение швов на шейку матки беременным одним плодом с ПР в анамнезе и данными цервикометрии по УЗИ ≤ 25 мм до 24 недель. Наложение швов существенно снижает частоту ПР у женщин с высоким их риском по данным Кохрейновского обзора. Но статистически значимого снижения частоты неонатальной заболеваемости или перинатальной смертности не наблюдается. Частоту ПР и неблагоприятных перинатальных исходов в 4–5 раз снижают акушерские pessaries. Их эффективность доходит до 61–94%, наиболее распространенными являются «Доктор Арабин» и pessaries доктора Шнейдермана. Первые использовались во всех рандомизированных клинических исследованиях [1; 62; 105; 140; 164; 223; 242; 278; 292; 298; 299].

Предполагаемый алгоритм обследования и ведения при угрожающих ПР представляет собой использование теста на ПР с последующей

цервикометрией [223]. В зависимости от длины шейки матки и результата теста или госпитализируют беременную, или проводят повторную цервикометрию через 2-6 часов. Профилактика проводится за счет использования гестагенов согласно инструкции в соответствии с клиническими рекомендациями. При этом необходимо учитывать, что около 7% репродуктивных потерь приходится на хромосомные аномалии [6; 54; 74; 86], а остальные причины являются условно-предотвратимыми, их можно нивелировать при помощи прегравидарной подготовки, профилактики или своевременно начатой терапии [6; 126; 168; 171; 240].

1.4. Терапия нарушений вагинальной микробиоты у беременных.

Противомикробная терапия назначается беременным согласно клиническим рекомендациям [53]. Рекомендованы следующие схемы терапии (табл. 2).

Таблица 2 - Рекомендованные варианты лечения бактериального вагиноза беременных в I триместре

1-й этап	Хлоргексидин 16 мг per vaginam по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 10 дней и/или Молочная кислота 100 мг per vaginam по 1 суппозиторию 1 раз в день 10 дней
2-й этап	Лактобактерии (<i>Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35</i>) per vaginam по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день в течение 7 дней или по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день 14 дней

При вульвовагинальном кандидозе до 12 недель гестации и во время грудного вскармливания используется натамицин по 1 суппозиторию 6 дней. Свыше 12 недель с осторожностью интравагинально применяются итраконазол, клотримазол, кетоконазол, сертаконазол, тиокконазол, циклопирокс, эконазол.

Схемы лечения рецидивов аэробного вагинита еще не до конца отработаны. Поэтому в клинической практике возможно применять разрешенные во все сроки беременности деквалиния хлорид по 1 свече в сутки 6 дней или хлоргексидин 1 свеча в сутки 10 дней вагинально. Терапия

трихомонадного вагинита проводится путем приема внутрь Метронидазола 2,0 г однократно [24; 39; 48; 53; 58; 77; 95; 102; 110; 136; 190; 212; 256].

1.5. Роль локальных цитокинов в развитии нарушений влагалищной микробиоты.

Научная литература говорит о сложных иммунологических взаимоотношениях системы мать-плацента-плод, от которых зависит успешное развитие беременности и в целом её пролонгирование [135; 155; 179; 208; 259; 264; 300]. Считается, что иммуносупрессия обеспечивает возможность развития полуаллогенного фетоплацентарного комплекса. Развитие беременности требует скоординированные имплантацию эмбриона, плацентацию, инвазию трофобласта в материнскую децидуальную оболочку и в миометрий, а также ремоделирование спиральных артерий. Отсутствие или неполноценность любого из звеньев данной цепи может привести к целому ряду осложнений беременности, включая выкидыш, преэклампсию, задержку роста плода, предлежание плаценты и ПР. В процессе плацентации ангиогенные и ангиомодулирующие цитокины, Т- и В-лимфоциты и макрофаги влияют на ангиогенез. Дефекты ангиогенеза на границе мать-плод способствуют невынашиванию беременности. По данным современных исследований, роль таких иммуносупрессантов могут нести противовоспалительные цитокины, соответственно прерывание беременности происходит на фоне повышения провоспалительных цитокинов.

В успешной беременности огромная роль принадлежит иммунной системе. С одной стороны, иммунная толерантность полуаллогенного плода сохраняется, с другой стороны компоненты иммунной системы участвуют в подготовке к имплантации, которая вызывает воспалительную реакцию в ответ на инвазию и повреждение материнской ткани, в течение которой многие клетки подвергаются апоптозу. Инфекции нарушают взаимодействие плодово-плацентарного комплекса.

Баланс соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов имеет сложную многокомпонентную регуляцию. Так, например, продукция провоспалительных цитокинов ингибируется при адгезии ЛБ к вагинальным эпителиоцитам. Таким образом, способность ЛБ подавлять инфекцию путем повышения в вагинальной среде перекиси водорода и молочной кислоты, подавлять воспаление путем воздействия на вагинальные эпителиоциты, может увеличивать как шансы зачатия, так и успешного исхода беременности. Активированные макрофаги и лейкоциты секретируют провоспалительные цитокины: ИЛ-1 и ИЛ-8. ИЛ-1 представляет систему из трех цитокинов: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-1RA, являющийся антагонистом рецептора ИЛ-1 [65].

Преобладающей формой ИЛ-1 является ИЛ-1 β , это многофункциональный цитокин, регулирующий специфический иммунитет и неспецифическую защиту. Кроме этого, ИЛ-1 β регулирует воспалительные процессы, стимулирует производство белков острой фазы. ИЛ-1 β может способствовать повышению проницаемости сосудистой стенки, повышает фагоцитоз и хемотаксис. ИЛ-1 считается лидером среди цитокинов воспаления. ИЛ-8 также является цитокином воспаления, способствует активации нейтрофилов и моноцитов. Его повышение связано с острыми и хроническими воспалительными процессами. Как правило, появляется после ИЛ-1 в местах воспалительной реакции. ИЛ-1RA экспрессируется на Т-лимфоцитах, эндотелиальных клетках, фибробластах и др. Он является важным регулятором экспрессии ИЛ-1, защищает организм от инфекции и ограничивает дальнейшее повреждение пораженных тканей, максимально повышаясь при сепсисе. Ему отводится важная роль как эндогенному противовоспалительному агенту, его количество возрастает в амниотической жидкости к III триместру беременности [35; 85; 107; 167; 188; 203; 205; 248; 286; 306].

В опубликованном патенте №2463609 «Способ диагностики нарушения цитокинового баланса организма человека» (2011 г.) было предложено, путем

вычисления соотношения значений про- и противовоспалительных цитокинов, оценивать выраженность воспалительного процесса. Чем этот показатель – интегральный цитокиновый индекс (ЦИ) – выше, тем выраженнее воспалительный ответ [70]. Соотношение содержания провоспалительных цитокинов к противовоспалительным является наиболее объективным показателем тяжести воспалительного процесса.

Таким образом, имеющиеся руководства по ведению беременности, направлены на лечение состояний, возникающих во время беременности, что отражено в соответствующих рекомендациях. Мы считаем, что необходимо профилактировать нарушения влагалищной микробиоты, которые способствуют нарушениям влагалищного биотопа и являются неблагоприятным фоном для возникновения бактериального вагиноза, инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и др. Продолжение мероприятий, проводимых на прегравидарном этапе, во время беременности сопряжены с ограниченными возможностями использовать для этой цели те или иные лекарственные средства. Поиск новых путей для решения вопросов в этом направлении, использование средств, нормализующих вагинальную микробиоту, разрешенных к применению на фоне гестации, способных профилактировать осложнения беременности и родов, является актуальной задачей.

ГЛАВА 2. ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Диссертационная работа выполнена в 2016-2020 г.г. на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России и в ГБУЗ «Родильный дом», женская консультация № 2, г. Краснодара в рамках исследования кафедры «Региональные аспекты здоровья семьи жителей Краснодарского края», регистрационный номер НИОКР АААА-А16-116022610067-6 от 26.02.2016.

2.1. Дизайн исследования.

Дизайн исследования определен целью работы и поставленными задачами. Проспективно обследовано 290 беременных женщин репродуктивного возраста, обратившихся для постановки на диспансерный учёт по поводу настоящей беременности в женскую консультацию №2 ГБУЗ «Родильный дом» г. Краснодара. Соответственно критериям включения/исключения были отобраны 261 беременная, из которых сформированы 2 группы в зависимости от уровня рН ВЖ и наличия гомогенных выделений серо-белого цвета с запахом, «ключевых клеток» или положительного аминного теста при явке в женскую консультацию в сроке 10-12 недель беременности: основная (n=147) – 1 группа (рН ВЖ выше 4,5; наличие выделений и «ключевых клеток»/положительного аминного теста) и контрольная (n=114) – 2 группа (рН ВЖ 3,8-4,5; отсутствие выделений и «ключевых клеток»). Основанием для использования рН-метрии явились Клинические рекомендации 2019 г. [53], в которых отмечено, что рН-метрия является важным способом диагностики, при этом критериями для постановки диагноза БВ является повышение уровня влагалищного рН>4,5, наличие специфических выделений с запахом, «ключевых клеток» или положительного аминного теста.

Все пациентки были обследованы в соответствии с приказом МЗ России №572н от 12.11.2012 г., этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2013 г.), все исследования проводились в соответствии с Федеральным Законом от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

На I этапе исследования был проведен набор в группы в течение 2018-2019 г.г. (рис. 2), при этом учитывались массо-ростовые показатели до наступления настоящей беременности, с вычислением индекса массы тела (ИМТ), изучался анамнез: соматический, акушерско-гинекологический и репродуктивный, а также особенности течения настоящей беременности. У всех исследуемых четырехкратно в декретированные сроки беременности (11-14 недель, 18-21 неделя, 30-34 недели), а также на 36-41 неделе проводили масс-спектрометрическое исследование микрофлоры влагалища, забор вагинальной слизи с целью определения цитокинов и подсчета ЦИ, рН-метрию ВЖ и цервикометрию (ЦМ). После обследования беременным 1 группы назначалась лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* (LCR) не менее 1×10^8 КОЕ жизнеспособных лактобактерий курсом по 1 капсуле на ночь вагинально 14 дней [28] в соответствии с рекомендациями РОАГ по использованию *L. casei rhamnosus Doderleini* (LCR) в качестве второй линии терапии бактериального вагиноза [53]. Во время беременности в 1 группе проведено 4 курса интравагинального введения ЛБ: 11-14 недель, 18-21 неделя, 30-34 недели и 36-41 неделя. Действие усиленных бактерий LCR состоит в способности прикрепляться к клеткам эпителия, создавая защитную биопленку, которая сдерживает размножение микроорганизмов (патогенных и условно-патогенных) и способствует улучшению местных обменных процессов и восстановлению местного иммунитета, а также росту собственных ЛБ, поддерживая кислую среду влагалища (рН ВЖ 3,8-4,5) [28]. ЛБ используют для восстановления нормальной микрофлоры влагалища после антибактериальной терапии БВ, для предродовой подготовки [53]. В состав капсулы препарата ЛБ кроме

лиофилизированной культуры *L. casei rhamnosus Doderleini* (LCR), также входят моногидрат лактозы, картофельный крахмал, натрия глутамат, натрия тиосульфат, магния стеарат. Во 2 группе препарат ЛБ не назначался. Определены особенности роста и видового состава ЛБ в обеих группах и особенности течения беременности в группах с применением препарата ЛБ и без его использования на фоне беременности, а также влияние ЛБ на микрофлору влагалища, ИЛ и ЦИ, рН ВЖ, ЦМ; изучено влияние микробиоты влагалища на течение беременности.

На II этапе проведена оценка течения настоящей беременности, родов, послеродового периода, оценка новорожденного при рождении, его неврологический статус.

На III этапе проведена оценка эффективности использования ЛБ на течение беременности у пациенток, отличающихся наличием ЛБ или их отсутствием, а также данными анамнеза, величиной ЦИ, рН ВЖ.

Полученные данные легли в основу разработанной, внедренной, с проведением оценки эффективности, программы ведения беременных в зависимости от исходного состояния влагалищной микробиоты.

Все пациентки перед исследованием давали добровольное информированное согласие, в котором максимально описана суть исследования. Для отбора пациенток и формирования групп исследования, были разработаны критерии включения и исключения. Дизайн исследования утвержден на заседании НЭК ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ России: протокол №57 от 17 ноября 2017 г.

Отбор пациентов для исследования n=290

I этап

Определение pH вагинальной жидкости, учет наличия и отсутствия вагинальных выделений серо-белого цвета с запахом (n=261)

1 группа (n=147) pH ВЖ выше 4,5; наличие выделений и «ключевых клеток»

2 группа (n=114) pH ВЖ 3,8- 4,5; отсутствие выделений и «ключевых клеток»

- массо-ростовые показатели;
- анамнез: соматический, репродуктивный, акушерско-гинекологический;
- течение настоящей беременности;
- обследование в 11-14; 18-21; 30-34 и 36-41 недели беременности: pH-метрия ВЖ, цервикометрия, масс-спектрометрия цервикального содержимого, определение интерлейкинов, расчет цитокинового индекса.

II этап

Оценка течения беременности, родов, состояния новорожденных

III этап

Определение влияния препарата лактобактерий на изменение количества и смены их разновидностей на pH ВЖ, длину цервикального канала, интерлейкины, ЦИ.

I группа (n=29) pH ВЖ > 4,5;
ЦМ <35 мм; ЦИ >1,9; ЛБ «-»

II группа (n=29) pH ВЖ < 4,5;
ЦМ >35 мм; ЦИ <1,9; ЛБ «+»

Определение корреляционных связей

Критерии включения:

1. Беременные женщины 18-45 лет с клиникой дисбиоза влагалища в I триместре, подтвержденной тремя критериями Амсея, или с нормоценозом влагалища.
2. Пациентки, имеющие при постановке на учет срок беременности до 14 недель.
3. Пациентки способные, по мнению исследователя, выполнять условия протокола и подписавшие письменное информированное согласие.

Критерии исключения:

1. Пациентки младше 18 лет и старше 45 лет.
2. Пациентки с индивидуальной непереносимостью используемых лекарственных средств.
3. Пациентки, страдающие онкологическими, аутоиммунными заболеваниями, с декомпенсированными экстрагенитальными заболеваниями, инфицированные ВИЧ, с ИППП.
4. Пациентки с хромосомными аномалиями и врожденными пороками развития плода, требующими прерывания беременности.
5. Отсутствие добровольного информированного согласия.

Противомикробная терапия назначалась беременным 2 группы по показаниям, согласно клиническим рекомендациям [53], в 1 группе необходимости в такой терапии не было. При угрозе прерывания беременности и ПР назначали микронизированный прогестерон по 200 мг в сутки интравагинально или дидрогестерон по 20 мг *per os* в соответствии с инструкциями препаратов и клиническими рекомендациями [52].

2.2. Материалы и методы.

Методы исследования включали в себя клинические, лабораторные, иммунологические, микробиологические, инструментальные, статистические.

Клинические методы исследования. В группах проведено изучение анамнеза, общее клиническое обследование для выяснения наиболее

значимых факторов риска прерывания настоящей беременности. Обследование проведено в соответствии с разработанной программой и включало сбор соматического, акушерско-гинекологического, репродуктивного анамнеза. Учитывались жалобы, характеризующие нарушения влагалищного биотопа, угрозу прерывания беременности в течение наблюдения, внутриутробное состояние плода, антропометрические данные беременной: возраст, рост, вес (до наступления настоящей беременности), рассчитывался ИМТ.

Угрожающее прерывание беременности на основании сроков возникновения симптомов подразделяли на угрожающий самопроизвольный аборт (самопроизвольный выкидыш) в сроках до 22 недель и угрожающие ПР в сроках свыше 22 недель и до 37 недель. В связи с этим оценивали критерии угрожающего прерывания беременности: наличие/отсутствие тянущих болей внизу живота, поясничной области, имеющиеся скудные кровянистые выделения из половых путей, повышенный тонус матки, состояние шейки матки (укорчена/не укорочена), внутренний зев закрыт или нет, тело матки соответствует сроку беременности или нет. При УЗИ регистрировали сердцебиение плода [52]. Диагноз начала ПР уточняли при помощи трансвагинального УЗИ с проведением ЦМ. При угрожающих ПР, основным симптомом которых являются боли внизу живота и в пояснице, дифференциальная диагностика проводилась с патологией органов брюшной полости, в первую очередь с патологией кишечника (спастическим колитом, острым аппендицитом), и заболеваниями почек, и мочевыводящих путей (пиелонефритом, мочекаменной болезнью, циститом). При возникновении болей в области матки исключали некроз миоматозного узла, несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения и/или миомэктомии, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП) [51]. Дисбиоз у беременных верифицировали в соответствии с критериями, представленными в табл. 3.

Таблица 3 - Дифференциальная диагностика инфекций, сопровождающихся патологическими выделениями из влагалища [85]

Критерии	Бактериальный вагиноз	Кандидозный вульвовагинит	Трихомонадный вагинит	Аэробный вагинит
Основные симптомы	Обильные белые, светло-серые выделения с неприятным запахом, пузырьками газа	Выраженный зуд в области вульвы и влагалища белые, творожистые выделения без запаха; болезненность во влагалище	Обильные серовато/желтые выделения часто с неприятным запахом, зуд, жжение в области вульвы и влагалища	Обильные гнойные с гнилостным запахом выделения; раздражение вульвы и эрозия шейки матки
Признаки воспаления	Нет	Часто	Часто	Всегда
pH влагалищных выделений	$\geq 4,5-7$	$\leq 4,5$	$\geq 5-5,5$	$\geq 6-7,5$
Микроскопическое исследование	Соотношение лейкоцитов/плоского эпителия $< 1:1$. Лактобациллы отсутствуют/ количество снижено; преобладают другие микроорганизмы. Присутствуют «ключевые» клетки	Соотношение лейкоцитов/клеток плоского эпителия $> 1:1$. Присутствуют Лактобациллы, бластоспоры и/или псевдомицелий дрожжеподобных грибов	Соотношение лейкоцитов и клеток плоского эпителия $> 1:1$. Лактобациллы отсутствуют или их количество снижено; присутствуют живые подвижные трихомонады	Соотношение лейкоцитов и клеток плоского эпителия $> 1:1$. Умеренный дефицит лактобацилл. Обилие другой, не лактобациллярной микрофлоры

Лабораторные методы исследования. К ним относится:

проведение рН-метрии, которое заключалось в измерении рН ВЖ с помощью пластиковых лакмусовых тестовых полосок производителя «Биосенсор АН» с определением уровня рН на основании изменения цвета, которое обозначает степень активности ионов водорода в растворе, количественно выражающее его кислотность или щелочность, уровень равный 7 называют нейтральным. Индикаторная тест-полоска размером (3-6) ´ (60-90) мм, выполняет функцию подложки, на которой расположен сенсорный элемент. Результат оценивали через 5 мин. Сенсорный элемент – это специально обработанный рН-индикаторами (бромтимоловым синим и метиловым красным) материал, размером (3-6) ´ (3-6) мм из фильтровальной бумаги, расположенный на расстоянии 1-2 мм от края подложки, который

обеспечивает реакцию с образованием окрашенного комплекса и служит для определения рН. Полоска вводилась в правый заднебоковой свод влагалища, прижималась к его стенкам на 10 секунд. Оценка результата проводилась сопоставлением полученной цветовой окраски тест-полоски со шкалой сравнения в упаковке [41; 49; 88]. Использовали Кольпо-тест рН («Биосенсор АН», Россия) с возможностью определения рН от 3,0 до 7,0 и шагом деления 0,2–0,3–0,5. Оценка проводилась согласно данным таблицы 4.

Таблица 4 - Кислотность при инфекционных заболеваниях

Заболевание	Кислотность, рН
Цитолитический вагиноз	<3,7
Кандидозный вагинит	4,5 – 5,0
Трихомонадный вагинит	5,0 – 6,0
Бактериальный вагиноз	4,5 – 7,0
Атрофический вагинит	>6,0
Аэробный вагинит	>6,5

Цветная шкала имеет серию цветовых полей, соответствующих значениям рН: 3,0; 3,5; 3,7; 4,0; 4,2; 4,5; 4,8; 5,0; 5,5; 6,0; 6,5; 7,0.

Иммунологический метод исследования заключался в определении провоспалительных (ИЛ-1 β и ИЛ-8) цитокинов и противовоспалительного цитокина (ИЛ-1 Ra). За прототип соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, обозначенного как ЦИ, взят патент по определению интегрального цитокинового индекса, рассчитываемого по формуле [патент №2463609 «Способ диагностики нарушения цитокинового баланса». RU 2 463 609, 01.06.2011]:

$$\text{ЦИ (усл. ед.)} = \text{ИЛ-1}\beta \text{ пг/мл} / \text{ИЛ-1 RA пг/мл},$$

где ЦИ – цитокиновый индекс;

ИЛ-1 β – провоспалительный цитокин;

ИЛ-1 RA – противовоспалительный цитокин, рецепторный антагонист ИЛ-1.

ЦИ позволяет определить соотношение двух разнонаправленных фракций во ВЖ: чем выше данный показатель, тем более усилен воспалительный процесс.

Для определения уровня цитокинов проводили забор отделяемого из правого заднебокового свода влагалища, далее биологический материал помещался в эппендорф, объёмом 2 мл, и замораживался при температуре -18°C до момента определения уровня цитокинов у всех исследуемых групп женщин в лаборатории кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Количественное определение цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 β , рецепторного антагониста ИЛ-1) в образцах проводили иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирмы «ЦИТОКИН» (Санкт-Петербург). Тест-системы представлены комплектами, основными реагентами которых являются моноклональные антитела к цитокинам, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, конъюгаты поликлональных антител с биотином и калибровочные образцы, содержащие цитокины в известных концентрациях. На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющиеся в образцах цитокины связывались с иммобилизованными антителами. Не связавшийся материал удаляли отмывкой фосфатно-солевым буферным раствором с твином. Связавшиеся молекулы цитокинов взаимодействовали с конъюгатом №1 (антитела с биотином). Не связавшийся конъюгат №1 удаляли отмывкой. На третьей стадии связавшийся конъюгат №1 взаимодействовал при инкубации с конъюгатом №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). После третьей отмывки количество связавшегося конъюгата №2 определяли цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Реакцию останавливали добавлением раствора стоп-реагента – 0,1 N HCl и измеряли оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 492

нм/620 нм. Интенсивность окрашивания раствора в лунке пропорциональна количеству содержащихся в образце цитокинов. Все этапы реакции проходили в термостатируемых условиях на шейкерах-инкубаторах ST-3 (Латвия). Учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации цитокинов проводили на фотометре вертикального сканирования ANTHOS 2010 (Великобритания) с помощью программного обеспечения ADAP Software, версия 2.0.

Масс-спектрометрия. Для определения УПФ и ЛБ, использовали метод масс-спектрометрии - матрично-активированная лазерная десорбционная/ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия — MALDI-ToF microflex с помощью аппарата масс-спектрометр microflex производства фирмы «Bruker Daltonics Inc», США. Предварительно производился забор материала. Тонкий стерильный тампон (входящий в состав транспортной системы) аккуратно вводили в цервикальный канал и вращали 10 сек., не касаясь стенок влагалища. Тампон с биологическим содержимым погружали в контейнер COPAN производство Италия с транспортной средой Амиес, с последующей доставкой в лабораторию ГБУЗ «ККБ № 2» МЗ Краснодарского края. Бактерии, помещенные внутрь транспортной системы COPAN, могут сохранять свою жизнеспособность в течение 72 часов. Нами транспортные среды доставлялись в первые 36-48 часов после забора материала [98]. Maldi-Tof microflex — автоматизированная молекулярная платформа, которая представляет собой быстрый и простой метод видовой идентификации бактерий и грибов. На основе MALDI-ToF microflex видовая идентификация осуществлялась за 5-10 минут и позволяла выявить в одной пробе любой микроорганизм из более 4000 видов, имеющих в базе [76]. Идентификация бактерий по их уникальным белковым профилям происходила с помощью MALDI BioTyper TM. В процессе MALDI-TOF анализа на microflex, белки и пептиды располагаются в соответствии с увеличением их масс, создавая характерный белковый профиль, по которому можно надежно различить штаммы. Одиночные колонии бактерий или другой

биологический материал наносился на MALDI мишень после простой пробоподготовки, затем мишень помещалась в microflex. Регистрация спектров осуществлялась в течение нескольких минут, и одновременно с помощью программного пакета MALDI BioTyper производилась обработка данных в реальном времени. Такой простой процесс анализа подходит для работы с большинством микроорганизмов и позволяет избежать необходимости окрашивания, проведения оксидазных тестов или выбора праймеров для полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Проведение цервикометрии и оценка состояния внутреннего зева при помощи аппарата УЗИ. Признак угрожающего прерывания беременности - ИЦН, представлена следующими критериями: бессимптомное укорочение длины сомкнутых стенок цервикального канала менее 25 мм и дилатация цервикального канала более 10 мм на всем протяжении [97]. ЦМ проводилась на базе женской консультации во время перинатального скрининга и перед родами при помощи трансвагинального датчика УЗИ аппарата Philips ClearVue 550: в 11-14 недель беременности, в 18-21 неделю и 30-34 недели, в соответствии с приказом № 572н от 12.11.2012 г. Четвертое исследование проводилось с информированного согласия беременных в сроке 36-41 неделя, накануне родов, с учетом анамнеза.

Нормограмма при ЦМ — это норма размеров шейки матки, полученная при проведении УЗИ во время физиологической беременности, позволяющая дать прогноз ее состоятельности. Литературные данные относительно динамики длины шейки матки очень противоречивы, ее параметры зависят не только от срока гестации, но и от паритета беременности, возраста женщины.

Трансвагинальный доступ, примененный J. Brown и соавт. в 1986 г. [46], позволяет достоверно оценить состояние шейки матки и внутреннего зева, так как датчик располагается в непосредственной близости от шейки матки. Длина шейки матки определялась в сагитальном сечении, значением являлось расстояние от области наружного зева до внутреннего. Переднезадний размер (толщину) измеряли на уровне внутреннего зева и там

же при горизонтальном сечении определяли его диаметр. В обеих группах исследования не было расширения внутреннего зева [13; 67]. Из-за относительной простоты, неинвазивности, безвредности, достаточно высокой информативности, эхография шейки матки является доступным методом.

Статистический анализ проведен в среде пакета STATISTICA 10 (Tibco, USA) и Microsoft Excel 2016. В большинстве случаев характер распределения показателей отличался от нормального, поэтому были использованы непараметрические методы математической статистики. Наряду со средним арифметическим (M) и среднеквадратическим (стандартным) отклонением (m), данные были охарактеризованы медианой (Me), нижней и верхней квартили [25;75%]. Для исследования структуры взаимосвязи между качественными показателями использовали метод кросстабуляции – таблицы сопряженности. Оценку статистической значимости отличия показателей в группах больных проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни, двустороннего критерия Стьюдента, критерия Вилкоксона. Оценку взаимосвязи между качественными показателями, характеризующими анализируемые группы, осуществляли критериями Хи-квадрат Пирсона, Максимум правдоподобия (М-П) Хи-квадрат, также непараметрическими коэффициентами корреляции Фи, Крамера, Спирмена, коэффициента сопряженности. Считали, что если $|R| \leq 0,25$, то корреляция слабая, если $0,25 < |R| \leq 0,75$ – корреляция умеренная, $|R| > 0,75$ – корреляция сильная. Во всех критериях использовали общепринятый уровень статистической значимости $p=0,05$ [104].

Объем проведенных исследований. В процессе выполнения исследования, нами проведено 4-х кратное проспективное обследование 261 беременной (1 и 2-я группы), которые состояли на диспансерном учете по поводу настоящей беременности, а также обследование у 58 беременных (I и II группы), для которых была использована разработанная в процессе выполнения научной работы, программа ведения беременности, заключающаяся в использовании интравагинально препаратов ЛБ у

беременных, имеющих для этого показания, которые отмечены в дизайне работы. В табл. 5 представлены проведенные исследования, которых было выполнено 7 598.

Таблица 5 - Объем проведенных исследований

Вид исследования:	1 группа, n=147	2 группа, n=114	I группа, n=29	II группа, n=29	Всего
Расчет ИМТ	147	114	29	29	319
Масспектрометрия	588	456	58	58	1160
Ph-метрия	588	456	58	58	1160
Цервикометрия	588	456	58	58	1160
УЗИ плода	588	456	58	58	1160
Определение цитокинов	588	456	58	58	1160
Расчет ЦИ	588	456	58	58	1160
Обследование ИППП	147	114	28	28	319
Всего	3822	2964	406	406	7598

ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ (собственные данные).

Нарушения микробиоты влагалища приводят к прерыванию беременности в разные сроки гестации (самопроизвольные выкидыши и ПР). На течение и исход беременности влияет ряд факторов: иммунологические взаимоотношения между матерью и плодом, нарушение клеточных и цитокин-опосредованных механизмов регуляции течения беременности, приводящих к акушерским осложнениям, в том числе и к прерыванию беременности [85; 107; 167; 205]. Для решения поставленной цели и задач были проведены исследования, представленные в этой главе.

3.1. Состояние соматического и репродуктивного здоровья у беременных клинических групп.

Изучение соматического анамнеза показало (табл. 8), что частота экстрагенитальной патологии в группах была сравнима. При расчете на одну пациентку приходилось в 1 группе 0,8 диагноза из числа имеющейся соматической патологии, а во 2-ой – 0,98 диагноза. На первом месте среди экстрагенитальной патологии в обеих группах была анемия: в 1 группе у 29,9%; во 2-ой у 29,8%. Необходимо отметить, что частота возникновения анемии на протяжении последних лет (2017-2018 г.г.) среди беременных в Краснодарском крае увеличилась на 3,48% (с 18 355 до 18 994 беременных), как и увеличилось количество детей с анемиями в возрасте 0-14 лет на 3,7% (с 10 054 до 10 427 детей), занимая при этом первое место среди экстрагенитальной патологии по краю и составляя 45% (2018 г.). Избыточный вес и ожирение в 1 группе был у 8,2% (12 беременных), во 2-ой у 7,9% (9 беременных). ИМТ в 1 группе был 22,2(3,9) кг/м², Me=22,0 кг/м², [19,0;24,0]. Во 2 группе соответственно 22,4(4,2) кг/м², Me=21,5 кг/м², [20,0;25,0].

Сравнение долей (относительных частот) качественных показателей в группах проведено при помощи двустороннего критерия Стьюдента. Не

выявлено статистически значимых отличий в частоте (долей) экстрагенитальной патологии между группами (табл. 6). Анализ показал, что коэффициенты, характеризующие степень взаимосвязи, близки к 0, а уровни значимости обоих критериев Хи-квадрат значительно больше, чем 0,056.

Таблица 6 - Экстрагенитальная патология в исследуемых группах

Заболевания	1 группа, n=147		2 группа, n=114		p
	абс.	%	абс.	%	
ССС	7	4,8	6	5,3	0,85
Эндокринопатии	8	5,4	8	7,0	0,59
Избыточный вес и ожирение	12	8,2	9	7,9	0,92
Варикозная болезнь н/к	14	9,5	12	10,5	0,79
Наследственные тромбофилии	15	10,2	14	12,3	0,60
Анемия	44	29,9	34	29,8	0,99
Отягощенный аллергоанамнез	4	2,7	8	7,0	0,1
Число диагнозов на одну пациентку	0,8		0,98		

Оценка наследственной предрасположенности к развитию экстрагенитальной патологии показала (табл. 7), что достоверной разницы между группами нет, что проявляется в примерно одинаковом распределении частот (рис. 2)*.

* Данные опубликованы в статье - Карахалис, Л.Ю. Влияние влагалищной микробиоты на течение беременности и роды. / Л.Ю. Карахалис, Н.С. Иванцев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. - №27(6). – С. 30–43.

Таблица 7 - Частота отягощенной наследственности в группах

Причина отягощенной наследственности	1 группа, n=147		2 группа, n=114	
	абс.	%	абс.	%
Отягощенная наследственность (всего)	28	19,0	15	13,2
по сахарному диабету	13	8,8	6	5,3
по заболеваниям щитовидной железы	7	4,8	0	0
по онкологии	16	10,9	10	8,8
по сердечно-сосудистой патологии	6	4,1	5	4,4
по наследственной тромбофилии	12	8,2	12	10,5

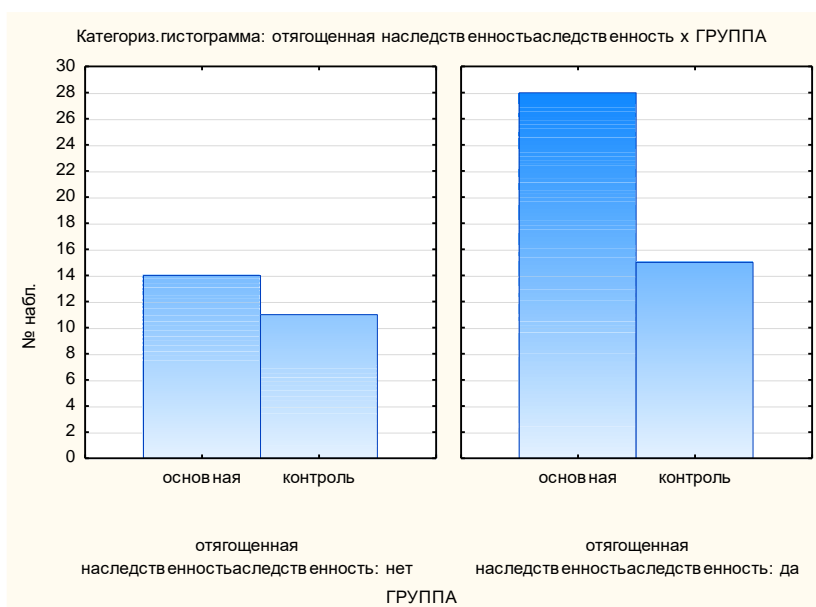


Рисунок 2 - Отягощенная наследственность (анамнез) в группах исследования

Отягощенная наследственность в семьях беременных обеих групп составила в 1 группе 19,0% против 13,2% во 2-ой. Лидировала наследственная патология по онкологическим заболеваниям: в 1 группе у 10,9% (16 беременных) и во 2-ой у 8,8% (10 беременных). Второе место в 1 группе занимали эндокринопатии (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), во 2-ой - склонность к сердечно-сосудистой патологии и наследственно-обусловленной тромбофилии. Во время предыдущих беременностей в 1 группе у 13,6% (20 пациенток) был выявлен ГСД, причем

наследственно-обусловленным он был только у 2-х беременных. У 18,4% (21 пациентка) беременных 2 группы также в анамнезе был ГСД, но связи с наследственными эндокринопатиями не выявлено. Врожденные пороки развития плода в анамнезе были только у беременных 1 группы - 1,4% (2 пациентки).

Фактором риска сердечно-сосудистой патологии является избыточный вес и ожирение, курение, прием алкоголя и др. Беременных, использующих алкоголь, в обеих группах не было, до наступления беременности курили в 1 группе 12 беременных (8,2%) и во 2-ой 7 беременных (6,1%). Избыточный вес и ожирение в 1 группе были у 8,2% и во 2-ой у 7,9% (табл. 6), $p=0,92$.

Частота гинекологической патологии в 1 группе составила 39,6% (58 беременных), у 10-ти из которых (6,8%) было сочетание заболеваний. Во 2 группе - 37,7% (43 пациентки), что представлено в таблице 8. Совершенствование технологий в последние годы повысило число пациенток с выявляемыми ИППП: в анамнезе в 1 группе они были у 10,9% и во 2-ой у 9,6% ($p=0,73$), наряду с ВЗОМТ: в 1 группе у 10,9% и во 2-ой у 6,1% ($p=0,17$)***. На одну пациентку в 1 группе приходилось 0,5 гинекологических диагноза, во 2-ой - 0,4 диагноза. Анализ частоты гинекологических заболеваний среди беременных при помощи критерия Стьюдента также не выявил статистической разницы между группами.

*** Данные опубликованы в статье - Карахалис Л.Ю., Иванцев Н.С. Профилактика осложненных родов путем нормализации вагинального микробиоценоза. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):31–35.

Таблица 8 - Гинекологическая патология в исследуемых группах

Патология	1 группа, n=147		2 группа, n=114		p
	абс.	%	абс.	%	
ВЗОМТ	16	10,9	7	6,1	0,17
Опухоли матки и придатков	8	5,4	5	4,4	0,71
Полипы эндометрия	8	5,4	5	4,4	0,71
Генитальный эндометриоз	8	5,4	6	5,3	0,97
Бесплодие I и II	4	2,7	3	2,6	0,96
Обильные менструации	8	5,4	5	4,4	0,71
ИППП	16	10,9	11	9,6	0,73
Внематочная беременность	1	0,7	1	0,9	0,85
Количество диагнозов на одну пациентку	0,5		0,4		

Особое внимание было уделено инфекционному фону в обеих группах. Учитывались перенесенные детские инфекции; возраст, когда они были перенесены, с акцентом на препубертатный и пубертатный периоды; учитывали ИППП, бактериальные и вирусные инфекции в анамнезе; бактерионосительство в анализах мочи (табл. 9). Необходимо отметить, что у 7 пациенток 1 группы (4,8%) в предыдущие беременности проводилось стентирование мочеточников, во 2 группе таких беременных было две (1,8%).

Таблица 9 - Инфекционный фон в клинических группах (перенесенные инфекционные и вирусные заболевания в анамнезе)

Перенесенные заболевания	1 группа, n=147		2 группа, n=114	
	абс.	%	абс.	%
Корь	24	16,3	16	14,0
Ветряная оспа	137	93,2	104	91,2
Трихомонадный вагинит	4	2,7	3	2,6
Лues в анамнезе	2	1,4	0	0
ИФА IgM ЦМВИ +	2	1,4	2	1,8
ИФА IgG ЦМВИ +	88	59,9	62	54,4
ИФА IgG toxo +	64	43,5	51	44,7
ИФА IgG chlamidia trachomatis +	9	6,1	7	6,1
ИФА IgG rubella +	118	80,3	92	80,7
Острые вирусные / бактериальные инфекции	36	24,5	21	18,4
ВПЧ	16	10,9	8	7,0

Выявлены были беременные с положительным уровнем иммуноглобулина (Ig)M к ЦМВ инфекции (ЦМВИ) в двух случаях в 1 группе (1,4%) и в двух во 2-ой (1,8%). В остальных случаях IgM был отрицательным. Анализ продемонстрировал (табл. 9) отсутствие различий в частоте перенесенных инфекционных заболеваний в обеих группах. Были детские инфекции в препубертатном и пубертатном периодах: корь в 1 группе у 7 пациенток (4,8%), во 2-ой у 5-ти (4,4%); ветряная оспа в 1 группе у 17 пациенток (11,6%), во 2-ой у 11 (9,6%). Особых отличий в частоте перенесенных детских инфекций в периодах пре- и пубертата не выявлено, следовательно, период становления репродуктивной системы в обеих группах протекал в равных условиях.

Внимание уделено менструальной функции: менархе, длительность менструации и менструального цикла (МЦ), её становлению, беременностям в анамнезе, методам родоразрешения (табл. 10). Не найдено отличий в показателе возраста менархе ($p=0,145$), что отображено в таблице 12 и на рисунке 3: медиана (Me) в 1 группе составила 13 лет, во 2-ой - 14 лет, при одинаковых показателях нижней и верхней квартили – [12,0; 14,0]. Анализ длительности самой менструации (дни) выявил статистическую разницу между группами, $p=0,000$ (рис. 4). Средний показатель длительности менструации был выше в 1 группе (табл. 10). Между уровнями показателей длительности МЦ (дни) также имеется статистическая разница, $p=0,000$. Средний показатель в 1 группе ниже, чем во 2-ой (табл. 12, рис. 5): 28,05(0,31) дня и 29,2(2,43) дня соответственно, а медиана в обеих группах одинакова и составляет 28,0 дней.

Таблица 10 - Менструальная функция в группах исследования

Показатель	1 группа, n=147 M±m, Me [25; 75%]	2 группа, n=114 M±m, Me [25; 75%]	p=
Возраст менархе (лет)	13,14±1,09 13,0 [12,0; 14,0]	13,61±1,35 14,0 [12,0; 14,0]	0,145
Длительность менструации, дни	5,05±0,66 5,0 [5,0; 5,0]	5,0±0,49 5,0 [5,0; 5,0]	0,000
Длительность МЦ, дни	28,05±0,31 28,0 [28,0; 28,0]	29,200±2,43 28,0 [28,0; 30,0]	0,000

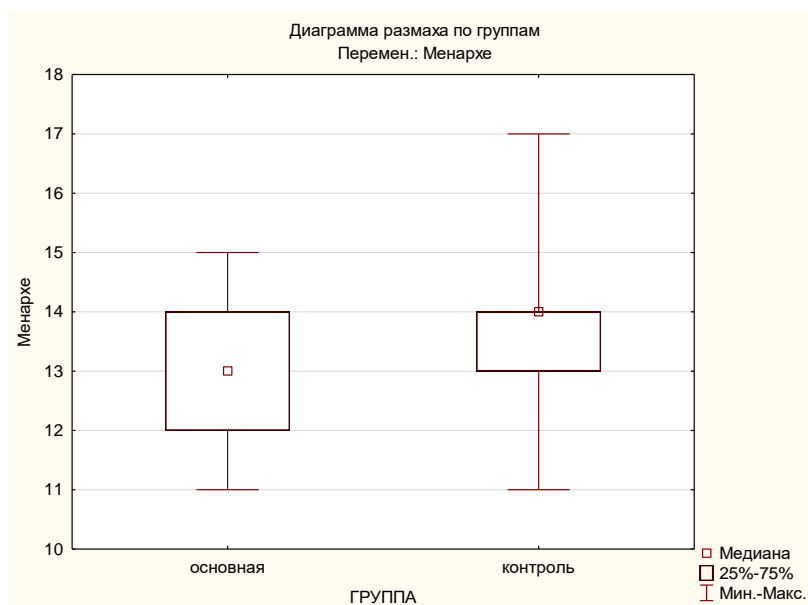


Рисунок 3 - Возраст менархе (лет) в группах

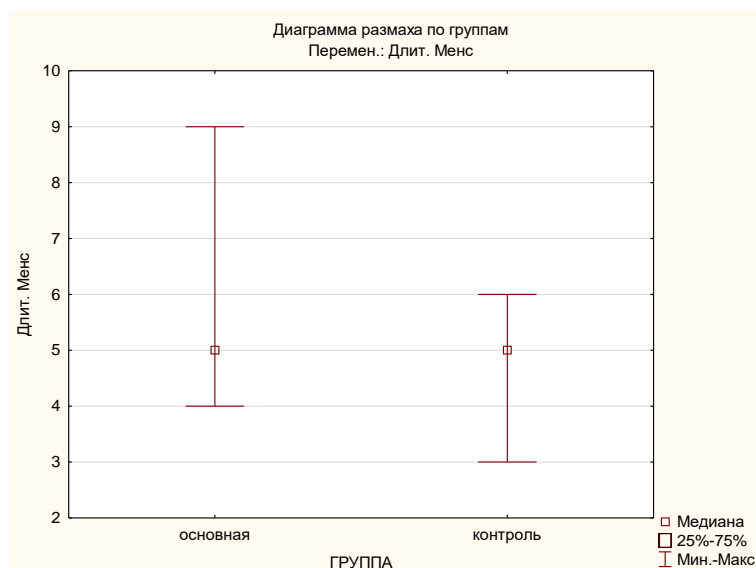


Рисунок 4 - Длительность менструации (дни) в группах

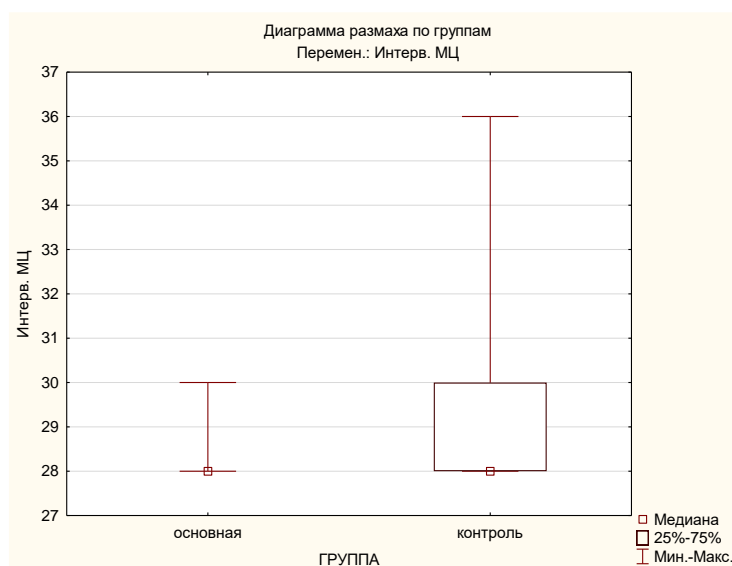


Рисунок 5 - Длительность МЦ (дни) в группах исследования

Был изучен акушерский анамнез в группах (табл. 11). Первая беременность в 1,7 раза чаще была во 2 группе, чем в 1-ой, а вторая в 1,5 раза чаще в 1 группе, чем во 2-ой. Третья беременность в 1,2 раза была чаще во 2 группе, чем в 1-ой. Первая группа отличалась по частоте проведения одного искусственного аборта: в 1 группе они были в 2,1 раза чаще (33,33%), чем во 2-ой (15,79%). Частота операций кесарева сечения в анамнезе в обеих группах была сопоставима: 10,88% в 1 группе и 10,53% во 2-ой.

Таблица 11 - Акушерский анамнез в группах исследования

Показатель	1 группа, n=147		2 группа, n=114	
	абс.	%	абс.	%
Беременность по счету:				
Первая	35	23,81	47	41,23
Вторая	72	48,98	38	33,33
Третья	20	13,61	19	16,67
Четвертая и выше	20	13,61	10	8,77
Анамнез акушерский:				
Кесарево сечение	16	10,88	12	10,53
Артифициальные аборт (один)	49	33,33	18	15,79

Оценен возраст беременных, их вес до настоящей беременности, измерен рост и проведен расчет ИМТ в обеих группах (табл. 12).

Таблица 12 - Характеристика трофологических показателей в группах

Показатель	1 группа, n=147 M±m, Me [25; 75%]	2 группа, n=114 M±m, Me [25; 75%]	p=
Возраст (лет)	29,90±4,66 30,00 [27,0; 32,0]	29,04±4,62 28,50 [26,0; 32,0]	0,921
Вес (кг)	60,50±12,84 60,00 [52,0; 67,0]	64,31±13,63 63,00 [53,0; 70,0]	0,497
Рост (м)	52,62±2,45 53,00 [51,0; 54,0]	53,42±2,66 53,50 [52,0; 55,0]	0,048
ИМТ (кг/м ²)	22,29±3,94 22,00 [19,0; 24,0]	22,46±4,21 21,50 [20,0; 25,0]	0,497

Не выявлено статистически достоверной разницы в показателях возраста среди беременных обеих группах (рис.6), p=0,921.

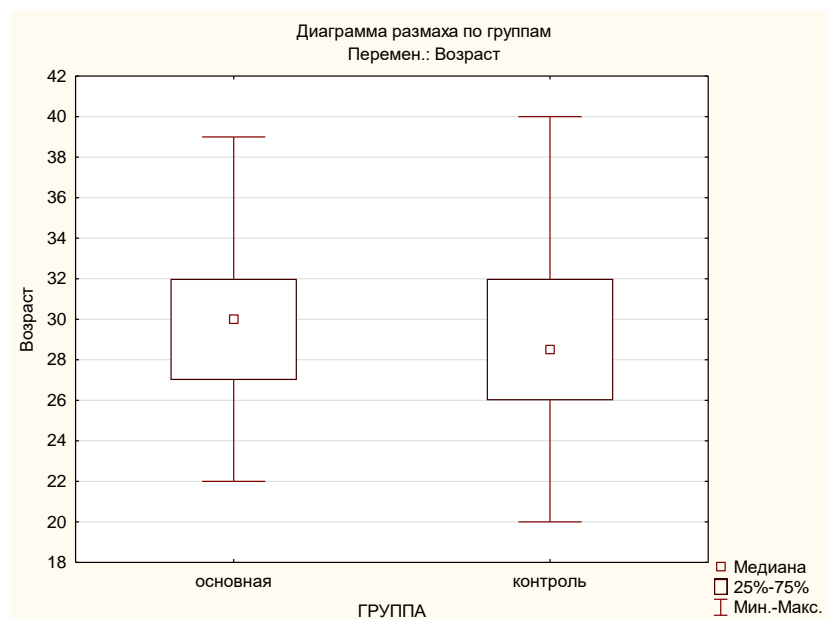


Рисунок 6 – Возраст (лет) беременных в группах обследования

Анализ веса также не выявил статистических отличий между группами ($p=0,497$), а при анализе роста имелось статистическое отличие ($p=0,048$), что не отразилось на средних показателях ИМТ, $p=0,497$ (рис. 8).

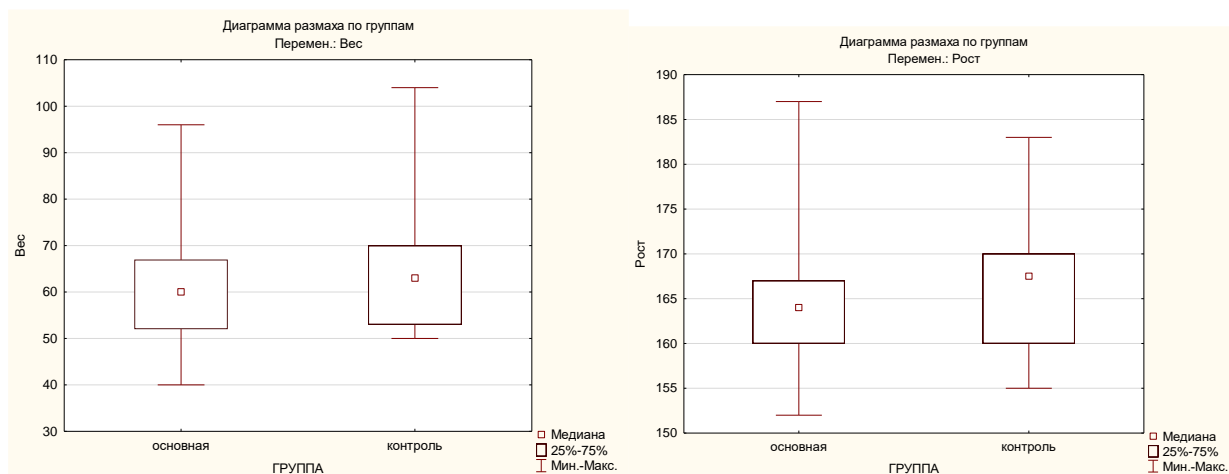


Рисунок 7 – Вес (кг) и рост (м) в клинических группах исследования

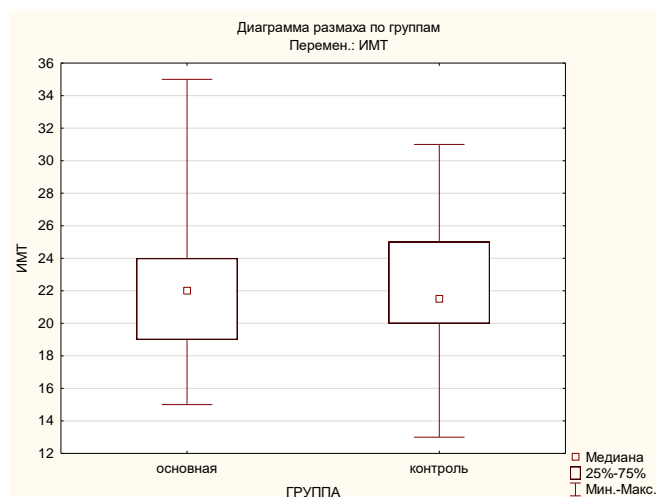


Рисунок 8 - ИМТ (кг/м²) в обеих группах исследования

3.2. Течение настоящей беременности.

У всех обследуемых пациенток беременности наступили спонтанно. Прегравидарная подготовка (приём фолиевой кислоты 400 мкг в сутки) была в 1 группе у 48 беременных (32,7%), во 2-ой у 34 (29,8%). Гестагены для нормализации МЦ использовали 4 беременные 1 группы (2,7%) и три (2,6%) во 2-ой.

Между группами имелись статистически достоверные отличия в частоте имевших место инфекционных осложнений во время настоящей беременности: в 1 группе у 24,5% (36 беременных) и во 2-ой у 14,0% (16 беременных). При этом инфекции у беременных не повторялись. В 1 группе в 3,2 раза чаще были отиты, в соответствии с критериями Стьюдента это имело отличие, близкое к статистически значимому ($p=0,05$), что показано в таблице 15. В 1 группе в 1,5 раза чаще было обострение хронического тонзиллита ($p=0,63$) и ЦМВИ ($p=0,46$). Острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ), которые в 1 группе были у 8 беременных (5,4%) и во 2-ой у 4 беременных (3,5%), также чаще в 1,5 раза были в 1 группе ($p=0,46$)***.

*** Карахалис Л.Ю., Иванцов Н.С. Профилактика осложненных родов путем нормализации вагинального микробиоценоза. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):31–35.

Таким образом, число пациенток с повышенным инфекционным фоном в 1 группе (24,5%) статистически значимо отличается от 2 группы (14,0%), так как уровень значимости p критерия Стьюдента равен $0,03 < 0,05$ (табл. 13).

Таблица 13 - Перенесенные инфекции во время настоящей беременности

Патология	1 группа, n=147		2 группа, n=114		p
	абс.	%	абс.	%	
Отит	12	8,2	3	2,6	0,05
Обострение ЦМВИ	8	5,4	4	3,5	0,46
ОРВИ	8	5,4	4	3,5	0,46
Обострение хронического тонзиллита	4	2,7	2	1,8	0,63
Обострение хронического гайморита	4	2,7	3	2,6	0,96

3.3. Изменения pH вагинальной жидкости и длины цервикального канала на фоне беременности в исследуемых группах.

В течение всей гестации проводилась оценка pH ВЖ, ЦМ, определение иммунологических показателей цервикального секрета в указанные сроки беременности. В соответствии с дизайном исследования, в 1 группе проводилось интравагинальное введение препарата ЛБ, а во 2 группе введение не проводилось. В таблице 14 представлены данные pH ВЖ в течение всей беременности и проведена их оценка.

Таблица 14 - Уровень pH ВЖ в течение беременности

Сроки взятия материала, недели	1 группа, n=147 M±m, Me [25; 75%]	2 группа, n=114 M±m, Me [25; 75%]	p=
I (11-14 недель)	4,92±0,25 4,9 [4,8; 5,0]	4,28±0,19 4,35 [4,2; 4,4]	0,000
II (18-21 недель)	4,64±0,35 4,5 [4,5; 4,8]	4,55±0,23 4,5 [4,5; 4,8]	0,455

III (30-34 недель)	4,63±0,35 4,5 [4,5; 4,8]	4,65±0,18 4,5 [4,5;4,8]	0,583
IV (36-41 недель)	4,55±0,30 4,5 [4,2; 4,8]	4,64±0,17 4,7 [4,5; 4,8]	0,286
$p^{11-14 \text{ нед} - 36-41 \text{ нед}}$	0,000	0,000	

Анализ рН ВЖ показал статистическую разницу в 11-14 недель беременности между группами, $p=0,000$ (рис. 9), что определено критериями включения/исключения.

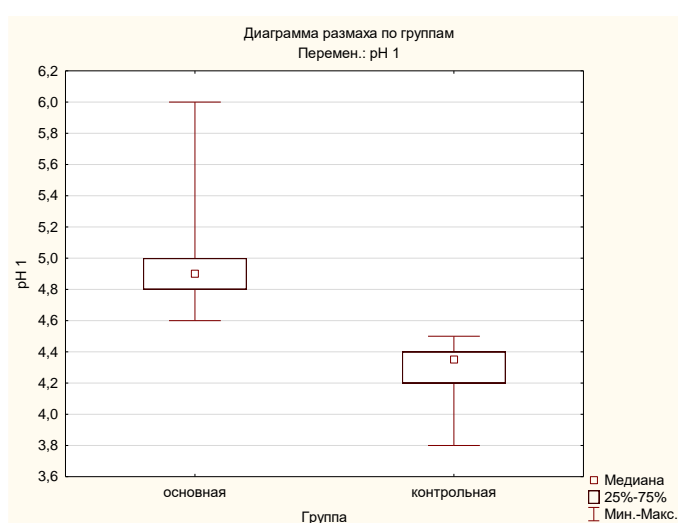


Рисунок 9 – Исходные показатели рН ВЖ в группах

Уровень рН ВЖ, который соответствовал 18-21 неделе беременности ($p=0,455$); 30-34 неделе ($p=0,583$) показал, что медиана и средние показатели в обеих группах сравнимы (рис. 10). Таким образом, на фоне использования препарата ЛБ в 1 группе произошло снижение показателя рН ВЖ, приблизившееся к показателям 2 группы.

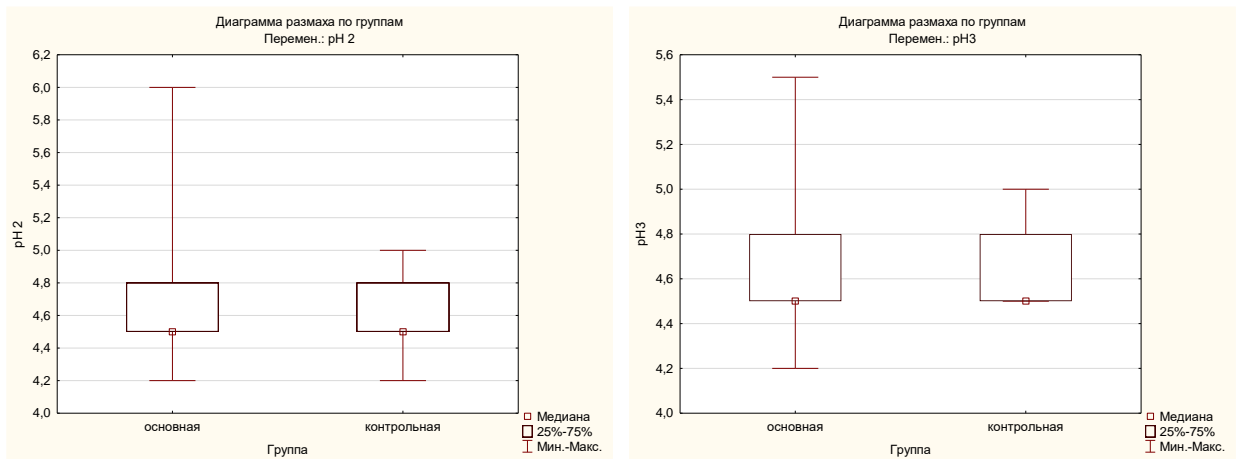


Рисунок 10 – Уровень pH ВЖ в сроки беременности 18-21 и 30-34 недели

Перед родами (36-41 неделя) в 1 группе уровень pH ВЖ был ниже, хотя статистически и недостоверно, $p=0,286$ (рис. 11).

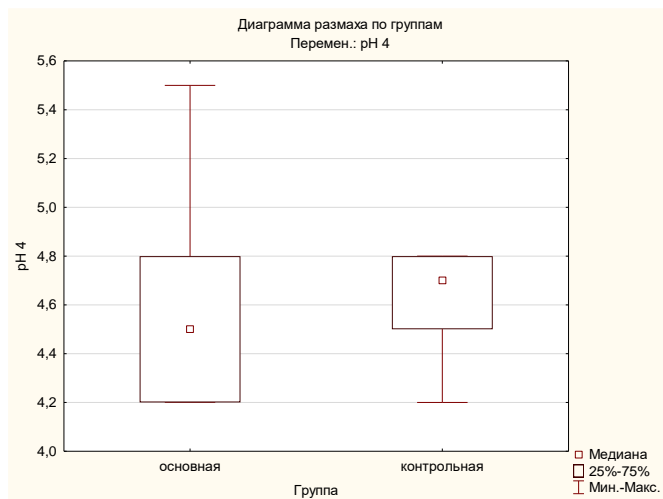


Рисунок 11 – Показатели pH перед родами (36-41 неделя беременности)

В 1 группе уже к 18-21 неделе отмечено статистически достоверное снижение уровня pH ВЖ по сравнению со сроком беременности 11-14 недель, $p=0,000$ (рис. 12). Аналогичная тенденция выявлена и при сравнении pH ВЖ в 11-14 недель и 30-34 недели беременности, $p=0,000$, а также 11-14 недель и 36-41 неделя, $p=0,000$ (рис. 13). Уровни pH₁ соответствуют сроку беременности 11-14 недель; pH₂ – 18-21 неделя; pH₃ – 30-34 недели и pH₄ – 36-41 неделя.

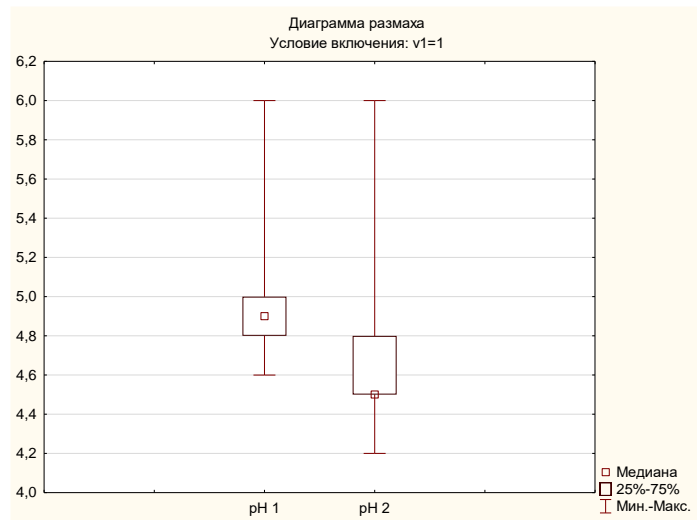


Рисунок 12 – Сравнение показателя рН ВЖ в 1 группе в 11-14 и 18-21 недели беременности

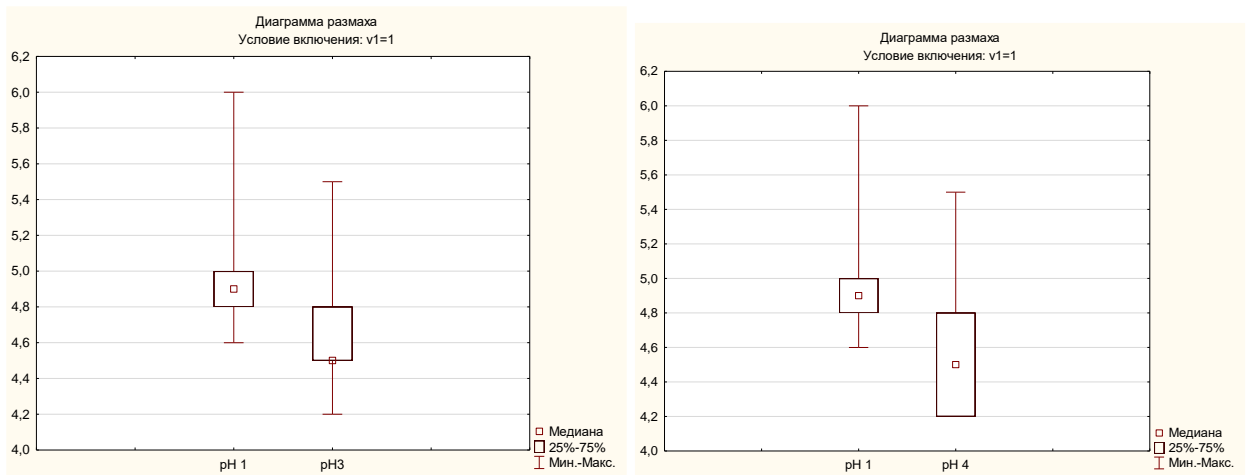


Рисунок 13 – Сравнение уровня рН ВЖ в 1 группе в динамике в 11-14 и 30-34 недели, 11-14 и 36-41 недели беременности

Статистической разницы уровня рН ВЖ в 18-21 недели и 30-34 недели не выявлено, $p=0,681$. Также нет отличий при сравнении рН в 18-21 и 36-41 недели ($p=0,170$) и в 30-34 и 36-41 недели беременности ($p=0,137$), рисунок 14.

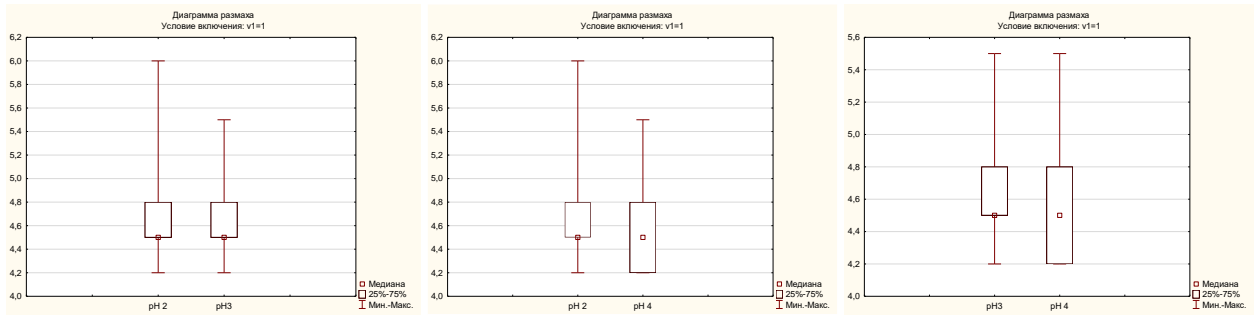


Рисунок 14 – Сравнение показателей рН ВЖ в 1 группе в разные сроки гестации

Во 2 группе также имеется значимая достоверная разница в уровне рН ВЖ при сравнении показателей на сроке беременности 11-14 и 18-21 неделя (рис. 15), при $p=0,000$.

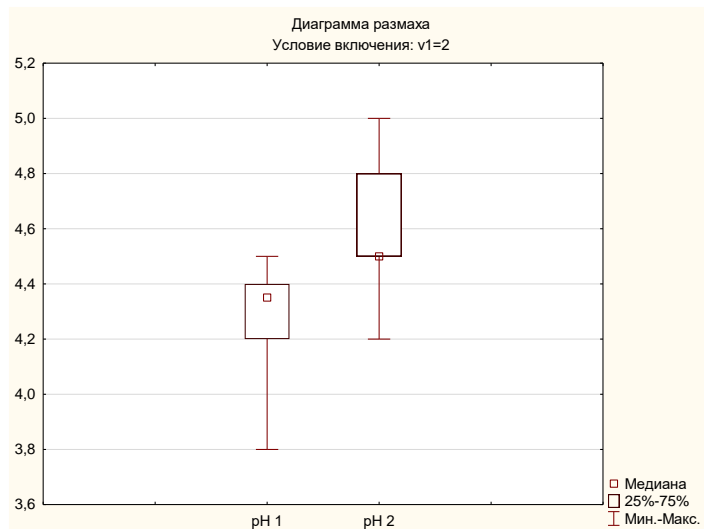


Рисунок 15 – Показатели уровня рН ВЖ во 2 группе в 11-14 и 18-21 недели

Имеется значимая разница во 2 группе при сравнении показателя рН ВЖ в сроках 11-14 и 30-34 недели беременности ($p=0,000$), а также 11-14 и 36-41 недели беременности ($p=0,000$), что показано на рис. 16.

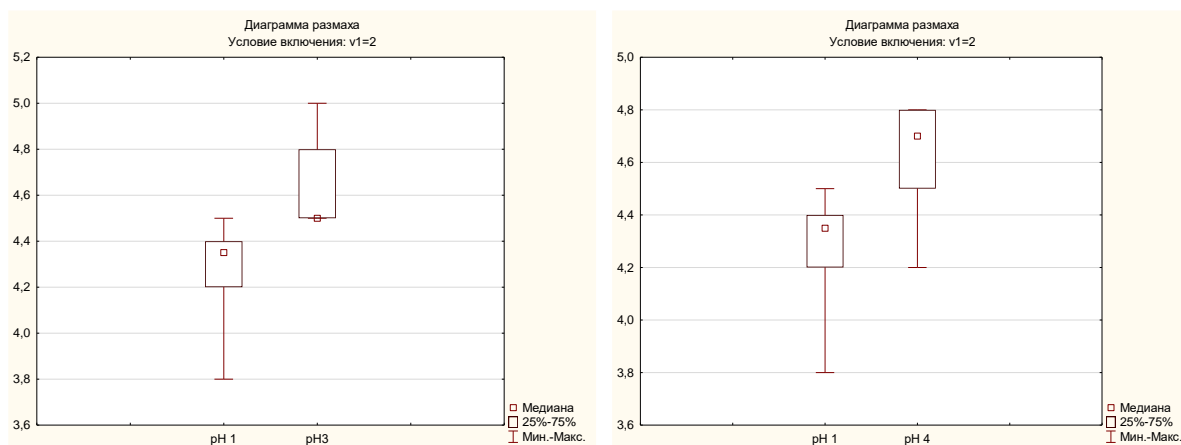


Рисунок 16 – Уровень рН ВЖ в 11-14 и 30-34 недели, 11-14 и 36-41 недели

Разница в уровне рН ВЖ во 2 группе отсутствует только при сравнении показателей, которые были определены на сроке беременности 18-21 и 30-34 недели, $p=0,126$ (рис. 17).

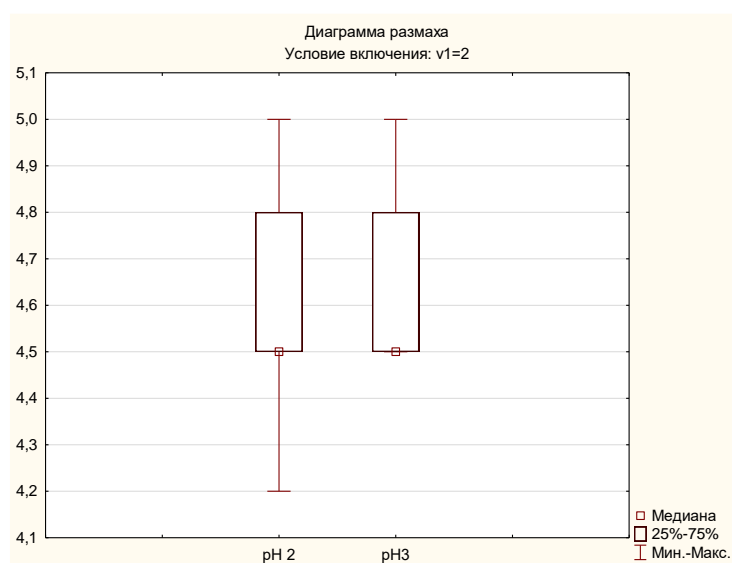


Рисунок 17 – Уровень рН ВЖ в 18-21 и 30-34 недели беременности

В 1 группе от I-го исследования (11-14 недель) и до IV-го (36-41 неделя) наблюдается статистически достоверное снижение показателей рН ВЖ ($p=0,000$), что показано на рис. 18. Анализируя данные диаграммы, можно говорить о плавном снижении показателей рН: среднего арифметического и медианы. Во 2 группе произошло статистически значимое повышение показателей рН ВЖ ($p=0,000$), что показано на рисунке 19.

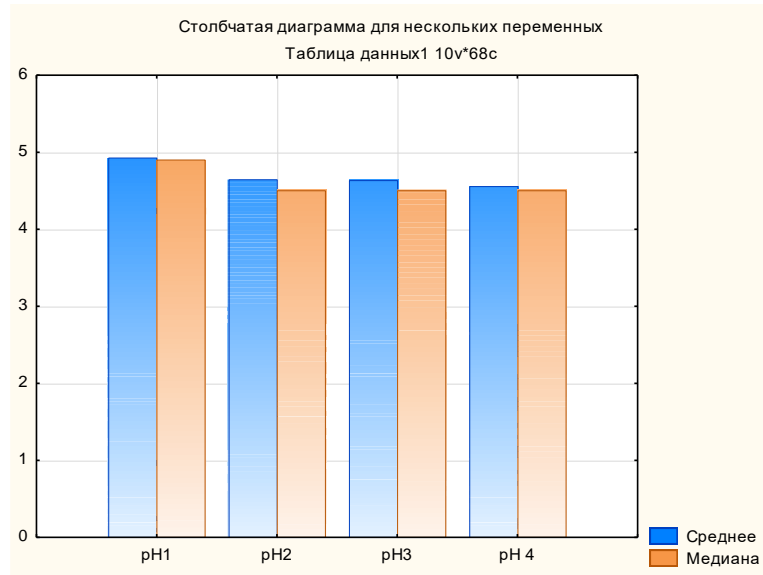


Рисунок 18 - Изменение уровня pH ВЖ в 1 группе в течение беременности

Анализ полученных данных позволяет нам сделать вывод: в 1 группе на фоне введения во время беременности препаратови ЛБ, уровень pH ВЖ, который при первом исследовании был исходно статистически значимо выше ($p=0,000$), к концу беременности приблизился к норме ($Me=4,5$), а показатель среднего арифметического стал $4,55(0,3)$, при этом во 2 группе $Me=4,7$ и среднее арифметическое $4,64(0,17)$, несмотря на то, что в 1 группе в I триместре был клинически и лабораторно диагностирован дисбиоз влагалища.

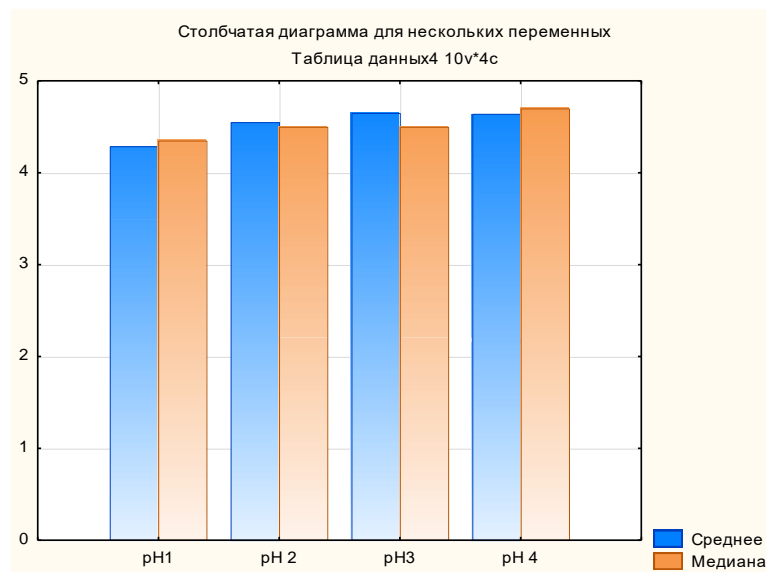


Рисунок 19 - Изменение уровня pH ВЖ во 2 группе в течение беременности

Анализ 18 клинических исследований, охвативший 20 232 преждевременно родивших женщин, показал, что именно перенесенный БВ в сроке 16-20 недель беременности способен вызвать ПР [4; 106]. В мета-анализе «Бактериальный вагиноз, как фактор риска преждевременных родов» показано, что своевременная диагностика БВ и назначенная терапия, снижают частоту ПР. Для скрининга использовали показатель рН влагалищного отделяемого, анализ проводили два раза в неделю. Это привело к снижению частоты ПР в 7 раз в сравнении с группой беременных, где контроль рН не проводился: с 2,2% до 0,3% [73]. Мы предлагаем не ждать развития осложнений беременности, а путем введения интравагинально препаратов ЛБ профилактировать их.

Сравнение изменений среднеарифметического показателя рН ВЖ на протяжении беременности в обеих группах (диаграмма 1), демонстрирует стабильное снижение рН ВЖ на фоне использования препаратов лактобактерий ($p=0,000$)**.

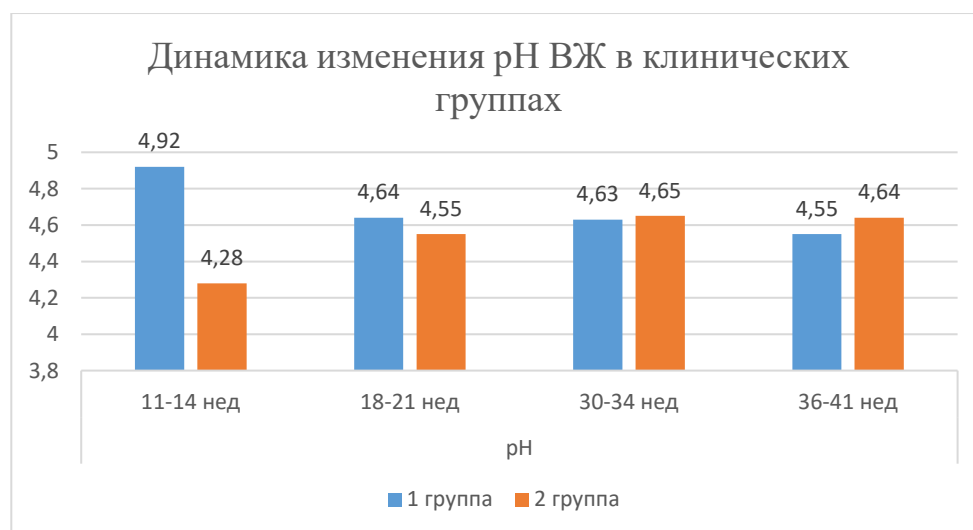


Диаграмма 1 – Изменение уровня рН ВЖ в обеих группах ($M \pm m$)

**Данные опубликованы в статье - Иванцов, Н.С. Коррекция состояния микробиоты влагалища у беременных / Н.С. Иванцов, Л.Ю. Карахалис / Материалы Пленума Правления РОАГ и XIII регионального научно-образовательного форума «Мать и дитя». – 2020. – С.34-35.

Объективным критерием отсутствия угрозы прерывания беременности служит ЦМ – измерение длины цервикального канала по методике, описанной во 2 главе. Эхографически оценивалась длина ЦК – цервикометрия (ЦМ), результаты измерения представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Длина цервикального канала (мм) в клинических группах

Декретированные сроки, недели	1 группа, n=147 M±m, Me [25;75%]	2 группа, n=114 M±m, Me [25;75%]	p=
I (11-14 недель)	40,14±3,21 40,0 [39,0; 42,0]	39,27±2,46 39,0 [38,0; 41,0]	0,238
II (18-21 недель)	38,10±4,29 39,0 [36,0; 40,0]	37,84±2,44 39,0 [36,0; 40,0]	0,704
III (30-34 недель)	36,24±5,39 37,0 [36,0; 39,0]	35,77±4,967 37,0 [34,0; 38,0]	0,607
IV (36-41 недель)	34,00±5,49 34,5 [31,0; 37,0]	34,19±4,59 35,0 [33,0; 37,0]	0,800
$p^{11-14 \text{ нед} - 36-41 \text{ нед}} =$	0,000	0,000	

К концу беременности наблюдалось статистически значимое плавное снижение длины ЦК в обеих группах, но показатели оставались в пределах нормы и различий между группами не выявлено: в 10-11 недель $p=0,238$; в 18-21 неделю $p=0,704$; в 30-34 недели $p=0,607$; в 36-41 неделю $p=0,800$.

Если проанализировать в каждой группе минимальные показатели ЦМ, то оказалось, что в сроке 11-14 недель минимум в 1 группе $ЦМ_1=32$ мм и во 2 группе $ЦМ_1=33$ мм (рис. 20); в 18-21 недели беременности соответственно: $ЦМ_2=32$ мм в 1 группе и $ЦМ_2=30$ мм во 2 группе (рис. 20); в 30-34 недели: $ЦМ_3=29$ мм в 1 группе и $ЦМ_3=21$ мм во 2 группе и в 36-41 неделю: $ЦМ_4=24$ мм в 1 группе и $ЦМ_4=21$ мм во 2 группе беременных (рис. 21). Таким образом, на фоне использования препарата ЛБ, показатели ЦМ не отличались от группы без их использования, несмотря на исходный дисбиоз влагалища в 1 группе.

ЦМ₁ соответствовал определению длины ЦК в 11-14 недель беременности, ЦМ₂ – в 18-21 неделю, ЦМ₃ – в 30-34 недели и ЦМ₄ - в 36-41 неделю.

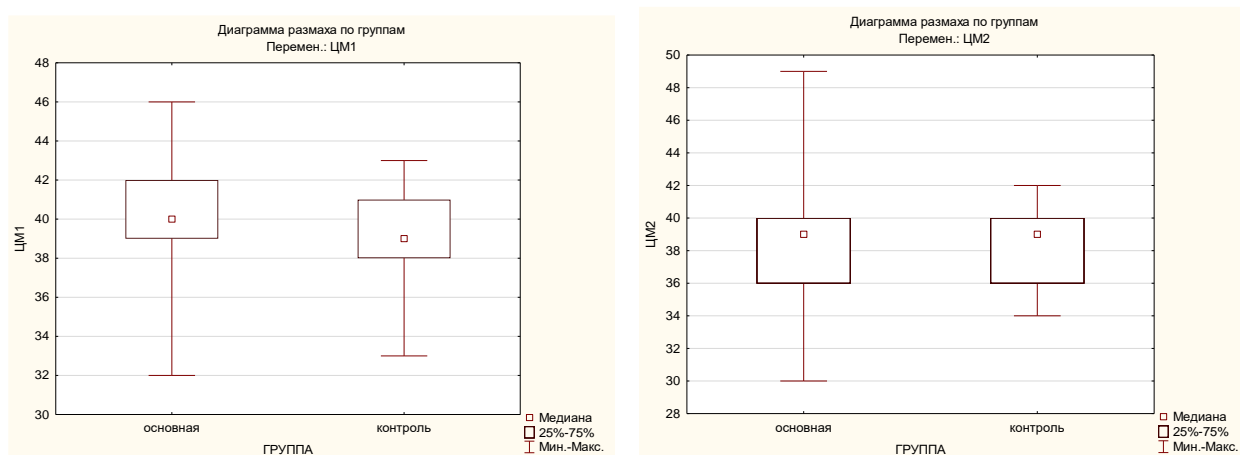


Рисунок 20 – Показатели ЦМ (мм) в 11-14 и 18-21 недели беременности

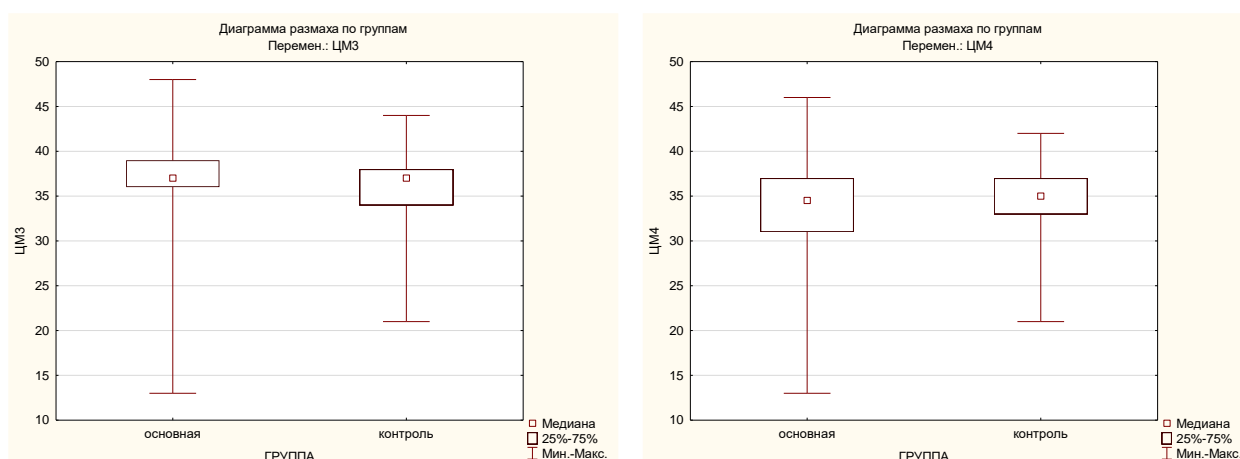


Рисунок 21 - Показатели ЦМ (мм) в 30-34 и 36-41 недели беременности

Таким образом, длина шейки матки в 1 группе на фоне использования препарата лиофилизированной культуры лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* (LCD) была не менее 24 мм даже накануне родов. Начиная с 18-21 недели мы отметили во 2 группе уменьшение длины ЦК при более стабильных показателях длины ЦК в 1 группе. Необходимо отметить, что в обеих группах были пациентки с угрозой выкидыша: 2,0% в 1 группе и 13,2% во 2-ой. По критериям Знаков и Вилкоксона отличие медиан от I исследования до IV-го

статистически значимо как в 1 группе (рис. 22), $p=0,000$, так и во 2 группе ($p=0,000$), что показано на рисунке 23*.

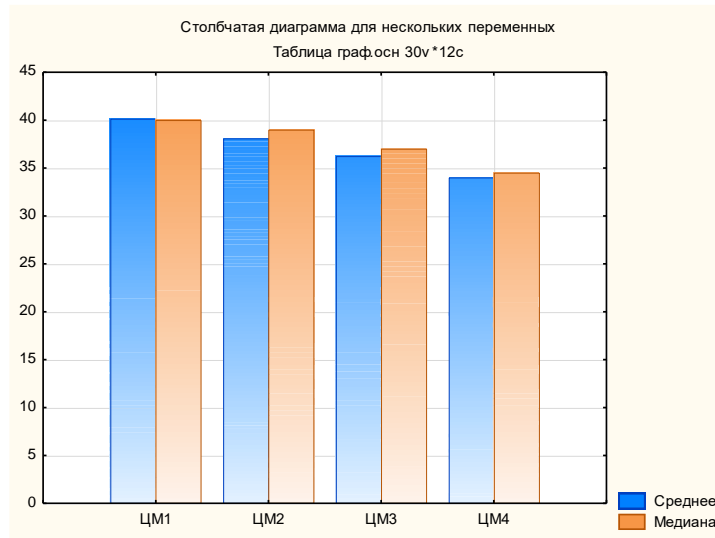


Рисунок 22 - Изменение длины цервикального канала (мм) в 1 группе

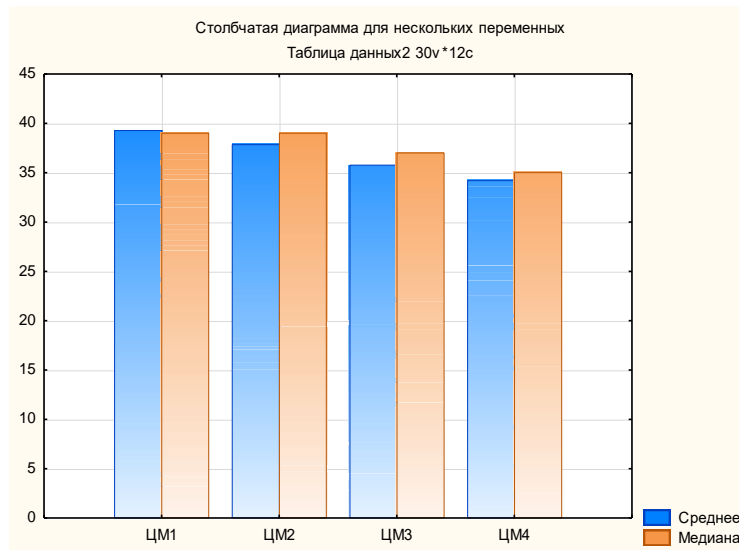


Рисунок 23 - Изменение длины цервикального канала (мм) во 2 группе

На фоне использования в 1 группе препарата ЛБ угроза выкидыша была в 7 раз ниже: в 1 группе 2,0% и во 2-ой 13,2%.

*Данные опубликованы в статье - Карахалис, Л.Ю. Влияние влагалищной микробиоты на течение беременности и роды. / Л.Ю. Карахалис, Н.С. Иванцев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. - №27(6). – С. 30–43.

Таким образом, определение рН ВЖ и ЦМ во время беременности способствует выявлению возможных нарушений микробиоты влагалища, может быть использовано как контроль излеченности дисбиоза, снижая не только экономическое бремя, но и уменьшая время, необходимое для обследования. Своевременное выявление рецидива дисбиоза влагалища, наблюдаемое при рН выше «4,5», способствует выбору тактики ведения беременной и профилактике невынашивания/недонашивания беременности и ПР. Использование препарата ЛБ во время беременности курсами, способствует более низкому проценту угрозы выкидыша, стабильной длине цервикального канала в течение беременности, что подтверждено данными рН-метрии ВЖ и измерением длины цервикального канала.

3.4. Уровень лактобактерий в клинических группах на фоне беременности.

Следующим этапом исследования стало определение частоты выделения штаммов ЛБ каждого вида: общий уровень роста, обильный рост (10^6 колониеобразующих единиц (КОЕ)), умеренный (10^4 - 10^5 КОЕ) и скудный (10^3 и менее КОЕ), а также вид ЛБ в исследуемых группах (табл. 16). Доля общего уровня ЛБ у беременных 1 группы исходно была в 3,3 раза ниже, чем во 2 группе: 11,56% против 38,60% ($p=0,002$). Доля беременных с повышением общего количества ЛБ увеличилась в 1 группе в 4,2 и достигла максимума к 36-41 неделе: от 11,56% числа беременных до 48,30% ($p=0,001$).

Таблица 16 - Сравнительная характеристика роста ЛБ в группах исследования

1 группа, n=147				
Сроки забора анализа	I (11-14 недель)	II (18-21 неделя)	III (30-34 недели)	IV (36-41 неделя)
Уровень ЛБ	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%
Общий	17/11,56	50/34,01	53/36,05	71/48,30*
Обильный	10/6,80	21/14,29	32/21,77	37/25,17
Умеренный	7/4,76	29/19,73	18/12,24	30/20,41
Скудный	0	0	3/2,04	4/2,72

2 группа, n=114				
Сроки забора анализа	I (11-14 недель)	II (18-21 неделя)	III (30-34 недели)	IV (36-41 неделя)
Уровень ЛБ	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%
Общий	44/38,60**	40/35,09	57/50,00	48/42,11^
Обильный	35/30,70	17/14,91	17/14,91	19/16,67^^
Умеренный	9/7,89	23/20,18	33/28,95	9/7,89
Скудный	0	0	10/8,77	20/17,54

$p^{I-IV}=0,001$ - *; $p^{I-I}=0,002$ - **; $p^{IV-IV}=0,000$ - ^; $p^{IV-IV}=0,005$ - ^^

Мы наблюдали в 1 группе рост доли беременных от минимума к максимуму, составившего 36,8% (от 11,56% до 48,30%), тогда как во 2 группе максимум беременных с наиболее высоким общим уровнем ЛБ достиг 50,0% в III-й декретированный срок (30-34 недели беременности), а затем произошло снижение их количества (диаграмма 2) с превалированием скудного роста, что может приводить как к ПР, так и к другим осложнениям беременности и родов, а также послеродового периода (задержкам лохий, субинволюции матки, ВЗОМТ).

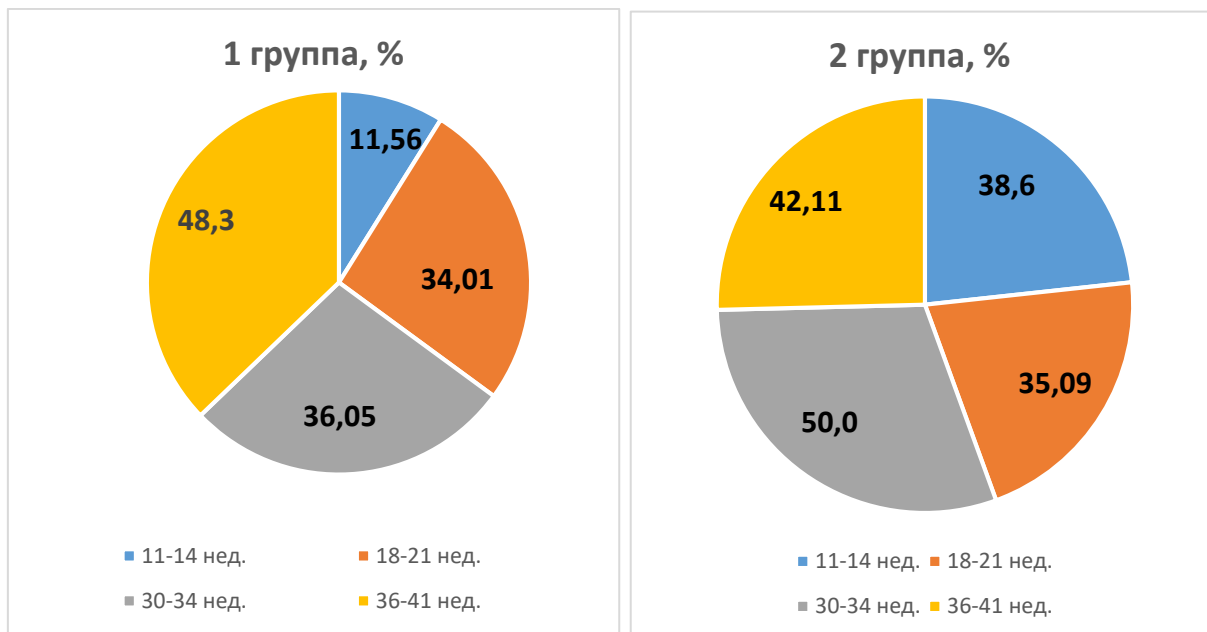


Диаграмма 2 - Изменение числа беременных с общим уровнем ЛБ в группах в течение беременности (%)

В 1 группе отмечен прогрессивный рост числа беременных с общим уровнем ЛБ: на 22,45% от 11-14 недель к 18-21 неделе; на 2,04% от 18-21 к 30-34 неделе и на 12,25% от 30-34 недель к родам, на фоне использования препарата ЛБ всего на 36,74%. Во 2 группе этот показатель составил только 3,51%. Таким образом, в 1 группе произошло увеличение доли беременных с общим ростом ЛБ в 10,5 раз по сравнению со 2 группой ($p=0,000$).

Анализ имеющейся доли беременных с обильным ростом ЛБ в группах представлен на диаграмме 3: использование препарата ЛБ в 1 группе уже к 18-21 неделе увеличило долю беременных с обильным их ростом на 7,49% (с 6,8% до 14,29%), во 2 группе в эти сроки обильный рост ЛБ снизился на 14,03% (с 30,7% до 16,67%). Динамика роста в 1 группе продолжалась: от 18-21 до 30-34 недели составила 7,48% (от 14,29% до 21,77%), от 30-34 к 36-41 неделе на 3,4% (с 21,77% до 25,17%). Во 2 группе доля беременных с обильным ростом ЛБ к 30-34 неделе не изменялась относительно 18-21 недели (14,91%). Только к 36-41 неделе произошло небольшое увеличение числа беременных с обильным ростом ЛБ до 16,67% (на 1,76%). В течении беременности доля беременных с обильным ростом в 1 группе увеличилась на 18,37% (с 6,8% до 25,17%), а во 2 группе снизилась на 14,03% (с 30,7% до 16,67%). В 1 группе увеличение доли беременных в течение беременности с обильным ростом составило 3,7 раза и во 2 группе произошло снижение обильного роста ЛБ в 1,8 раза ($p=0,005$).

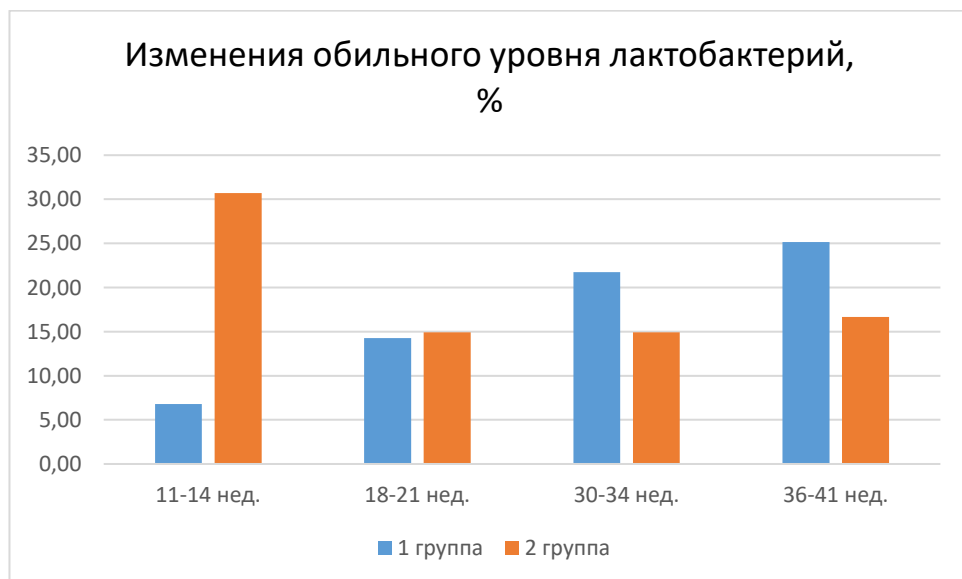


Диаграмма 3 - Показатели обильного роста лактобактерий (%) в группах

Доля беременных с умеренным ростом числа ЛБ от I-го ко II-му исследованию в 1 группе увеличилась в 4 раза: с 4,76% до 19,73% ($p=0,001$), тогда как во 2 группе, за счет выраженного снижения доли беременных с обильным ростом ЛБ на 15,79%, увеличилась доля беременных с умеренным ростом к 18-21 неделе на 12,29% (с 7,89% до 20,18%), с увеличением на 8,77% к 30-34 неделе (с 20,18% до 28,95%) и снижением к 36-41 неделе на 21,06% (с 28,95% до 7,89%). В 1 группе доля беременных с умеренным ростом на протяжении беременности увеличилась в 3,7 раза при отсутствии за этот период изменений в умеренном росте ЛБ во 2 группе (диаграмма 4).

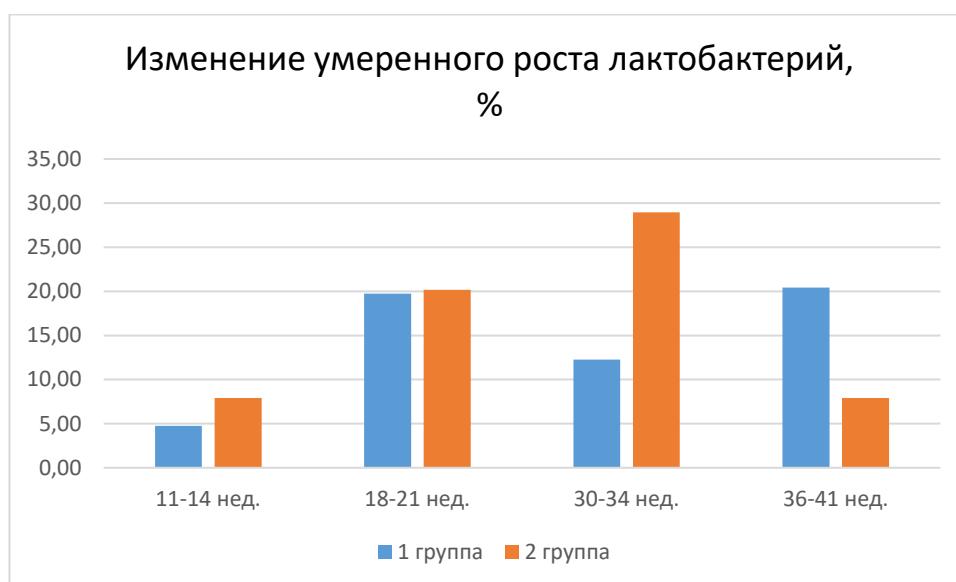


Диаграмма 4 - Изменение умеренного роста лактобактерий (%) в группах

Скудный рост ЛБ определен в 30-34 недели беременности в обеих группах: в 1 группе у 2,04% и во 2-ой у 8,77%. В 30-34 недели скудный рост ЛБ был у 2,72% в 1 группе и у 17,54% во 2-ой (табл. 18), что обусловлено снижением в последней частоты выделения обильного и умеренного роста.

Были изучены разновидности ЛБ, которые дали рост, при помощи Масс-спектрометрии MALDI TOF, позволяющей анализировать белковый спектр клеток, с ее помощью выделены *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* как основные виды вагинальных ЛБ, которым принадлежат лидирующие позиции [185, 211]. Если росли штаммы *L. iners* выявляли и их [16; 45; 230; 246].

Несмотря на многообразие ЛБ, определяемых во влагалище женщин, не удается определить ни одного вида, который присутствовал бы у всех [25], по мере прогрессирования беременности количество ЛБ увеличивается [47]. Какие ЛБ воздействуют на иммунитет, экспрессию цитокинов, стимулируют/подавляют воспаление в популяции, известно [33], однако, как это происходит у беременных, до сих пор остается не известным.

Оказалось, что одни ЛБ замещались другими или УПФ, также могли не определяться в последующем: определяемая в 1 группе при I исследовании *L. vaginalis* замещалась на *L. crispatus* (II исследование), затем на *L. gasseri* в ассоциации со *Streptococcus agalactiae* и *Candida albicans*, которые и вовсе при IV исследовании не определялись. Похожая картина наблюдалась нами при изначальном определении *L. reuteri*, которая замещалась *Candida albicans*, затем ассоциацией *Candida albicans* и *L. jensenii*. А *L. plantarum* в сочетании с *Candida albicans* замещалась на умеренный рост *L. plantarum*, затем на штамм *L. fermentum*. Во 2 группе исходно определяемый штамм *L. ultimentis* замещался на обильный рост *L. crispatus*, который сменялся умеренным ростом с последующим его отсутствием.

В 1 группе были ЛБ, которые изначальны не определялись: *L. crispatus*, *L. rhamnosus*, *L. paracasei*, а на фоне использования препарата ЛБ выявлялись уже со II исследования, а способствующий развитию БВ *L. iners* [17] при III исследовании был только у 2,72% и к родам отсутствовал. Были ЛБ, которые вовсе не определялись: *L. delbrueskii*, *L. paralimentarius*, *L. sakei* (табл. 19). Во 2 группе не выделяли *L. fermentum*, *L. rhamnosus*, *L. vaginalis*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, а изначальны определяемая *L. delbrueskii* уже ко II исследованию отсутствовала, были эпизоды определения *L. iners*, *L. paralimentarius*, *L. sakei* (табл. 17). Известно, что *L. delbrueskii* образует вид ЛБ, близкий к *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и определяемая *L. delbrueskii* при I исследовании во 2 группе замещалась штаммами *L. crispatus*, со снижением их в динамике.

Таблица 17 - Разновидности лактобактерий в клинических группах

Вид лакто- бактерий	1 группа, n=147			
	I (11-14 неделя)	II (18-21 неделя)	III (30-34 недели)	IV (36-41 неделя)
	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%
Часто выделяемые				
<i>L. jensenii</i>	14/9,52	11/7,48	14/9,52	22/14,96
<i>L. gasseri</i>	11/7,48	4/2,72	9/6,12	16/10,88
<i>L. crispatus</i>	0	22/14,96	22/14,96	22/14,96
<i>L. fermentum</i>	4/2,72	4/2,72	4/2,72	4/2,72
<i>L. rhamnosus</i>	0	4/2,72	0	8/5,44
Редко выделяемые				
<i>L. vaginalis</i>	4/2,72	0	0	0
<i>L. reuteri</i>	4/2,72	0	0	0
<i>L. plantarum</i>	4/2,72	4/2,72	0	0
<i>L. delbrueskii</i>	0	0	0	0
<i>L. paracasei</i>	0	4/2,72	0	0
<i>L. iners</i>	0	0	4/2,72	0
<i>L. paralimentarius</i>	0	0	0	0
<i>L. sakei</i>	0	0	0	0
2 группа, n=114				
Часто выделяемые				
<i>L. jensenii</i>	17/14,91	8/7,02	8/7,02	4/3,51 [^]
<i>L. gasseri</i>	13/11,40	4/3,51	0	4/3,51
<i>L. crispatus</i>	8/7,02	17/14,91	43/37,72*	35/30,70
<i>L. fermentum</i>	0	0	0	0
<i>L. rhamnosus</i>	0	0	0	0
Редко выделяемые				
<i>L. vaginalis</i>	0	0	0	0
<i>L. reuteri</i>	0	0	0	0
<i>L. plantarum</i>	0	0	0	0
<i>L. delbrueski</i>	4/3,51	0	0	0
<i>L. paracasei</i>	0	0	0	5/4,39
<i>L. iners</i>	0	7/6,14	2/1,75	0
<i>L. paralimentarius</i>	0	4/3,51	0	0
<i>L. sakei</i>	0	0	4/3,51	0

$$p^{III-III}=0,022 - *; p^{IV-IV}=0,012 - ^$$

Между числом беременных в группах с выделенной *L. jensenii* в 11-14 недель разницы не выявлено ($p=0,466$), как и между долей беременных, имеющих *L. gasseri* ($p=0,932$) и другие ЛБ, кроме *L. crispatus*, где слабая взаимосвязь проявляется в некотором отличии доли беременных между

группами ($p=0,068$). При определении доли беременных в течение гестации была выявлена слабая взаимосвязь в 18-21 неделю у беременных, имеющих *L. paralimentarius* ($p=0,20$), в 30-34 недели при выделении *L. gasseri* ($p=0,258$), *L. sakei* ($p=0,20$). В 36-41 неделю - *L. jensenii* ($p=0,168$), *L. gasseri* ($p=0,383$), *L. fermentum* ($p=0,258$), *L. crispatus* ($p=0,102$), *L. rhamnosus* ($p=0,258$), *L. paracasei* ($p=0,20$). Умеренная взаимосвязь имела в уровне *L. crispatus* ($p=0,022$) в сроке 30-34 недели беременности.

Мы сравнили, как менялась доля часто встречаемых ЛБ в зависимости от срока их определения (диаграмма 5 и 6).

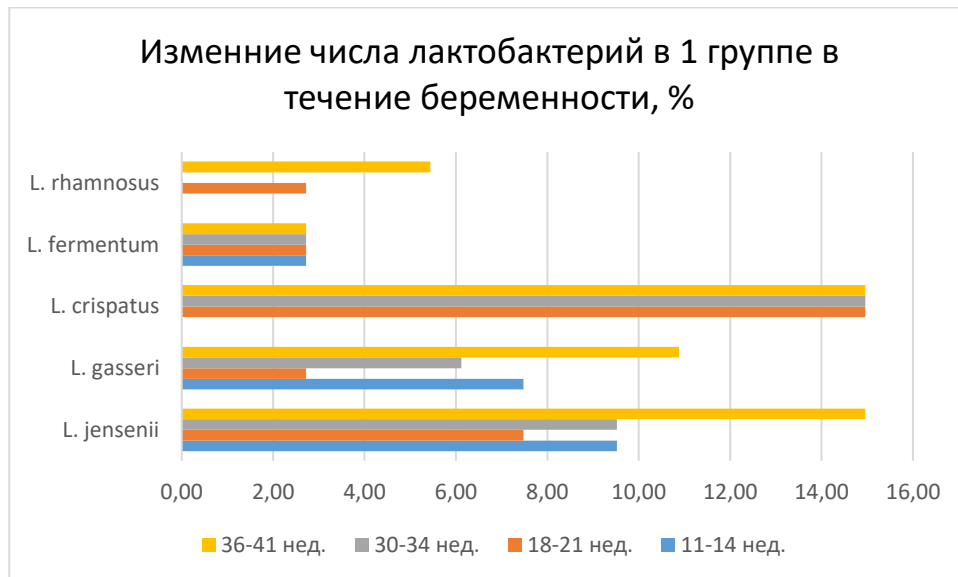


Диаграмма 5 – Уровень часто встречаемых ЛБ (%) при беременности в 1 группе

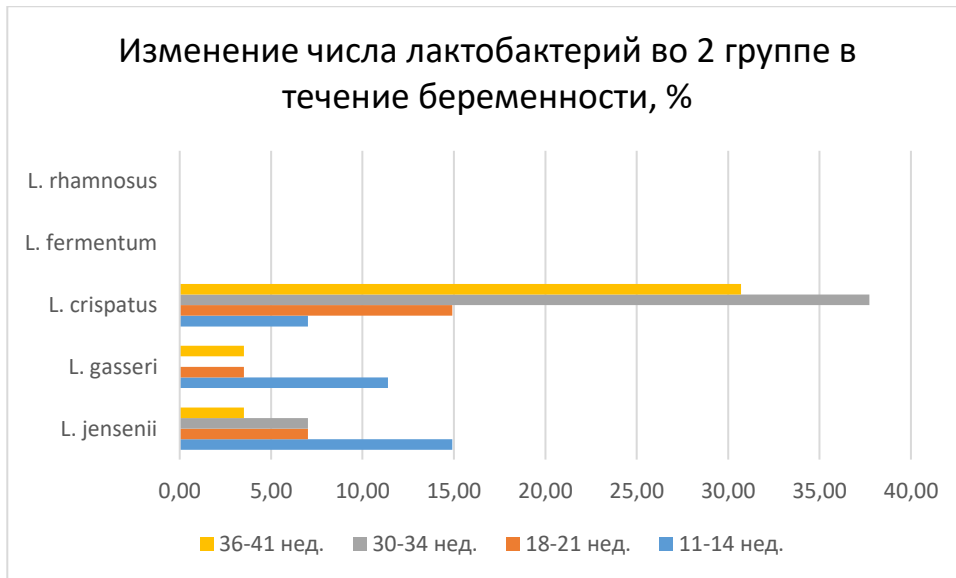


Диаграмма 6 – Уровень часто встречаемых ЛБ (%) при беременности во 2 группе

В 1 группе обильный рост - $\times 10^8$ КОЕ *L. rhamnosus* сочетался с обильным ростом $\times 10^8$ КОЕ *L. crispatus*, штаммы которой к 30-34 неделе статистически отличались между группами ($p=0,022$). Штаммы *L. crispatus* определялись либо самостоятельно, либо в сочетании с *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus*. Обильный рост *L. jensenii* сочетался с обильным ростом *Candida albicans*, обильный рост *L. gasseri* - с обильным ростом фекального энтерококка. Увеличение числа беременных с ростом *L. jensenii* в 1 группе составило 5,44% (от 9,52% в 11-14 недель до 14,96% в 36-41 неделю), а во 2 группе доля беременных с *L. jensenii* снизилась на 11,4% (с 14,91% до 3,51%), статистическая разница в 11-14 недель между группами отсутствовала ($p=0,473$), а при сравнении показателей в 36-41 неделю выявлена статистически значимая разница, $p=0,012$. Изменилась и частота выделения *L. gasseri*: в 1 группе увеличилась на 3,4% (от 7,48% до 10,88%), при слабой статистически незначительной взаимосвязи её увеличения к 30-34 неделе, а во 2 группе снизилась на 7,89% (от 11,4% до 3,51%), также со слабой статистически незначительной взаимосвязью. Разницы в 11-14 недель в показателе уровня *L. gasseri* между обеими группами не выявлено ($p=0,934$). Во 2 группе *L. rhamnosus* и *L. fermentum* в течение всей беременности

отсутствовали, которым принадлежит антагонистическая активность к УПФ [41], при их недостатке течение беременности осложняется***.

Исследования микробиоты влагалища у беременных необходимы для оценки риска развития моделей неблагоприятных экосистем, их динамики, видовой структуры и функции бактериальных сообществ, совместно составляющих микробиом. У здоровых беременных необходимо присутствие большого количества видов ЛБ, которые поддерживают рН ВЖ. Однако факторы, влияющие на микробиоту влагалища и контролирующие её, еще недостаточно изучены.

3.5. Рост и разнообразие условно-патогенной микрофлоры в исследуемых группах.

Результаты масс-спектрометрии позволили изучить состав микробиоты влагалища в клинических группах: УПФ и ЛБ (изолированное их присутствие или сочетание). Результаты с полным отсутствием микрофлоры, которые однозначно интерпретировать нельзя, формируют нестабильный вариант микробиоты влагалища. Были беременные, у которых в трех из четырех исследований отсутствовала микрофлора, а при проведении 4-го исследования выделяли УПФ: в 1 группе таких пациенток было 12,0%, во 2-ой - 9,7%, что требует дополнительного изучения. В условиях динамического изменения микроорганизмов, которое сопутствует беременности до 36-ой недели, отсутствие микрофлоры занимает достаточно длительный период.

В обеих группах в 11-14 недель беременности выявлено отсутствие роста УПФ: в 1 группе у 42,18% (62 беременных) и во 2 группе у 54,39% (62 беременные). Если присутствовало сочетание разных видов УПФ и, хотя бы один вид был с обильным ростом, весь результат считали, как «обильный рост», что соответствовало 10^6 и более КОЕ. При сочетании умеренного и

***Данные опубликованы в статье - Карахалис Л.Ю., Иванцев Н.С. Профилактика осложненных родов путем нормализации вагинального микробиоценоза. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):31–35.

скудного роста результат считали, как «умеренный рост» (10^4 - 10^5 КОЕ) и «скудный рост» соответствовал 10^3 КОЕ и менее (табл. 18).

Таблица 18 - Сравнительная характеристика роста УПФ в группах

1 группа, n=147				
Сроки забора	I (11-14 недель)	II (18-21 неделя)	III (30-34 недели)	IV (36-41 неделя)
Рост УПФ	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%
Рост УПФ	85/57,82	57/38,78	55/37,41	57/38,78
Обильный	50/34,02	46/31,29	30/20,41	15/10,20
Умеренный	35/23,80	7/4,76	21/14,29	35/23,81
Скудный рост	0	4/2,72	4/2,72	7/4,76
2 группа, n=114				
Рост УПФ	52/45,61	39/34,21	39/34,21	30/26,32
Обильный	9/7,89*	5/4,39*	14/12,28 [#]	14/12,28 [#]
Умеренный	39/34,21 [#]	34/29,82*	21/18,42 [#]	12/10,53*
Скудный рост	4/3,51	0	4/3,51 [#]	4/3,51 [#]

$p < 0,05$ - *; $p > 0,05$ - #;

В 1 группе доля беременных с ростом УПФ уменьшилась на 19,04% (с 57,82% до 38,78%), во 2 группе на 19,29% (с 45,61% до 26,32%). В 1 группе у 34,7% было сочетание роста УПФ и ЛБ, во 2-ой группе наоборот, был рост УПФ без ЛБ. Таким образом, локальное введение ЛБ на протяжении беременности, улучшает видовой состав микрофлоры влагалища: в 1 группе присутствует УПФ в сочетании с ростом ЛБ, чаще с *L. jensenii* и *L. gasseri*, реже с *L. crispatus*, *L. fermentum*, *L. paracasei*.

В таблице 19 представлены виды УПФ, которая дала рост в течение наблюдения, продемонстрированы изменения её в течение беременности, характерные для обеих групп. *Candida (albicans+glabrata)* в 1 группе уменьшилась от 26,53% в сроке 11-14 недель беременности до 9,52% на 36-41 неделе, то есть в 2,8 раза (на 17,01%). Во 2 группе доля беременных с ростом *Candida (albicans+glabrata)* за этот же период не изменилась, составив 19,29% и в сроке 11-14 недель, и на 36-41 неделе беременности.

Таблица 19 - Виды условно-патогенной флоры в исследуемых группах

Виды УПФ	1 группа, n=147			
	I (11-14 недель)	II (18-21 неделя)	III (30-34 недели)	IV (36-41 неделя)
	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%
<i>Candida (albicans+ glabrata)</i>	39/26,53	14/9,52	31/21,09	14/9,52
<i>Candida glabrata</i>	4/2,72	0	0	0
<i>Strept. (agalactciae + vestibularis)</i>	7/4,76	7/4,76	7/4,76	7/4,76
<i>Strept. vestibularis</i>	0	4/2,72	0	0
<i>Escherichia coli</i>	14/9,52	14/9,52	14/9,52	17/11,56
<i>Enterococcus faecalis</i>	31/21,09	42/28,57	10/6,81	31/21,09
<i>Klebsiella pneum.</i>	7/4,76	4/2,72	4/2,72	0
<i>Gardnerella vag.</i>	4/2,72	0	0	0
<i>Citrobacter freundii</i>	4/2,72	0	0	0
<i>Staph. aureus</i>	0	4/2,72	0	0
<i>Staph. haemoliticus</i>	0	4/2,72	4/2,72	0
<i>Lactococcus lactis</i>	0	0	0	0
2 группа, n=114				
<i>Candida (albicans+ glabrata)</i>	22/19,29	4/3,51	18/15,78	22/19,29
<i>Candida glabrata</i>	0	0	0	0
<i>Strept. (agalactciae + vestibularis)</i>	4/3,51	4/3,51	4/3,51	4/3,51
<i>Strept. vestibularis</i>	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	8/7,02	8/7,02	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	13/11,40	22/19,29	13/11,40	18/15,78
<i>Klebsiella pneum.</i>	0	0	0	0
<i>Gardnerella vag.</i>	8/7,02	4/3,51	0	0
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0	0	0
<i>Staph. aureus</i>	0	0	0	0
<i>Staph. haemoliticus</i>	4/3,51	4/3,51	4/3,51	0
<i>Lactococcus lactis</i>	0	0	4/3,51	0

Не изменилось в группах количество *Streptococcus (agalactciae+ vestibularis)*: в 1 группе у 4,76%, во 2 группе у 3,51%. В 1 группе произошло не достоверное увеличение *Escherichia coli* с 9,52% до 11,56% (на 2,04%), при отсутствии её к 30-34 и 36-41 неделям во 2 группе. *Enterococcus faecalis* в 1

группе не изменился, составив в 11-14 и 36-41 недели 21,09%, с колебаниями его уровня: повышением в 18-21 неделю до 28,57% и снижением в 30-34 недели до 6,81%. В 1 группе микробная нагрузка с I триместра была выше, что отражено на диаграмме 7.

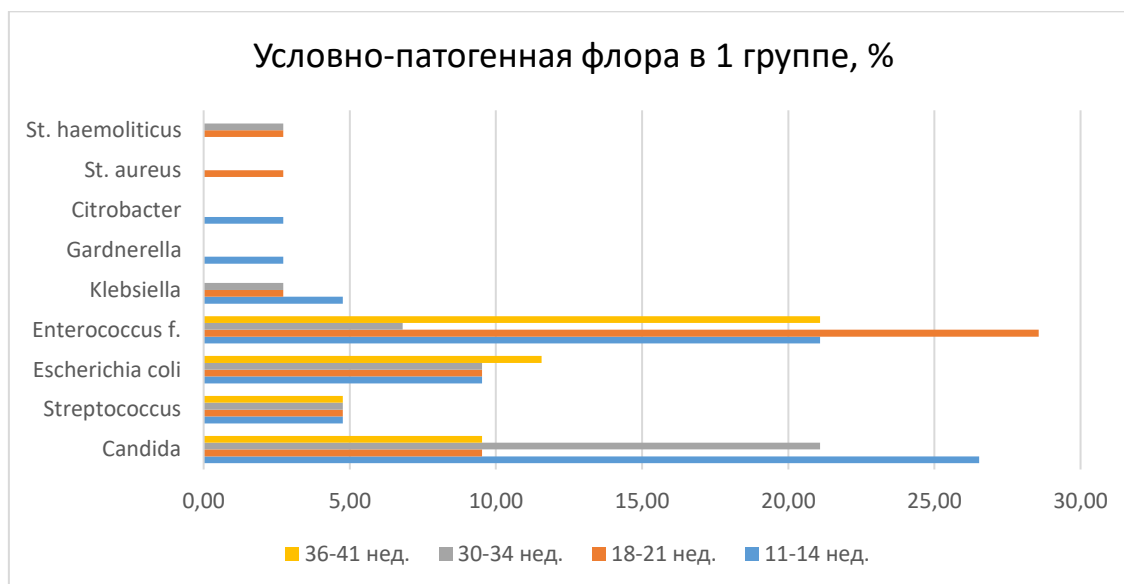


Диаграмма 7 - Частота выделения видов УПФ (%) во влагалищном биотопе 1 группы

Candida (albicans+glabrata) в 1 группе выделена у 26,53% и хорошо поддавалась лечению ЛБ. К 36-41 неделе её уровень снизился более чем в 2,8 раза и составил 9,52%. С другой стороны, *Streptococcus (agalactciae+vestibularis)* оставался на одном уровне в обеих группах. На самом деле этот микроорганизм подавлялся ЛБ у одних пациенток и мог появиться у других: в 1 группе у 4,76%, во 2 группе у 3,51%. *Escherichia coli* чаще определялась в 1 группе и держалась почти на одном уровне: 10-14 недель беременности была у 9,52% и к 36-41 неделе её доля составляла 11,56% (увеличилась на 2,04%). *Enterococcus faecalis* также в 1 группе изначально был на более высоких уровнях (21,09%), чем во 2 группе (11,40%). Динамики движения его при определении на 11-14 неделе и на 36-41 неделе в 1 группе не было: 21,09%→21,09%, во 2 группе несколько увеличилось его количество (на 4,38%): от 11,40% до 15,78% (диаграмма 8).

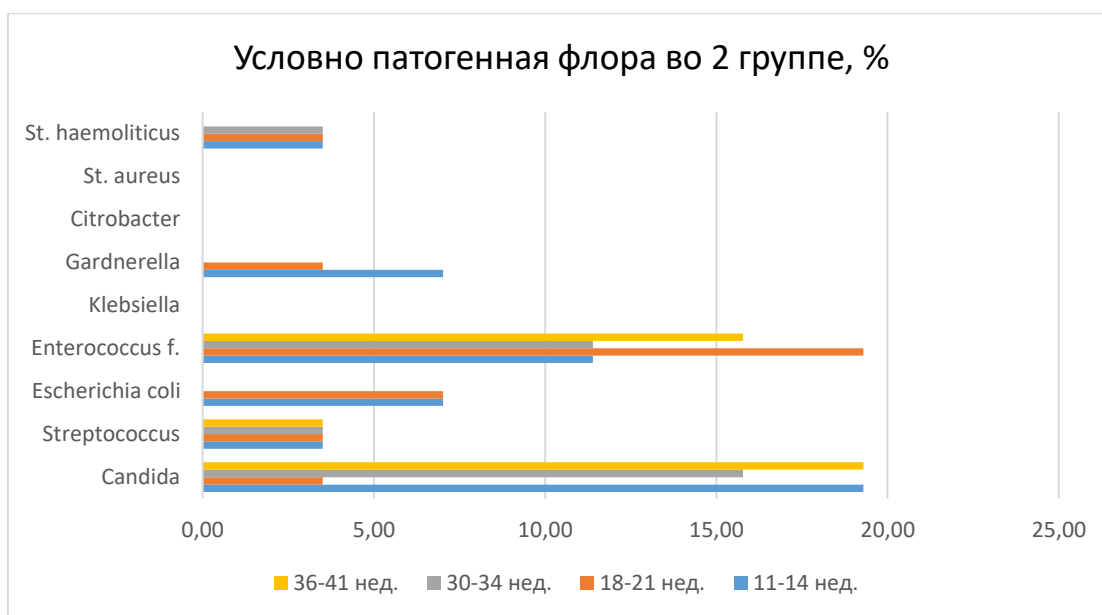


Диаграмма 8 - Частота выделения видов УПФ (%) во влагалищном биотопе 2 группы

К более редким возбудителям УПФ относились: *Klebsiella pneumoniae*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter freundii*, *Lactococcus lactis*. К концу беременности в обеих группах (36-41 неделя) определяли только *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*.

Мы провели построение таблиц сопряженности между ростом УПФ и сроком беременности, показавшие, что все коэффициенты, характеризующие степень взаимосвязи (Фи, коэффициент сопряженности, корр. Спирмена) по модулю меньше 0,25, а уровни значимости обоих критериев Хи-квадрат больше 0,05 (только для слабого роста $p=0,05$). Полученные нами данные позволяют говорить о слабой статистически незначимой взаимосвязи между сроками беременности и ростом УПФ (табл. 20).

Таблица 20 – Параметры таблиц сопряженности

Статистика	Обильный рост УПФ, 10^6 и более КОЕ		
	Хи-квадрат	степени свободы	p
Пирсона Хи-квадрат	1,35	cc=1	p=0,24

М-П Хи-квадрат	1,34	cc=1	p=0,24
Фи для 2 x 2 таблиц	0,14		
Коэф. сопряженности	0,13		
Корр. Спирмена	0,14	t=1,16	p=0,25
Статистика	Умеренный рост УПФ, 10 ⁴ -10 ⁵ КОЕ		
Пирсона Хи-квадрат	0,43	cc=1	p=0,51
М-П Хи-квадрат	0,44	cc=1	p=0,52
Фи для 2 x 2 таблиц	-0,08		
Коэф. сопряженности	0,08		
Корр. Спирмена	-0,08	t=0,6498	p=0,51
Статистика	Слабый рост УПФ, 10 ³ и менее КОЕ		
Пирсона Хи-квадрат	3,33	cc=1	p=0,07
М-П Хи-квадрат	3,94	cc=1	p=0,05
Фи для 2 x 2 таблиц	0,22		
Коэф. сопряженности	0,22		
Корр. Спирмена	0,22	t=1,84	p=0,07

УПФ присутствовала в обеих группах, но в I триместре чаще выявлялась в 1 группе. К родам (36-41 неделя гестации) было отмечено или отсутствие УПФ, или значительное её уменьшение на фоне постоянного использования ЛБ. Во 2 группе потребовалось назначение локальной терапии в соответствии с имеющимися рекомендациями [53].

3.6. Исследование локального содержания про- и противовоспалительных цитокинов во время беременности.

Любая инфекция, в том числе и УПФ, проявляется разной степенью выраженности воспалительной реакцией, реализуемой двукратным возрастанием уровня содержания провоспалительных цитокинов. Привычное невынашивание беременности зачастую развивается на фоне хронического эндометрита (ХЭ), который в большей степени, чем дефицит прогестерона, негативно влияет на процесс имплантации, развитие плода и вызывает угрозу прерывания беременности. При этом провоспалительные цитокины могут способствовать активации протромбиназы, что ведет к тромбозам, инфарктам трофобласта, отслойке и выкидышу [81]. В этой связи был изучен локальный уровень концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 β) и

противовоспалительного ИЛ-1RA, как рецепторного антагониста ИЛ-1 в динамике (11–14 нед., 18–21 нед., 30–34 нед., 36–41 нед.) у беременных двух клинических групп: в 1 группе получающих в течении беременности *L. casei rhamnosus Doderleini* LCR, во 2 группе введение препарата отсутствовало. Результаты проведенного исследования представлены как в виде показателей локальной концентрации исследуемых цитокинов (пкг/мл), так и в виде данных оптической плотности (OD) ВЖ при их оценке, выраженной в условных единицах экстинции при фотометрии (у.е.), что обусловлено большим разбросом средних значений концентрации, не позволяющим проводить сравнительную оценку изменений (табл. 21).

Таблица 21 – Локальный уровень содержания ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ 1RA у беременных клинических групп

1 группа, n=147, M \pm m, Me, [25; 75%]				
Сроки за- бора ана- лиза	I (11-14 неделя)	II (18-21 неделя)	III (30-34 недели)	IV (36-41 неделя)
Показатель				
ИЛ-1 β , пкг/мл	189,78 \pm 137,52 310,0 [47,0; 314,0]	166,3 \pm 140,7 93,5 [27,0;314,0]	158,5 \pm 142,9 93,5 [22,0;314,0]	157,2 \pm 142,1 85,0 [39,0;314,0]
OD ИЛ-1 β , усл. ед.	711,0 \pm 702,35 325,5 [113,0;1526,0]	481,6 \pm 556,0 193,0 [66,0;812,0]	488,8 \pm 604,4 187,0 [62,0;593,0]	422,4 \pm 516,7 185,0 [92,0;491,0]
ИЛ-1 RA, пкг/мл	1977,5 \pm 1710,6 1724,0 [712,0;2855,0]	3064,8 \pm 5,943,8 1599,0 [708,0;4148,0]	2285,4 \pm 2185,4 1594,5 [746,0;3595,0]	2009,1 \pm 1835,4 1330,0 [399,0;3150,0]
OD ИЛ-1 RA, усл. ед.	671,9 \pm 446,9 743,0 [300,0;1022,0]	697,0 \pm 490,1 531,0 [298,0;1103,0]	622,5 \pm 402,7 571,0 [287,0;946,0]	614,1 \pm 448,2 572,5 [115,0;1003,0]
ИЛ-8, пкг/мл	899,9 \pm 896,4 487,0 [383,0;1103,0]	901,8 \pm 914,2 497,5 [346,0;906,0]	577,5 \pm 634,8 386,5 [296,0;662,0]	705,3 \pm 791,2 388,0 [258,0;783,0]
OD ИЛ-8, усл. ед.	224,0 \pm 52,2 208,5 [189,0;201,0]	236,0 \pm 63,0 217,0 [189,0;277,0]	388,2 \pm 348,4 231,0 [209,0;270,0]	581,0 \pm 422,7 317,5 [229,0;1034,0]
2 группа, n=114, M \pm m, Me, [25; 75%]				
ИЛ-1 β , пкг/мл	161,6 \pm 145,6 90,0	135,8 \pm 161,1 50,5	110,0 \pm 159,8 32,5	71,4 \pm 102,6 32,5

	[15,0; 314,0]	[4,0; 314,0]	[8,0;85,0]	[13,0;88,0]
OD ИЛ-1 β , усл. ед.	355,8 \pm 434,9 124,5 [35,0; 500,0]	341,5 \pm 447,7 120,0 [41,0; 441,0]	361,8 \pm 506,2 123,0 [66,0;297,0]	261,7 \pm 370,0 123,5 [76,0;303,0]
ИЛ-1 RA, пкг/мл	3002,6 \pm 7391,9 1099,5 [482,0;2630,0]	3277 ,7 \pm 7369,2 1282,0 [605,0;2833,0]	1674,6 \pm 1409,4 229 0,0 [492,0;2468,0]	1434,6 \pm 1411,3 112,5 [574,0;1948,0]
OD ИЛ-1 RA, усл. ед.	525,6 \pm 416,3 124,5 [176,0;872,0]	674,1 \pm 492,2 749,0 [178,0;1167,0]	614,8 \pm 371,4 635,5 [295,0;904,0]	550,3 \pm 333,6 539,5 [329,0;793,0]
ИЛ-8, пкг/мл	602,1 \pm 727,0 335,0 [226,0;700,0]	574,5 \pm 382,0 486,5 [281,0;1240,0]	504,8 \pm 312,7 528,0 [197,0;766,0]	420,6 \pm 379,6 280,5 [152,0;558,0]
OD ИЛ-8, усл. ед.	300,2 \pm 82,4 239,0 [201,0;269,0]	812,5 \pm 448,9 943,5 [281,0;1240,0]	917,6 \pm 308,0 1054,0 [660,0;1162,0]	876,1 \pm 301,6 867,5 [680,0;1120,0]

При сравнении уровней концентрации ИЛ-1 β в 11-14 недель беременности между двумя группами статистически достоверной разницы не обнаружено (рис. 24), $p=0,436$.

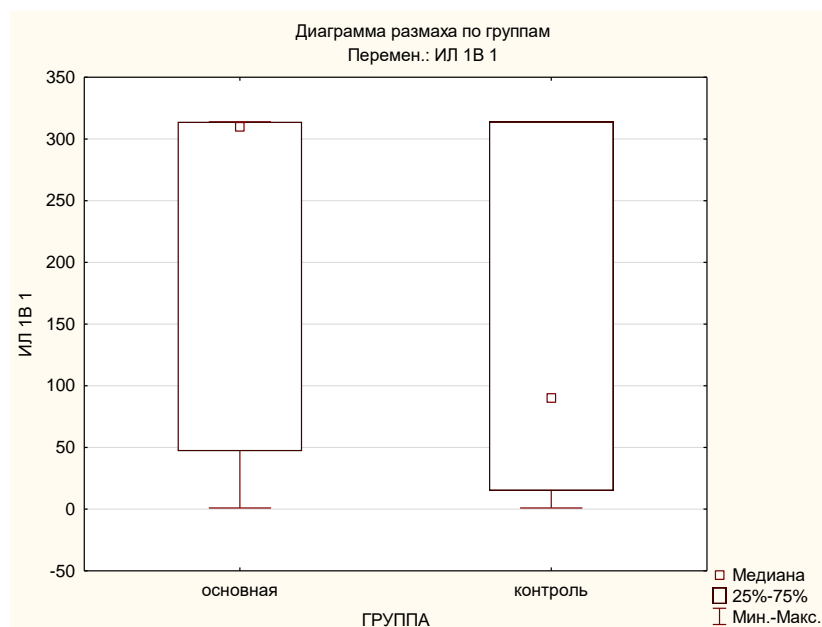


Рисунок 24 – Локальная концентрация ИЛ-1 β на 11-14 неделе беременности (пкг/мл)

Между тем оценка содержания во ВЖ ИЛ-1 β по единицам оптической плотности в указанные сроки обнаружила его статистически значимое ($p=0,025$) отличие в сравниваемых группах (рис. 25).

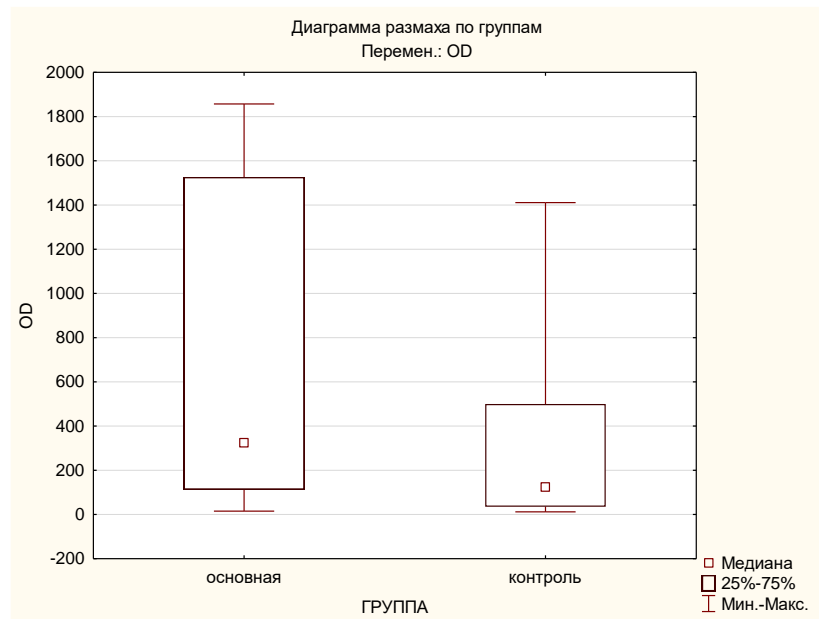


Рисунок 25 – Локальное содержание ИЛ-1 β , оцениваемое по OD, на 11-14 неделе беременности (у.е.)

При определении уровня концентрации ИЛ-1 β при сроке беременности 18-21 ($p=0,376$) и 30-34 ($p=0,184$) недели не выявлено различий в показателях ИЛ-1 β между 1-ой и 2-ой группами (рис. 26), а также в эти сроки не обнаружено статистической разницы между показателями оптической плотности (рис. 27), соответственно $p=0,24$ и $p=0,57$.

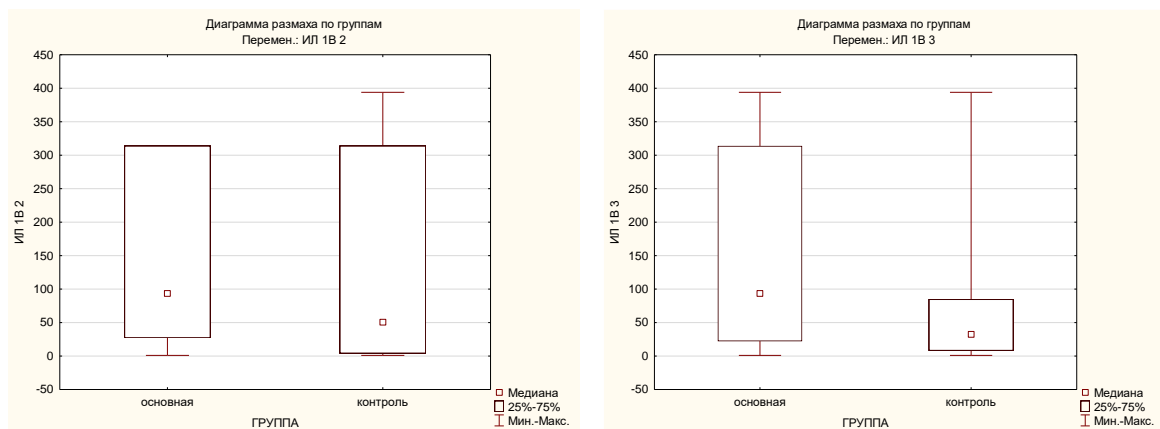


Рисунок 26 – Локальная концентрация ИЛ-1 β на 18-21 и 30-34 неделе беременности (пкг/мл)

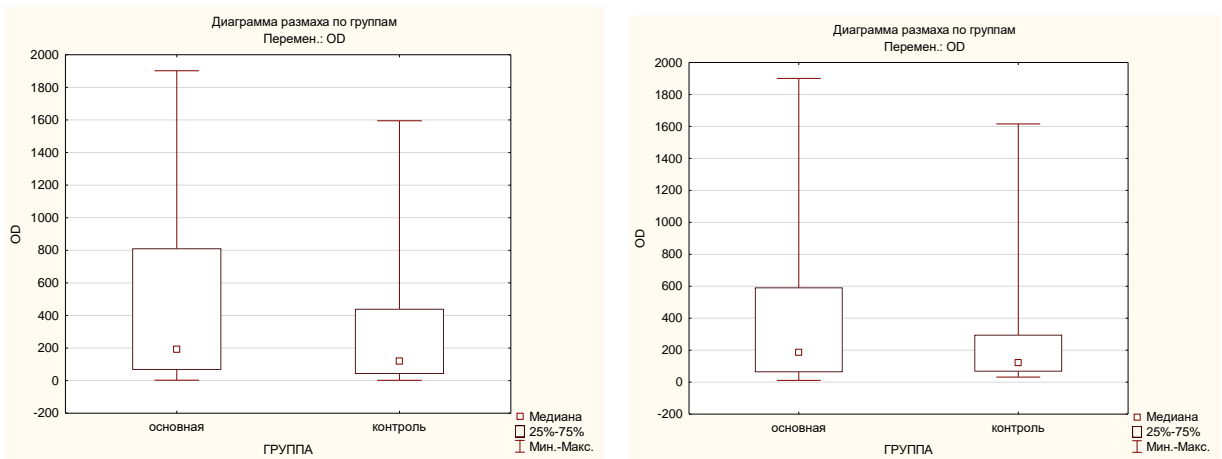


Рисунок 27 – Локальное содержание ИЛ-1 β , оцениваемое по OD, на 18-21 и 30-34 неделе беременности (у.е.)

Между тем, при сроке беременности 36-41 неделя отмечено достоверное статистическое отличие в показателе концентрации ИЛ-1 β между двумя группами, $p=0,016$ (рис. 28), тогда как в соответствующих показателях оптической плотности достоверности отличий установлено не было (рис. 33), $p=0,237$.

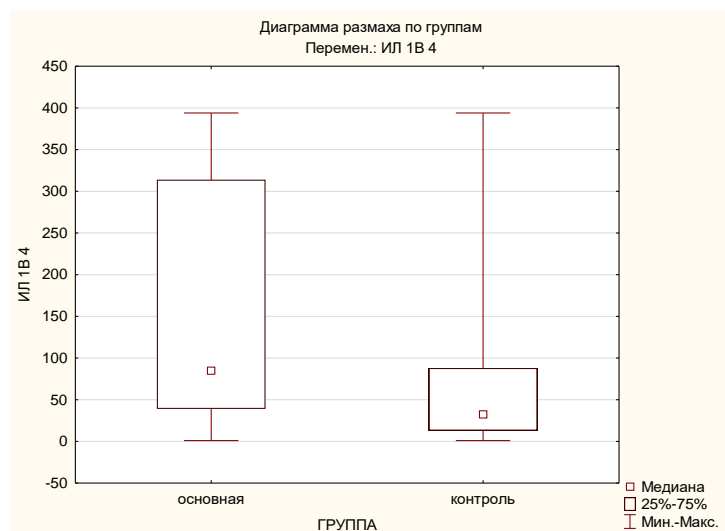


Рисунок 28 – Локальная концентрация ИЛ-1 β на 36-41 неделе беременности (пкг/мл)

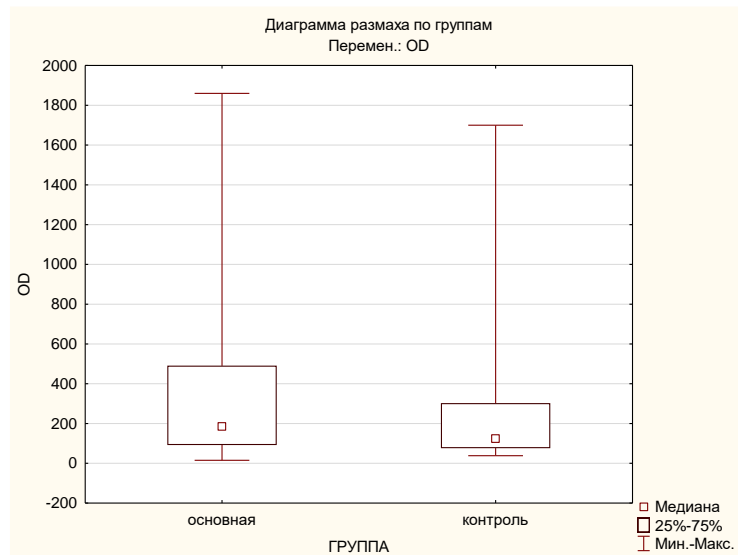


Рисунок 29 - Локальное содержание ИЛ-1 β , оцениваемое по OD, на 36-41 неделе беременности (у.е.)

Что касается противовоспалительного ИЛ-1 RA, то на протяжении всего мониторинга статистически значимых отличий его значений (как в единицах концентрации, так и в единицах оптической плотности) не было обнаружено (рис. 30, 31).

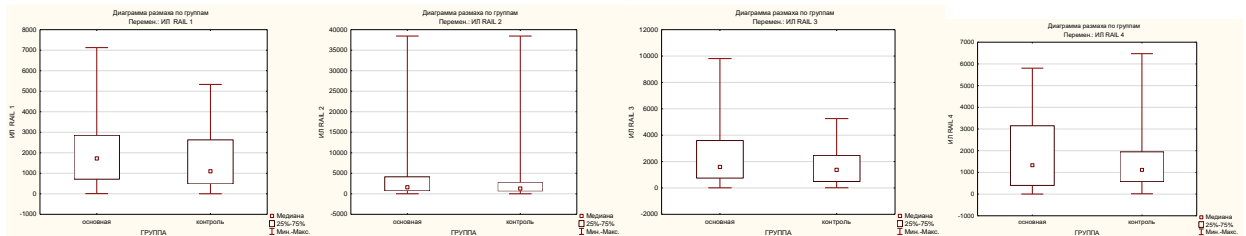


Рисунок 30 – Динамика изменения концентрации ИЛ-1 RA в течение беременности (пкг/мл)

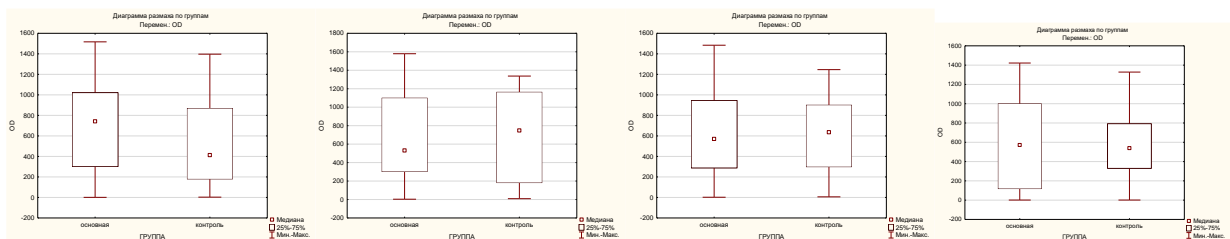


Рисунок 31 – Динамика изменения OD ИЛ-1 RA в течение беременности (у.е.)

В частности, при сравнении концентрации ИЛ-1 RA между группами в 11-14 недель беременности $p=0,433$; в сроке 18-21 неделя - $p=0,622$; 30-34 недели - $p=0,383$; 36-41 неделя - $p=0,397$. При сравнении OD также не было выявлено статистической разницы: в 11-14 недель $p=0,228$; в 18-21 неделю $p=0,805$; в 30-34 недели $p=0,944$; в 36-41 неделю $p=0,548$.

При мониторинге у беременных сравниваемых групп локального уровня другого провоспалительного цитокина – ИЛ-8 был отмечен иной характер динамики с учетом показателей концентрации и оптической плотности. Так в 11-14 недель выявлены статистически значимые различия концентрации ИЛ-8 между группами, $p=0,025$ (рис. 32), заключающиеся в достоверном возрастании показателя у беременных основной клинической группы (1 группа) относительно группы сравнения (табл. 21).

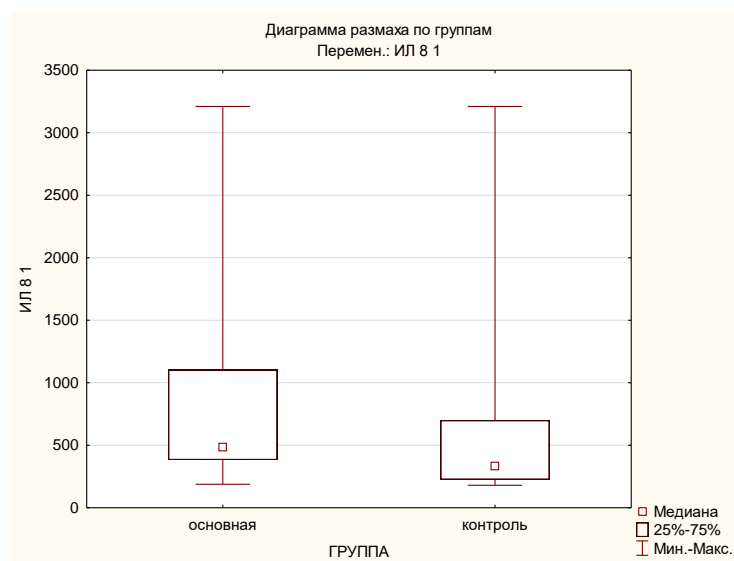


Рисунок 32 – Локальная концентрация ИЛ-8 на 11-14 неделе беременности (пкг/мл)

Между тем, сравнительный анализ величин OD провоспалительного ИЛ-8 ($p=0,005$) свидетельствует о статистически значимом увеличении медианы (Me) данного цитокина во 2 группе обследуемых относительно таковой в основной клинической группе (рис. 33).

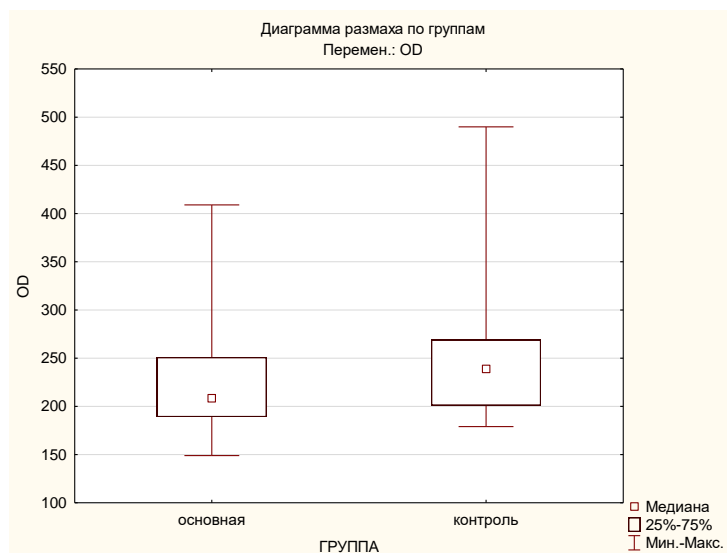


Рисунок 33 - Локальное содержание ИЛ-8, оцениваемое по OD, на 11-14 неделе беременности (у.е.)

В показателях концентрации ИЛ-8 на сроке беременности 18-21 неделя межгрупповой статистической разницы не выявлено, $p=0,353$ (рис. 34), тогда как медиана оптической плотности (Me) вновь была более высокой во 2 группе, $p=0,0001$ (рис. 35, табл. 21).

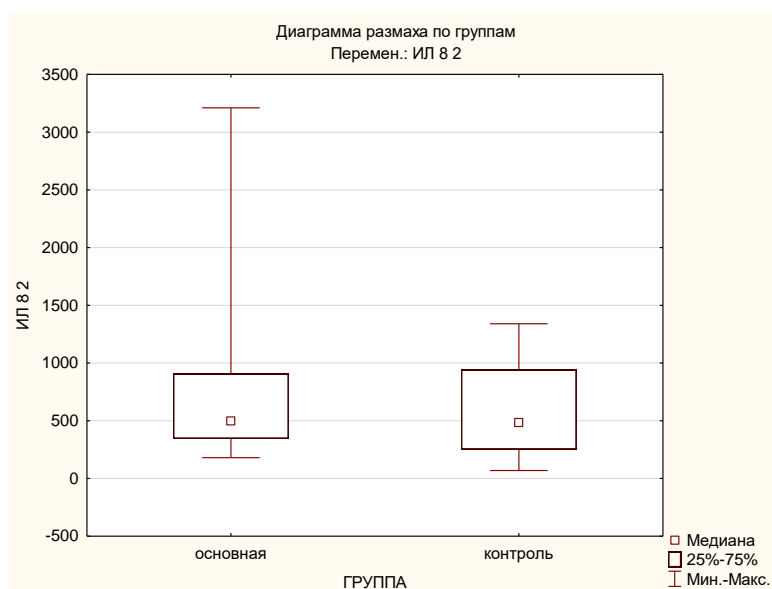


Рисунок 34 – Локальная концентрация ИЛ-8 на 18-21 неделе беременности (пкг/мл)

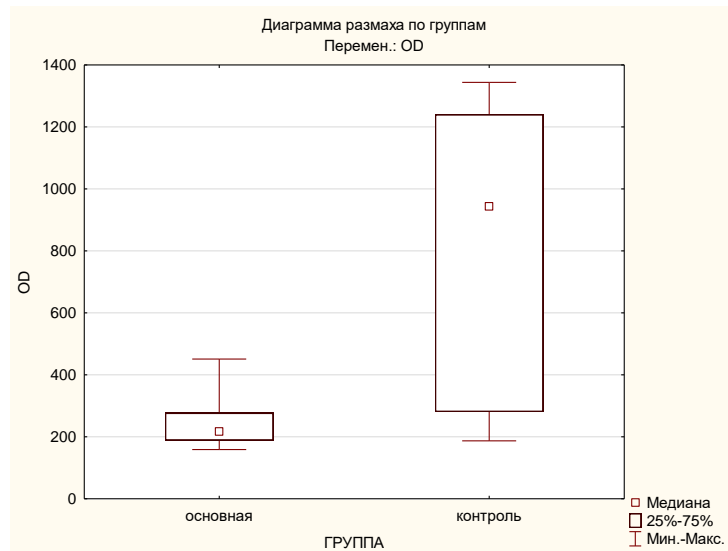


Рисунок 35 - Локальное содержание ИЛ-8, оцениваемое по OD, на 18-21 неделе беременности (у.е.)

Сходный характер изменений локального содержания ИЛ-8 был выявлен при сроке беременности 31-34 недели, подтверждаемый отсутствием изменений концентрации данного цитокина во влагалищной жидкости ($p=0,548$) и статистически значимым снижением оптической плотности при его определении у беременных основной клинической группы ($p=0,000$) (табл. 21, рис. 36, рис. 37).

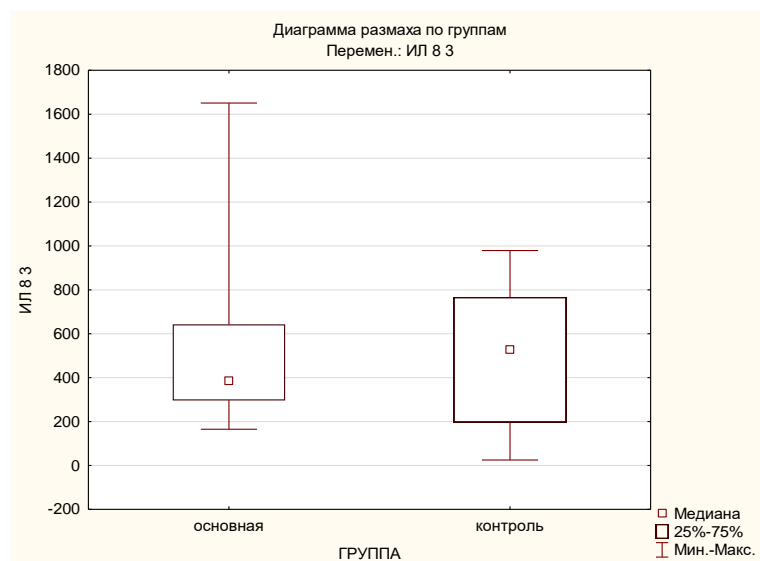


Рисунок 36 – Локальная концентрация ИЛ-8 на 31-34 неделе беременности (пкг/мл)

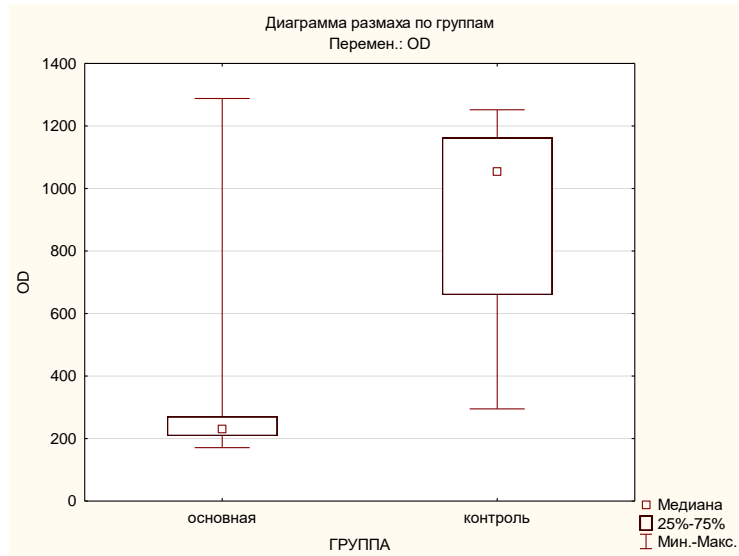


Рисунок 37 - Локальное содержание ИЛ-8, оцениваемое по OD, на 30-34 неделе беременности (у.е.)

При сроке беременности 36-41 неделя также обнаружено, что локальное содержание ИЛ-8, оцениваемое по величине оптической плотности (Me, у.е.) во 2 группе достоверно ($p=0,002$) превышает таковое в основной клинической группе (табл. 23, рис. 38), тогда как при анализе концентрации ИЛ-8 (пкг\мл) в указанные сроки беременности статистически значимых различий в сравниваемых группах выявлено не было ($p=0,055$) ввиду большого разброса показателей (табл. 21, рис. 39).

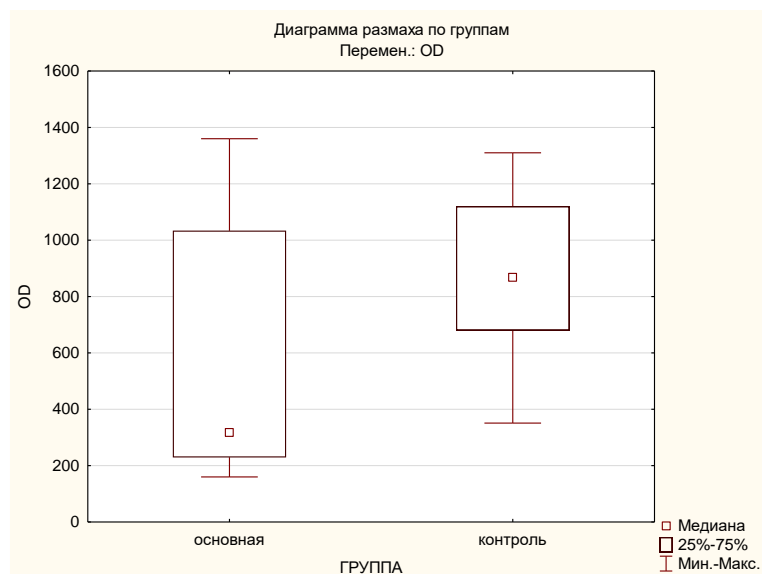


Рисунок 38 - Локальное содержание ИЛ-8, оцениваемое по OD, на 36-41 неделе беременности (у.е.)

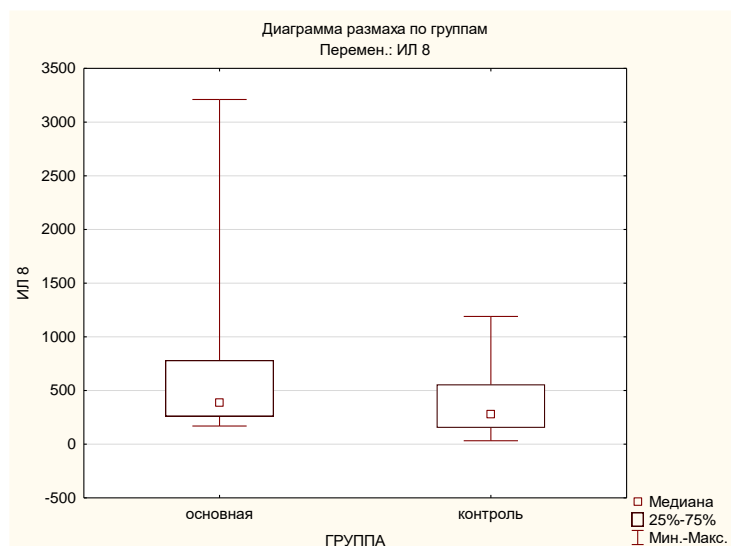


Рисунок 39 – Локальная концентрация ИЛ-8 на 36-41 неделе беременности (пкг/мл)

Наряду с этим следует отметить, что сравнительный анализ изменений определяемого профиля цитокинов в динамике развития беременности при исходно отмечаемых лабораторных признаках БВ (1 группа) позволил обнаружить ряд характерных особенностей. В частности, средние значения локальной концентрации провоспалительного ИЛ-1 β на протяжении беременности прогрессивно снижаются от исходного уровня (11-14 недели гестации), однако более резкое снижение ко второму сроку мониторинга (18-21 неделя) выявлено при сравнении медиан оптической плотности (OD, у.е.) при определении данного цитокина (табл. 21, рис. 40). При этом наблюдаемые изменения показателей при общей тенденции к снижению локального содержания ИЛ-8 не имеют межгрупповых статистически значимых отличий, что связано с достаточно большим диапазоном между их минимальными и максимальными значениями.

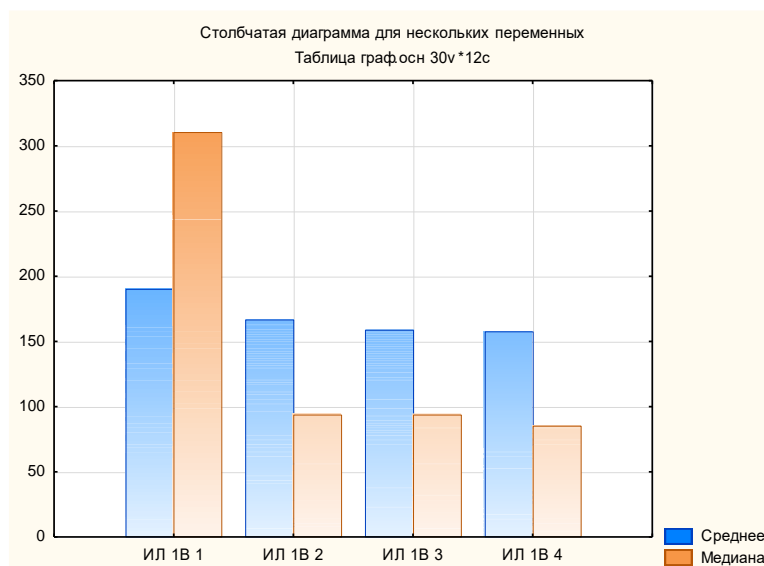


Рисунок 40 – Динамика локального содержания ИЛ-1 β у беременных 1 клинической группы (пкг\мл, у.е.).

Сходная динамика с отсутствием статистически значимых различий показателей обнаружена при мониторинге противовоспалительного ИЛ-1 RA с той лишь разницей, что при анализе средних значений имела место более выраженная тенденция к его повышению на 18-21 неделе беременности относительно 11-14 недели с последующим более плавным снижением до окончания мониторинга (табл. 23, рис. 41).

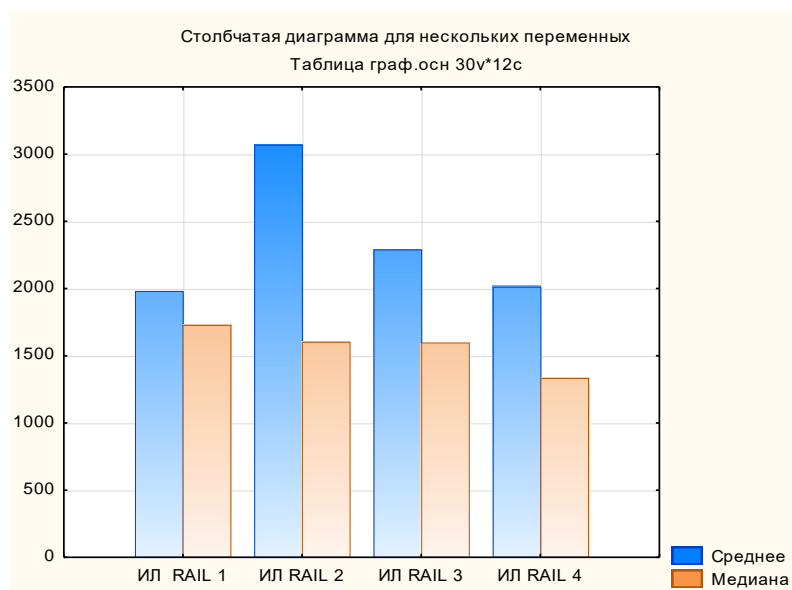


Рисунок 41 – Динамика локального содержания ИЛ-1RA у беременных 1 клинической группы (пкг\мл, у.е.)

В процессе мониторинга локального содержания провоспалительного ИЛ-8 у беременных основной клинической группы (1 группа), обнаружено отсутствие изменений показателей (пкг\мл, у.е.) в первой половине беременности (сроки с 11 по 21 неделю гестации) с тенденцией к их снижению на 30-34 и 36-41 неделе. Между тем, наблюдаемые изменения в данной группе обследуемых, также не имели статически значимых различий, $p=0,164$ (рис. 42).

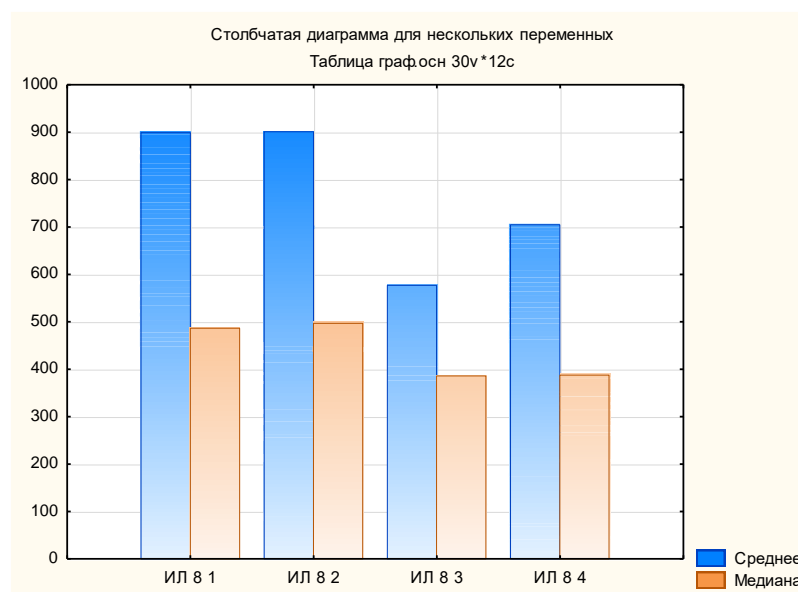
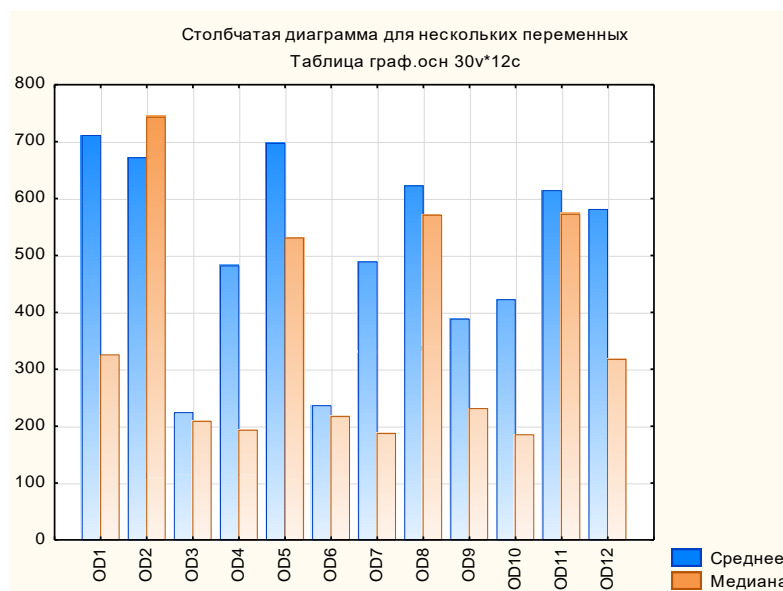


Рисунок 42 – Динамика локального содержания ИЛ-8 у беременных 1 клинической группы (пкг\мл, у.е.)

В целом характер изменений всех цитокинов, определяемых по оптической плотности (OD, у.е.) в основной клинической группе беременных с лабораторными признаками БВ, свидетельствует лишь о недостоверных тенденциях к их изменению с некоторыми особенностями (табл. 23, рис. 43)



где 1, 4, 7, 10 – OD ИЛ-1 β ; 2, 5, 8, 11 - OD ИЛ-1 RA; 3, 6, 9, 12 - OD ИЛ-8

Рисунок 43 – Изменение оптической плотности при оценке цитокинов у беременных 1 клинической группы (у.е.)

Так OD ИЛ-1 β снижается относительно исходного к 18-21 неделе беременности и затем плавно уменьшается к 36-41 неделе беременности; OD ИЛ-1 RA незначительно повышается к 18-21 неделе с плавным снижением в последующем к 36-41 неделе; OD ИЛ-8 повышается к 30-34 неделе относительно первой половины беременности и продолжает нарастать к сроку родов.

Между тем математическая обработка данных, полученных при скриннинге беременных 2 группы с использованием критерия Вилкоксона, позволила обнаружить статистически достоверное ($p=0,022$) снижение только локального содержания ИЛ-1 β во второй половине беременности (30-34 и 36-41 неделя) относительно исходного уровня (рис. 44), тогда как анализ содержания ИЛ-1 RA и ИЛ-8 продемонстрировал отсутствие достоверных отличий вне зависимости от методов математической обработки данных и сроков мониторинга.

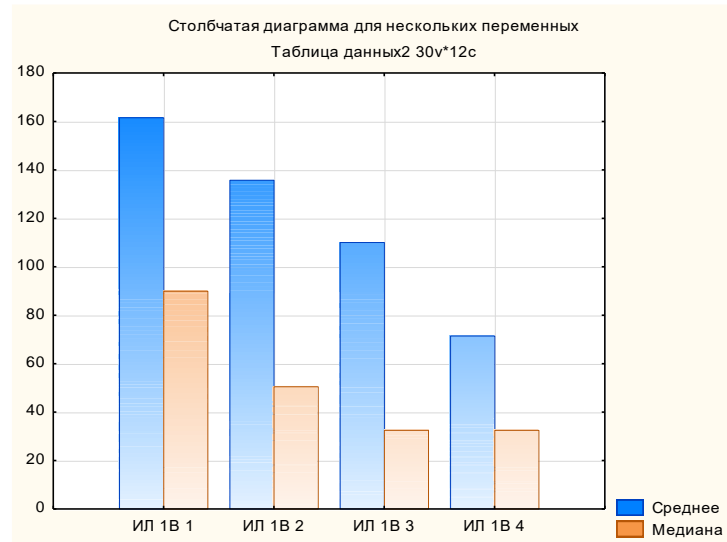


Рисунок 44 – Локальное содержание ИЛ-1 β во 2 клинической группе в различные сроки беременности (пкг\мл, у.е.)

В частности, у беременных группы сравнения (2 группа) не выявлено статистически значимых различий ($p=0,844$) при снижении концентрации ИЛ-1 RA в период с 11-14 недель до срока родов (рис. 45)

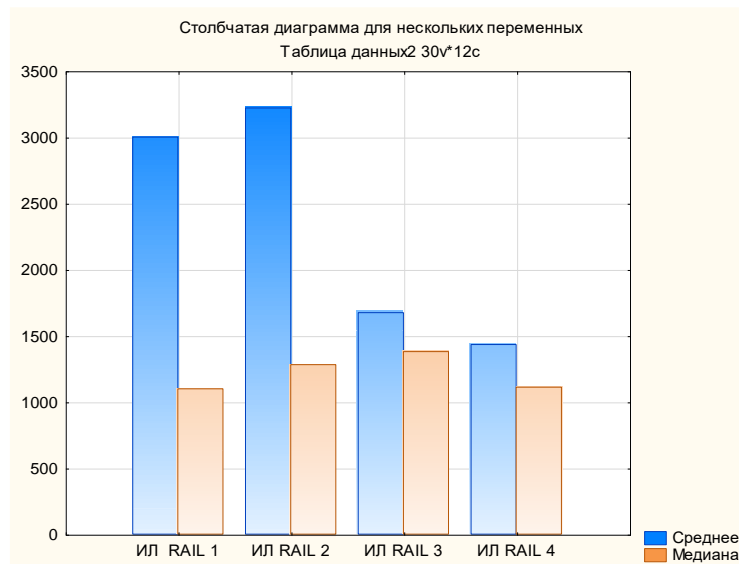


Рисунок 45 – Локальное содержание ИЛ-1RA во 2 клинической группе в различные сроки беременных (пкг\мл, у.е.)

Кроме того, при общей тенденции к снижению средней локальной концентрации ИЛ-8 и к повышению показателей оптической плотности при

его определении на 18-21 неделе и 30-34 неделе беременности относительно ранних и поздних сроков мониторинга, достоверной разницы в показателях беременных 2 группы обнаружено не было ($p=0,169$) (рис. 46).

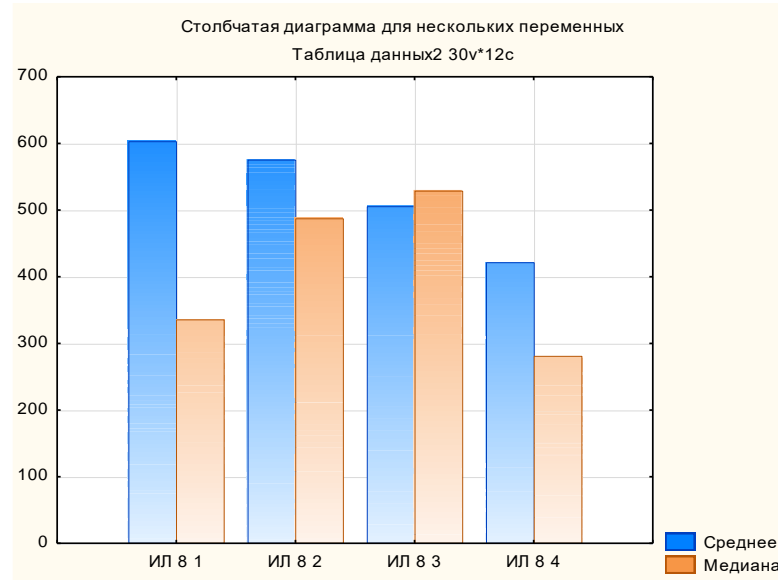
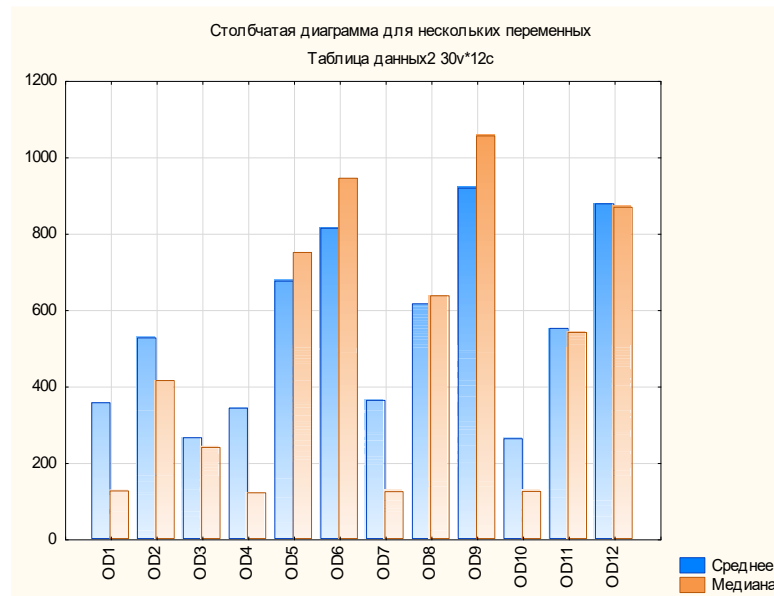


Рисунок 46 – Локальное содержание ИЛ-8 во 2 клинической группе в различные сроки беременности (пкг\мл, у.е.)

Сравнительные уточняющие данные оптической плотности при оценке локального содержания всех цитокинов в динамике развития беременности во 2 группе обследуемых, позволяют четко определить характер изменения локального уровня про- и противовоспалительных цитокинов и их диагностическую значимость (табл. 23, рис. 47).



где 1, 4, 7, 10 – OD ИЛ-1 β ; 2, 5, 8, 11 - OD ИЛ-1 RA; 3, 6, 9, 12 - OD ИЛ-8

Рисунок 47 – Изменение оптической плотности при оценке цитокинов у беременных 2 клинической группы (у.е.)

При этом показано, что оптическая плотность ИЛ-1 β в течение беременности практически не менялась за исключением незначительного снижения её к сроку родов. Показатель OD ИЛ-1 RA увеличивался относительно результата, полученного в 11-14 недель беременности к 18-21 неделе, с постепенным затем снижением к сроку родов, а оптическая плотность ИЛ-8 на протяжении всей беременности имела тенденцию к повышению, наиболее выраженную в период от срока беременности 11-14 недель к 18-21 неделе.

Поскольку ИЛ-8, наряду с другими провоспалительными цитокинами, играет важную роль в привлечении и активации функций нейтрофильных лейкоцитов в очаге локального воспаления, в том числе, вызванного УПФ, [57], можно предположить, что наблюдаемые высокие показатели концентрации провоспалительного ИЛ-8 по мере прогрессирования беременности в основной клинической группе (1 группа), показывают, что на фоне использования препарата ЛБ микробиота влагалища способна профилактировать возможные осложнения беременности, родов и послеродового периода. В то же время у беременных 2 группы, которым

препараты ЛБ не назначали, несмотря на исходное снижение ИЛ-1 β , уровень локального содержания ИЛ-8 не меняется в динамике гестационного процесса, что свидетельствует о дисбалансе в провоспалительном ответе.

В этой связи актуальным является расчет цитокинового индекса (ЦИ) по соотношению локального уровня содержания провоспалительного ИЛ-1 β к содержанию в ВЖ его противовоспалительного рецепторного антагониста (ИЛ 1RA), результаты изменения которого в сравниваемых группах беременных представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Изменение ЦИ в группах исследования во время беременности

Показатель	1 группа, n=147 M \pm m	2 группа, n=114 M \pm m	p=
ЦИ, у.е. 11-14 нед	1,58 \pm 5,16	6,29 \pm 0,21	0,332
ЦИ, у.е. 18-21 нед	1,83 \pm 6,4	7,06 \pm 5,91	0,288
ЦИ, у.е. 30-34 нед	0,87 \pm 4,82	0,98 \pm 0,31	0,925
ЦИ, у.е. 36-41 нед	5,18 \pm 24,43	0,15 \pm 0,19	0,299

Межгрупповое сравнение величин ЦИ на 11-14 неделе беременности показало отсутствие статистически значимых различий (p=0,332), что обусловлено существенным диапазоном минимальных и максимальных значений показателей. Несмотря на отличающиеся в 4 раза средние показатели, критерий значимости (p) Манна-Уитни, зависящий от разброса показателей, оказался > 0,05 (рис. 48).

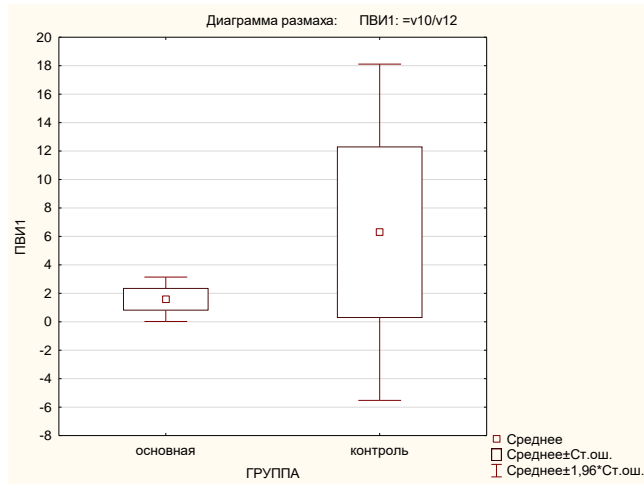


Рисунок 48– Показатели ЦИ в группах в 11-14 недель беременности

Величины ЦИ в 1 группе до 34 недель беременности были ниже, чем во 2 группе, но также в виду большого разброса значений индекса, критерий значимости «р» был выше 0,05. Между тем после 36 недель беременности, на фоне активного процесса подготовки женского организма к родовой деятельности, ЦИ в 1 группе резко возрастает, а во 2-ой группе, наоборот, снижается. Этот «перекрест» происходит почти сразу после исследования в 30-34 недели (рис. 49). По-видимому, увеличение показателя ЦИ в 1 группе обусловлено большим разбросом показателей, что при стабильном уровне показателя ИЛ 1RA, вызывает, также, большой разброс в показателях ЦИ в 1 группе.

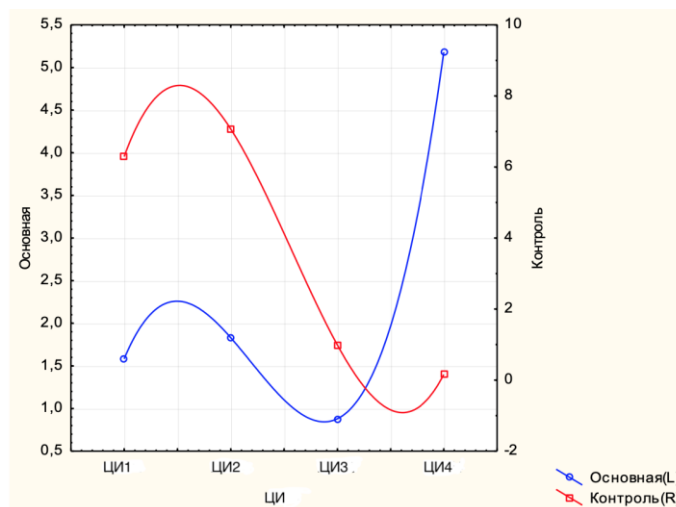


Рисунок 49 – Изменение ЦИ в группах в течение беременности.

Таким образом, в 1 группе на фоне интравагинального использования ЛБ, отмечается повышение ЦИ к родам. Возможно, что необходимо учитывать то, что сам родовой акт, являясь стрессовым фактором, может привести к частичному срыву компенсаторных механизмов [172], при этом со стороны иммунной системы это проявляется увеличением ЦИ за счет повышения локального уровня концентрации ИЛ-1 β . В нашем исследовании уровень концентрации ИЛ-1 β во время беременности в 1 группе увеличился на фоне использования препарата ЛБ ко второму исследованию (18-21 недели беременности) - медиана ИЛ-1 β в 1 группе статистически была выше таковой во 2 группе, и был сопоставим с уровнем ИЛ-1 β у беременных 2 группы в сроки до 30-34 недель беременности. При этом на 36-41 неделе определено межгрупповое достоверное статистическое отличие уровня концентрации ИЛ-1 β ($p=0,016$) между группами, с более высоким значением показателя в основной клинической группе (1 группа), тогда как, концентрации уровня ИЛ-1 RA в течении всей беременности в обеих группах были сходными. По-видимому, использование ЛБ в 1 группе вызывает активацию воспалительного процесса за счет стимуляции роста ИЛ-1 β , который выше аналогичного показателя во 2 группе, необходимого для последующей нормализации воспалительного процесса, что особенно актуально в случае хронического воспаления [56]. На величину ЦИ оказывают влияние лактобактерии. Исходно не у всех беременных в обеих группах присутствовали ЛБ (в 1 группе они отсутствовали у 88,44%). Мы посчитали целесообразным сравнить течение беременности у женщин, которые исходно или имели в посеве ЛБ, или ЛБ у них в посеве отсутствовали, что описано в главе 4.

3.7. Течение и исходы беременности в группах исследования.

Течение беременности в обеих группах характеризовалось осложнениями. Наиболее часто встречалась угроза выкидыша в I и II триместрах беременности. Критерием благополучного течения беременности, кроме цервикометрии и рН-метрии ВЖ, считали оценку неонатологом ребенка

при рождении по шкале АПГАР, вес плода и его неврологический статус. Последний оценивали по данным сонографии и консультации невролога.

Наблюдение за беременностью показало, что в 1 группе угрожающий выкидыш был диагностирован у 2,0% (3 беременные): в I триместре у 1,4% (2 беременные) и у 0,7% во II триместре (1 беременная). Во 2 группе угрожающий выкидыш был у 13,2% (15 беременных): в I триместре у 5,3% (6 беременных), во II триместре у 7,9% (9 беременных). Угроза ПР в 1 группе была у 3-х пациенток (2,0%), причем все они имели искусственные аборты в анамнезе и во 2 группе у 7 беременных (6,1%), из числа которых только у 2-х был в анамнезе искусственный аборт (1,8%), табл. 23.

Таблица 23 – Частота угрожаемого выкидыша и угрожаемых ПР в группах

Угрожающий выкидыш	1 группа, n=147		2 группа, n=114	
	абс.	%	абс.	%
I триместр	2	1,4	6	5,3
II триместр	1	0,7	9	7,9
В сочетании с БВ I триместр II триместр	1	0,7	2	1,75
	0	0	2	1,75
Угроза ПР	3	2,0	7	6,1

Симптомы угрожающего выкидыша купировались препаратами, назначаемыми в соответствии с клиническими рекомендациями [52], как и лечение беременных с угрозой преждевременных родов [51].

При анализе частоты воспалительных заболеваний во время беременности (табл. 13) число пациенток с повышенным инфекционным фоном в 1 группе было 24,5%, во 2-ой 14,0% ($p=0,03$). При проведении кардиотокографии (КТГ) и ультразвукового исследования (УЗИ) плода в 30-34 недели беременности, полученные данные КТГ, доплерометрии маточных артерий (МА), артерии пуповины (АП) и средней мозговой артерии плода (СМАП), что отображено в табл. 24. КТГ оценивали по 10-балльной шкале Фишера; доплерометрия маточно-плацентарного и фетоплацентарного

кровотока проводилась путём измерения индекса резистентности (ИР) МА, АП и СМАП. Также проводили оценку плода для исключения задержки внутриутробного развития (ЗВУР), отсутствующий в обеих группах.

Таблица 24 – Оценка внутриутробного состояния плода на 30-34 неделе беременности в группах

Показатель	1 группа, n=147, M±m	2 группа, n=114, M±m	p=
КТГ (баллы)	7,9±0,37	7,4±1,1	0,054
ИР МА (у.ед.)	0,47±0,005	0,48±0,02	0,065
ИР АП (у.ед.)	0,63±0,02	0,64±0,08	0,088
ИР СМАП (у.ед.)	1,98±0,6	2,01±0,5	0,076

Таким образом, мы видим, что в 1 группе, несмотря на более высокие и статистически значимо отличающиеся ($p=0,03$) показатели инфекционного фона (в 1,8 раза выше в 1 группе, чем во 2 группе), оценка состояния плода по данным КТГ не отличалась от 2 группы. Анализ ИР в маточных артериях также не выявил статистически значимых отличий, как и между ИР в артериях пуповины и средней мозговой артерии плода. Проведенный анализ позволяет утверждать, что на статистически значимо худшем инфекционном фоне, именно введение интравагинально ЛБ нивелирует возможное неблагоприятное влияние нарушений микробиоты влагалища и способствует нормальному внутриутробному состоянию плода.

Анализ течения беременности показал, что в группах имелись ПР, ПРПО и аномалии родовой деятельности (АРД), табл. 25. Сравнение показателей между группами продемонстрировало, что во 2 группе и АРД ($p=0,0001$), и ПРПО ($p=0,0001$) были статистически значимо чаще, чем в 1 группе.

Таблица 25 – Осложнения беременности и родов в группах

Показатель	1 группа, n=147		2 группа, n=114		p
	абс.	%	абс.	%	
АРД	49	33,3	66	57,9	0,0001
ПРПО	45	30,6	62	54,4	0,0001

Если ПР практически в обеих группах отсутствовали: трое ПР во 2 группе (2,6%) в сроке 35 недель беременности и одни (0,7%) в 1 группе в сроке беременности 36 недель, то АД и ПРПО встречались довольно часто. В 1 группе чаще среди АД встречалась слабость родовой деятельности. Из всех случаев АД 1 группы, у 18,4% (27 беременных) она сочеталась с ПРПО, аналогичная тенденция выявлена во 2 группе: у 36,0% (41 беременная), что в 2 раза выше.

Защита от инфекций, как причины ПРПО, представлена как анатомическими образованиями, так и нормальной микрофлорой влагалища [241; 285] и состоит из подавляющего доминирования *L. crispatus* и *L. iners*. Можно предположить, что это связано с более высоким уровнем инфекционного поражения микробиоты и низким уровнем именно этих ЛБ. Выявленная частота ПРПО в обеих группах позволяет думать, что скорее всего это связано с воздействием других механизмов, которые предстоит ещё найти.

Состояние новорожденных было оценено во время нахождения в родильном стационаре в 1-е сутки после рождения (табл. 26).

Таблица 26 – Трофологические показатели новорожденных

Показатель	1 группа, n=147 M±m, Me [25;75%]	2 группа, n=114 M±m, Me [25;75%]	p=
Родоразрешение в сроке (нед)	39,238±1,144 39,0 [38,0;40,0]	39,0±1,414 39,5 [38,0;40,0]	0,752
Вес (г)	3385,4±440,4 3380,0 [3200,0;3700,0]	3586,7±435,0 3665,0 [3340,0;3800,0]	0,029
Длина (см)	52,61±2,44 53,0 [51,0-54,0]	53,42±2,65 53,5 [52,0;55,0]	0,72
АПГАР 5 мин	8,762±0,484 9,0 [9,0;9,0]	8,615±0,637 9,0 [8,0;9,0]	0,025

Срок родоразрешения в обеих группах статистически не отличался, $p=0,752$ и на рис. 50 отображены размахи, характерные для 2 группы. Именно во 2 группе были ПР в сроке беременности 35 недель.

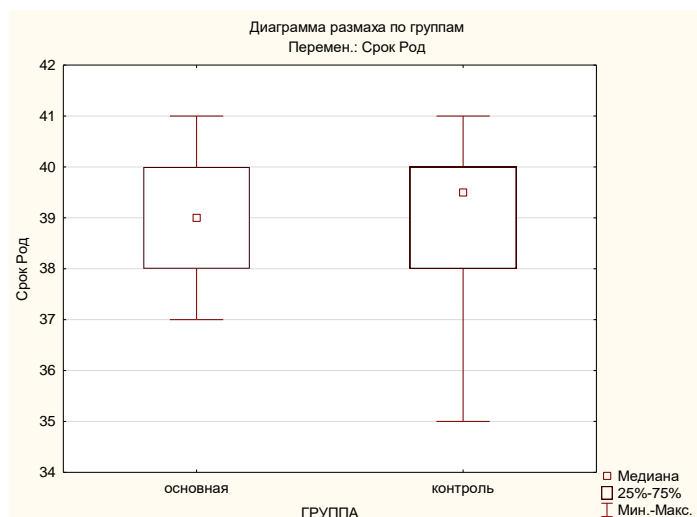


Рисунок 50 – Сроки родоразрешения в обеих группах

Вес при рождении между группами статистически значимо отличался, $p=0,029$ (рис. 51). Максимальные показатели веса при рождении достигали более 4 400,0 грамм. А минимальный вес в 1 группе составил 2300,0 грамм и во 2 группе 2270,0 грамм.

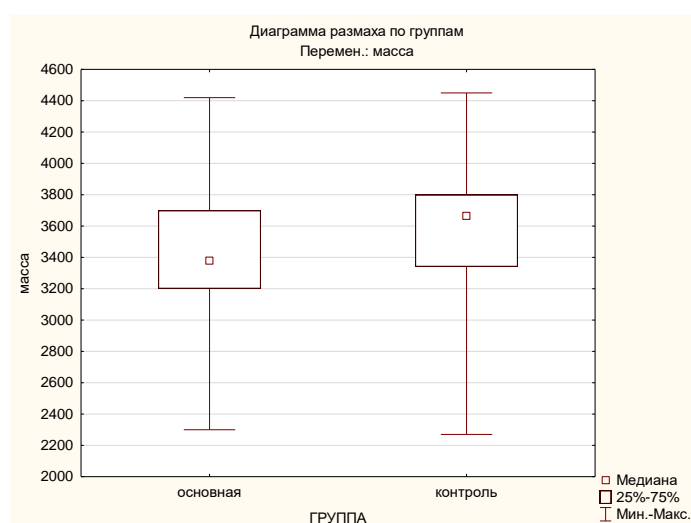


Рисунок 51 – Вес новорожденных в клинических группах

Длина новорожденных не отличалась между группами, $p=0,72$ (рис. 52). Максимальные показатели в 1 группе составили 57 см и минимальные 47 см (характерно для беременности 36 недель). Во 2 группе соответственно 59 см и 45 см (характерно для беременности 34 недели).

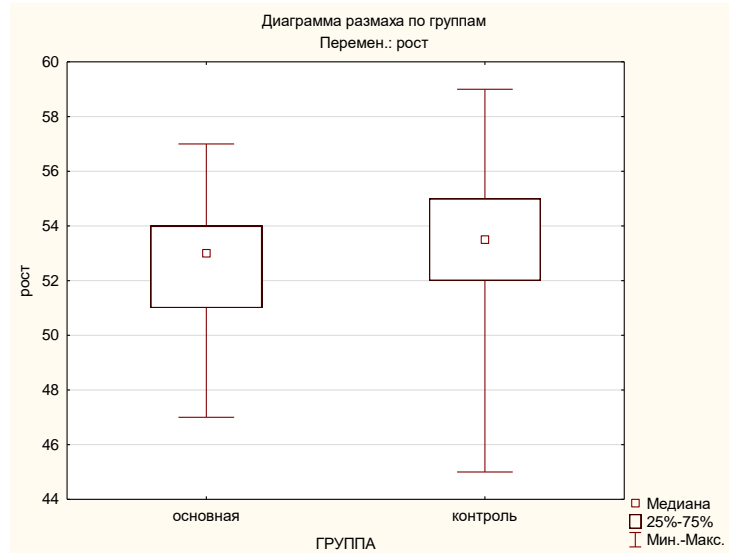


Рисунок 52 – Длина новорожденных в клинических группах

Анализ оценки по шкале АПГАР на 5 минуте показал, что между средними показателями имеется статистическая разница, $p=0,025$ (рис. 53): выше показатель в 1 группе.

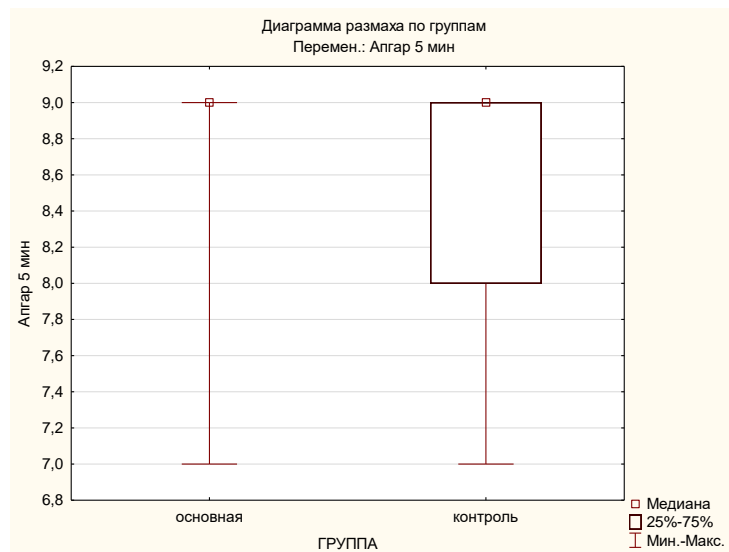


Рисунок 53 – Оценка новорожденного по шкале АПГАР на 5 минуте

Учитывая, что ПРПО характеризует расплавление оболочек под воздействием инфекционного агента, что влияет и на неврологическое здоровье, и на инфекционный статус, нами проведено сравнение частоты послеродового инфицирования в группах среди новорожденных и их мам (табл. 27).

Таблица 27 – Частота инфицирования в послеродовом периоде мам и новорожденных

Показатель	1 группа, n=147		2 группа, n=114		p=
	абс.	%	абс.	%	
Инфекции мам	1	0,7	12	10,5	0,000
Инфекции новорожденных	5	3,4	19	16,7	0,000

Частота послеродовых инфекций у матерей в 1 группе была в 15 раз ниже, чем во 2 группе, что является статистически значимым ($p=0,000$). Среди инфекций в послеродовом периоде во 2 группе у 9 родильниц был хориоамнионит (75,0% от числа родильниц с инфекциями), у 1 родильницы послеродовый эндометрит (8,3%) и у 2-х (16,7%) инфекции нижних мочевыводящих путей. В 1 группе это была только инфекция нижних мочевыводящих путей у 0,7% (одна пациентка). Лечение родильницам проводили в соответствии с клиническими рекомендациями [91]. Частота инфицирования новорожденных также была в 5 раз выше во 2 группе при статистически значимой разнице между показателями ($p=0,000$): 16,7% во 2 группе против 3,4% в 1 группе. Чаще среди новорожденных была диагностирована пневмония.

Важными показателями благополучного развития плода является его постнатальное неврологическое здоровье. В соответствии со стандартами ведения новорожденных, все они были консультированы неврологом и им было проведено УЗИ головы – нейросонография, число случаев отклонения от нормы данных показателей нашло отражение в табл. 28.

Таблица 28 – Отклонения от нормы в показателях нейросонографии и консультациях невролога в клинических группах

Показатель	1 группа, n=147		2 группа, n=114	
	абс.	%	абс.	%
Отклонения в нейросонографии	32	21,77	36	31,57
Патология нервной с-мы	35	23,81	36	31,57

Была проведена статистическая обработка показателей УЗИ (нейросонографии). Так как все коэффициенты, характеризующие степень взаимосвязи (Фи, коэффициент сопряженности, корреляции Спирмена) по модулю меньше, чем 0,25, а уровни значимости обоих критериев Хи-квадрат больше, чем 0,05, можно утверждать о наличии слабой статистически незначимой взаимосвязи между строками и столбцами таблицы. Наличие слабой взаимосвязи проявляется в некотором отличии в распределении относительных частот в столбцах таблицы 29.

Таблица 29 – Статистика нейросонографии в группах

Статистика	Хи-квадрат	Степень связи	p
Пирсона Хи-квадрат	0,75	сс=1	p=0,39
М-П Хи-квадрат	0,74	сс=1	p=0,399
Фи для 2 x 2 таблиц	0,10		
Коэфф.сопряженности	0,10		
Корр. Спирмена	0,10	t=0,86	p=0,39

При этом оказалось, что в 1 группе по данным УЗИ это были, в основном, признаки ишемии: перивентрикулярная ишемия в области боковых желудочков, повышение ИР интракраниальных артерий. А во 2 группе выявлена уже транзиторная дилатация боковых желудочков: или обоих боковых желудочков, или только левого бокового, или затылочного рога бокового желудочка. Кроме этого, во 2 группе были выявлены кисты сосудистых сплетений боковых желудочков и субэпидемальные кисты, а также признаки структурной минерализующей васкулопатии.

Невролог патологию нервной системы у новорожденных 1 группы выявил у 23,81%, а во 2 группе у 31,57% (частота неврологической патологии в 1,3 раза выше у новорожденных 2 группы).

Несмотря на удовлетворительные показатели оценки новорожденных по шкале АПГАР в обеих группах, состояние последних во 2 группе оценено как более критическое: отклонения в проведенной нейросонографии были у них в 1,5 раза чаще, чем в 1 группе, как и патология нервной системы – в 1,3 раза чаще зафиксирована во 2 группе, чем в 1 группе. Особо хочется отметить высокий инфекционный индекс: в 5 раз чаще было выявлено инфицирование новорожденных во 2 группе по сравнению с оценкой инфицирования новорожденных в 1 группе. Инфицирование родильниц отличалось между группами в 15 раз: пациентки 1 группы, использующие интравагинально препарат ЛБ по 1 капсуле в течение 14 дней в течение 4-х курсов за время беременности, не страдали инфекциями матки и влагалища, в отличие от пациенток 2 группы.

Таким образом, проводимая коррекция влагалищного биотопа, способствует пролонгированию беременности даже при наличии угрозы ее прерывания, сравнимому состоянию внутриутробного плода и явному отличию между группами в постнатальном его развитии. Оценка при помощи аппаратных методов (УЗИ) и осмотра невролога, продемонстрировали это. Кроме этого, отсутствие инфекций половых органов после родов у родильниц 1 группы, также говорит в пользу коррекции микробиоты влагалища у беременных на протяжении беременности. Использование препарата лиофилизированной культуры лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* (LCR) не менее 1×10^8 КОЕ жизнеспособных лактобактерий статистически доказано снижает частоту послеродового инфицирования родильниц в 15 раз, новорожденных в 5 раз, способствует доказанному более стабильному неврологическому статусу новорожденных.

ГЛАВА 4. ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАГИНАЛЬНОГО ЗДОРОВЬЯ.

После родоразрешения проведена оценка анамнеза у беременных 1 группы, у которых в течение беременности не всегда выделяли штаммы ЛБ на фоне терапии. В эту группу вошли пациентки, у которых штаммы ЛБ в течение беременности были определены два раза и менее (51,7%). Анализ показал, что это были пациентки, имеющие в анамнезе в 100% искусственные аборты, в 80,0% острые бактериальные и вирусные инфекции, у 100% был повышенный инфекционный индекс в пре- и пубертате, у 93,3% кесарево сечение в анамнезе, у 100% перенесенные острые инфекции во время беременности, периодически на протяжении беременности отсутствовал рост ЛБ на фоне введения препарата, у 86,7% при первом скрининге (11-14 недель) длина шейки матки была менее 35 мм, рН ВЖ в 11-14 недель было от 4,6 и выше, а ЦИ 1,9 и более. При первой явке в консультацию у беременных с вышеперечисленными данными анамнеза, проводили обследование: ЦМ, определение рН ВЖ, расчет ЦИ, методом масс-спектрометрии определяли УПФ, ЛБ и другие патогены. Если данные анамнеза и исследования соответствовали вышеизложенным критериям, а также отсутствовал рост штаммов ЛБ, беременные включались в I группу (n=29), составившие основную группу. Из числа беременных, не имеющих соответствующего вышеизложенного анамнеза, ЦМ составила 35 мм и выше, рН ВЖ было ниже 4,5 и ЦИ 1,8 и менее, а также были выделены штаммы ЛБ, составили II группу (n=29), группу сравнения.

4.1. Влияние лактобактерий на микробиоту влагалища беременных.

Нами проведено исследование исходных показателей в I и II группах, результаты которого представлены в табл. 30.

Таблица 30 – Сравнение исходных показателей в группах

Показатель	I группа, n=29 M±m Me [25;75%]	II группа, n=29 M±m Me [25;75%]	p=
ЦМ, мм	32,103±1,423 32,0 [31,0;33,0]	38,931±2,017 39,0 [37,0;40,0]	0,000
pH	4,766±0,123 4,8 [4,7;4,8]	4,214±0,106 4,2 [4,2;4,3]	0,000
ЦИ	2,194±0,243 2,1 [2,0;2,4]	1,181±0,248 1,2 [0,96;1,34]	0,000

В I группе, как отмечено выше, при постановке на учет по беременности не было обнаружено ЛБ, в отличие от беременных II группы. На этом фоне между показателями ЦМ в группах выявлены статистически достоверные отличия, $p=0,000$ (рис. 54).

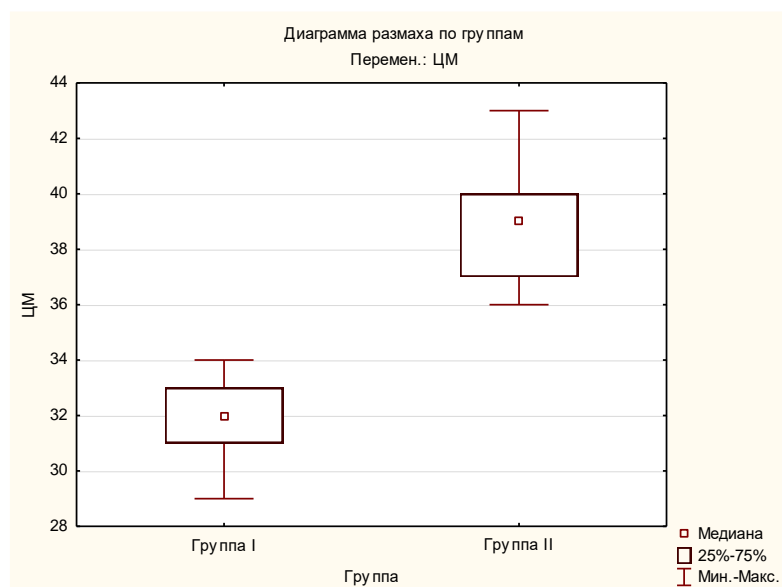


Рисунок 54 – Сравнение показателя ЦМ (мм) в группах I и II с различным вагинальным здоровьем

Похожие результаты получены нами при сравнении абсолютных показателей pH ВЖ ($p=0,000$) между группами I и II, рисунок 55.

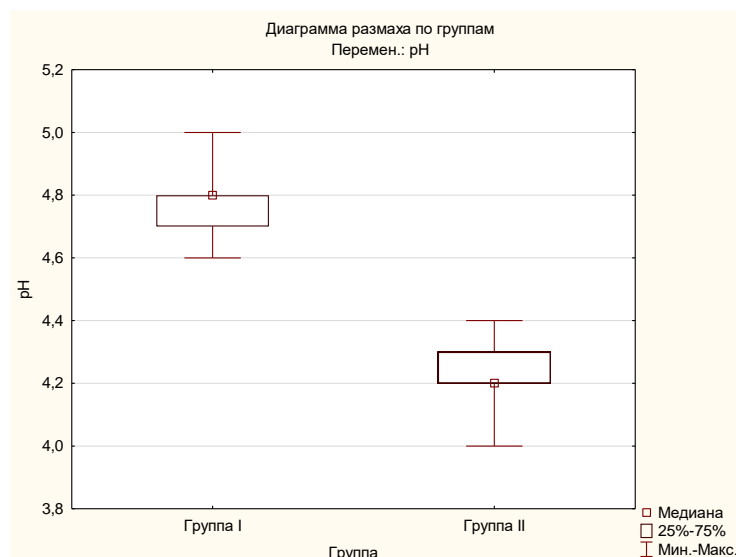


Рисунок 55 – Исходный уровень pH ВЖ в сравниваемых группах

При расчете ЦИ в группах исследования также нами получены статистически отличающиеся показатели ($p=0,000$), что отражено на рис. 56.

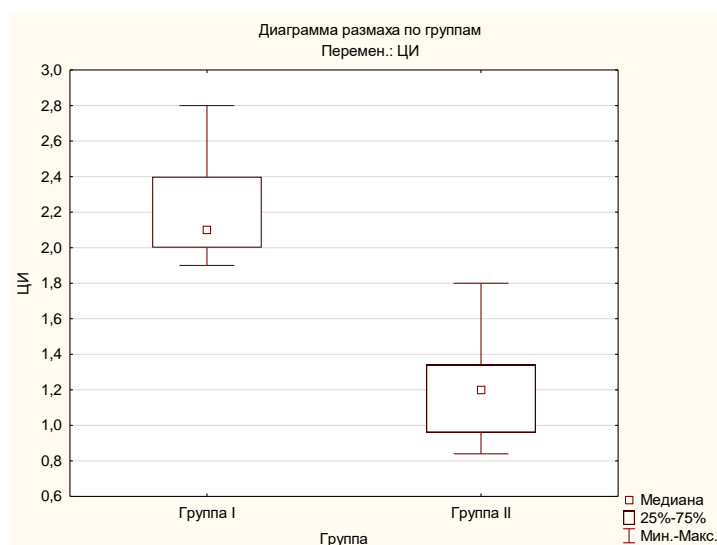


Рисунок 56 – Исходный уровень ЦИ в группах сравнения

В I группе проводилась терапия препаратом *L. casei rhamnosus Doderleini* LCR сразу после получения результата, указывающего на отсутствие штаммов ЛБ в анализе, второй курс препарата поведен в 18-21 неделю, третий в 30-34 недели и четвертый перед родами на 36-41 неделе. Препараты ЛБ вводились интравагинально по 1 капсуле 14 дней подряд. Во II

группе введения препарата не проводилось в связи с отсутствием для этого показаний. В сроке 30-34 недели беременности нами проведено сравнение исходных показателей между I и II группами (табл. 31).

Таблица 31 – Сравнение показателей в группах в 30-34 недели беременности

Показатель	I группа, n=29 M±m Me [25;75%]	II группа, n=29 M±m Me [25;75%]	p=
ЦМ, мм	31,241±1,272 32,0 [30,0;32,0]	29,897±3,098 30,0 [28,0;32,0]	0,07
pH	4,417±0,11 4,4 [4,4;4,5]	4,472±0,217 4,5 [4,3;4,6]	0,395
ЦИ	1,472±0,202 1,5 [1,4;1,6]	1,774±0,207 1,8 [1,7;1,9]	0,000

Среднее значение показателя ЦМ в I группе оказалось выше, чем среднее значение показателя ЦМ во II группе, но статистическая значимость при этом не достигнута, так как уровень значимости p критерия Манна-Уитни (0,07) незначительно больше, чем 0,05. Возможно, это связано с малыми объемами групп (рис. 57).

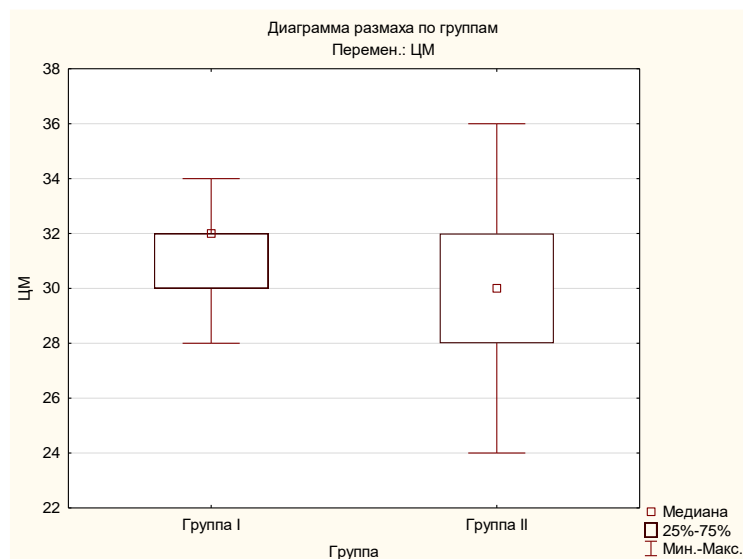


Рисунок 57 - Показатель ЦМ (мм) в 30-34 недели у беременных I и II групп с исходно различным вагинальным здоровьем

Не было достигнуто различий между группами также и в уровне рН ВЖ в 30-34 недели беременности ($p=0,395$), что отражено на рис. 58.

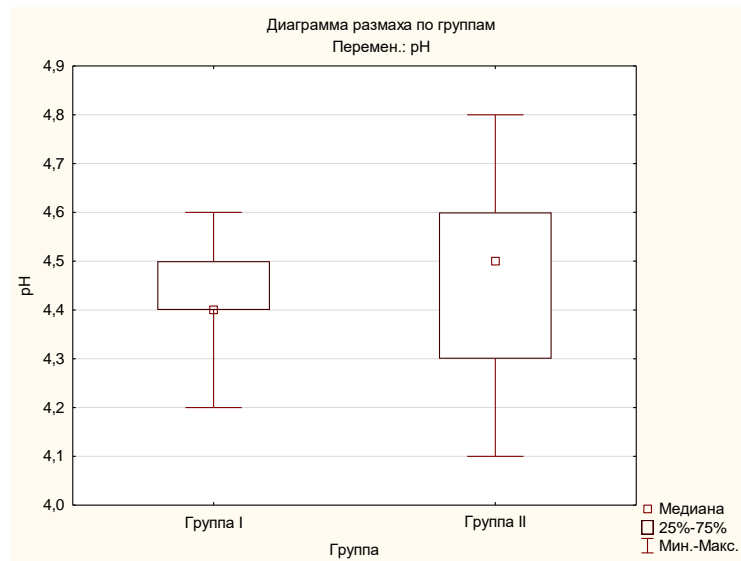


Рисунок 58 – Показатели рН ВЖ в группах I и II в 30-34 недели

А вот показатель ЦИ между обеими группами в 30-34 недели беременности статистически достоверно отличался ($p=0,000$), и был в I группе статистически значимо меньше, чем во II группе (рис. 59).

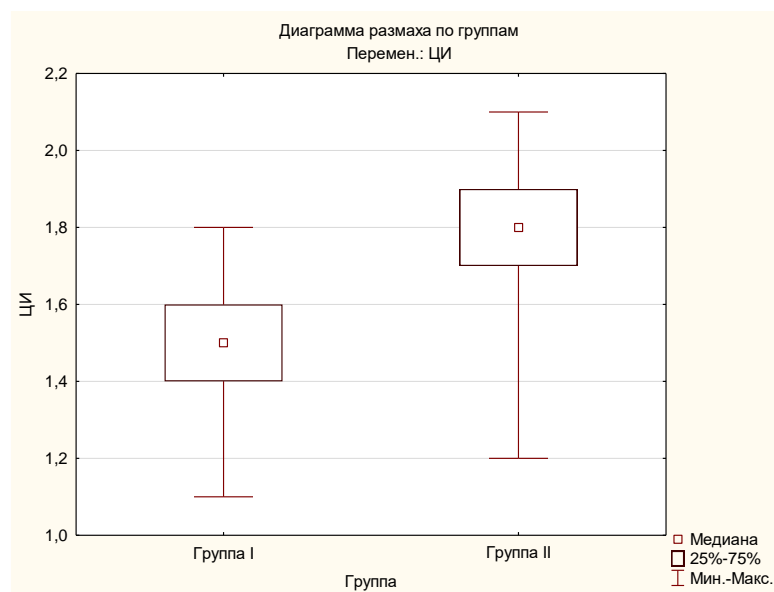


Рисунок 59 – Показатели ЦИ в I и II группах в 30-34 недели беременности

Полученные нами данные позволяют нам рекомендовать использование интравагинального препарата лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* LCR с первого триместра беременности при исходном дисбиозе влагалища или умеренном анаэробном дисбиозе, что было также продемонстрировано на примере ведения беременной в описанном клиническом случае Н.И. Тапильской с соавт., в 2016 году [96]. Анализ исходных показателей выявил корреляционную связь в I группе между величиной ЦИ и выделенными штаммами *L. rhamnosus* ($R=0,371$) и *L. gasseri* ($R=0,424$). Во II группе определена отрицательная корреляционная связь между ЦИ в первом триместре беременности (11-14 недель) и накануне родов (36-41 неделя), $R= -0,498$. Имеющаяся статистически достоверная разница в уровнях ЦИ между I и II группами перед родами (36-41 неделя), определяется усилением противовоспалительных механизмов, что более выражено в I группе [ЦИ=2,19(0,24) → ЦИ=1,47(0,202)], чем во II-ой, для которой наоборот, характерно усиление провоспалительной реакции [ЦИ=1,18(0,24) → ЦИ=1,77(0,207)]. Выявленная нами разница в изменении ЦИ, а также ЦМ и рН ВЖ в группах с исходным отличием по содержанию ЛБ, подтверждает теорию нормализации состояния влагалищного биотопа на фоне использования препарата ЛБ. В ряде работ имеется описание антимикробных свойств *L. casei rhamnosus Doderleini* LCR [96; 236], что подтверждает возможность их использования для коррекции нарушений дисбиоза влагалища, в том числе и умеренного анаэробного дисбиоза. Репродуктивное здоровье женщины определяется доминированием во влагалище ЛБ, что подтверждают данные и других авторов [94; 97; 119; 141; 142; 143; 158; 228; 235; 240; 251; 261].

4.2. Математический анализ корреляционных связей между клиническими и лабораторными данными.

Нами проведён дискриминантный анализ, который позволил перенести объекты многомерного пространства в пространство меньшей размерности с сохранением порядка расстояния между ними – объекты близко (далеко)

расположенные друг к другу в многомерном пространстве, также будут близко (далеко) расположены и в пространстве меньшей размерности. Поэтому, дополнительным подтверждением и графической иллюстрацией неоднородности групп I и II является диаграмма рассеяния канонических значений, построенная дискриминантным анализом. Дискриминантный анализ был проведен по 6 количественным показателям (рис. 60).

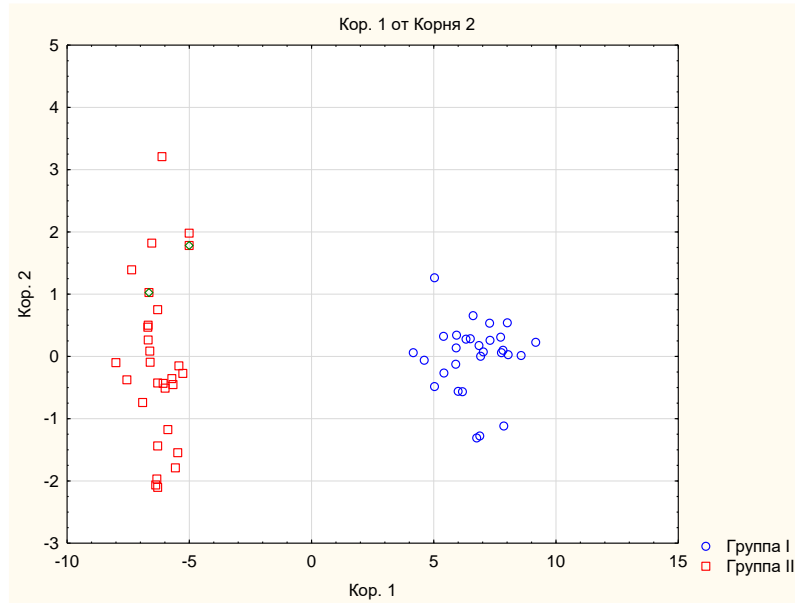


Рисунок 60 – Диаграмма рассеяния канонических значений

На рисунке 60 видно, что группы I и II локализованы в разных частях плоскости, что говорит о их неоднородности по исходным данным. Исследование неоднородности групп по качественным показателям продемонстрировало, что силу и статистическую значимость можно оценить при помощи статистик, а структуру взаимосвязи охарактеризовать по распределению относительных частот (табл. 32, рис. 61).

Таблица 32 – Артифициальные аборты в группах

Группа	2-входная итоговая: наблюдаемые частоты (Таблица) Частоты выделенных ячеек > 10		
	Арт. аборты - да	Арт. аборты - нет	Всего по стр.
Группа I	26	3	29
Строк. %	89,66%	10,34%	

Группа II	11	18	29
Строк. %	37,93%	62,07%	
Всего	37	21	58

Так как статистики, характеризующие степень взаимосвязи (Фи, коэффициент сопряженности, Крамера, корр. Спирмена) больше, чем 0,25, а уровни значимости обоих критериев Хи-квадрат меньше 0,05, можно утверждать о наличии умеренной, статистически значимой взаимосвязи между строками и столбцами таблицы. Наличие умеренной взаимосвязи проявляется в отличии в распределении относительных частот в строках таблицы, что в итоге характеризует структуру отличия групп I и II (табл. 33, рис. 61).

Таблица 33 – Данные статистики частоты искусственных абортов

Статист.	Статистики: группа (2) x арт.аборт(2) (Таблица)		
	Хи-квадрат	ст.св.	p
Пирсона Хи-квадрат	16,80	сс=1	p=0,00
М-П Хи-квадрат	18,15	сс=1	p=0,00
Фи для 2 x 2 таблиц	0,54		
Коэфф.сопряженности	0,47		
Корр. Спирмена	0,54	t=4,77	p=0,00

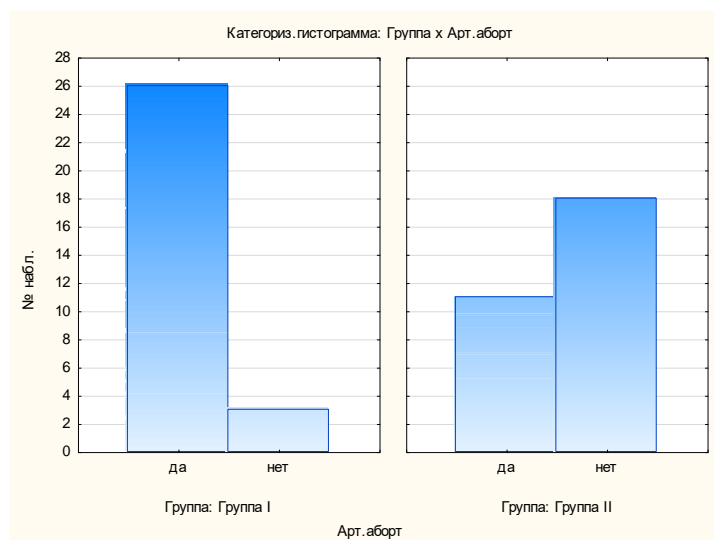


Рисунок 61 – Частота искусственных абортов в группах I и II

Похожие данные получены нами по частоте перенесённых инфекционных заболеваний в анамнезе и по данным инфекционного индекса

(число перенесённых инфекционных заболеваний в течение 6 месяцев в препубертатный и пубертатный периоды), что отображено в таблицах 34-37 и на рисунке 62.

Таблица 34 – Перенесённые инфекции в анамнезе в группах

Группа	2-входная итоговая: наблюдаемые частоты (Таблица) Частоты выделенных ячеек > 10		
	Инф. анамнез - да	Инф. анамнез- нет	Всего по стр.
Группа I	19	10	29
Строк. %	65,52%	34,48%	
Группа II	8	21	29
Строк. %	27,59%	72,41%	
Всего	27	31	58

Таблица 35 – Данные статистики по перенесенным инфекциям в анамнезе

Статист.	Статистики: группа (2) x инф. анамн.(2) (Таблица)		
	Хи-квадрат	ст.св.	p
Пирсона Хи-квадрат	8,38	сс=1	p=0,00
М-П Хи-квадрат	8,60	сс=1	p=0,00
Фи для 2 x 2 таблиц	0,38		
Тетрахор. корреляция	0,56		
Коэфф. сопряженности	0,36		
Корр. Спирмена	0,38	t=3,07	p=0,00

Так как статистики, характеризующие степень взаимосвязи (Фи, коэффициент сопряженности, Крамера, корр. Спирмена) больше, чем 0,25, а уровни значимости обоих критериев Хи-квадрат меньше 0,05, можно утверждать о наличии умеренной, статистически значимой взаимосвязи между строками и столбцами таблицы. Наличие умеренной взаимосвязи проявляется в отличии в распределении относительных частот в строках таблицы, что в итоге характеризует структуру отличия групп I и II.

Таблица 36 – Инфекционный индекс в группах

Группа	2-входная итоговая: наблюдаемые частоты (Таблица) Частоты выделенных ячеек > 10		
	Инф. индекс - да	Инф. индекс - нет	Всего по стр.
Группа I	26	3	29

Строк. %	89,66%	10,34%	
Группа II	6	23	29
Строк. %	20,69%	79,31%	
Всего	32	26	58

Таблица 37 – Данные статистики по инфекционному индексу в группах

Статист.	Статистики: группа (2) x инф. индекс(2) (Таблица)		
	Хи-квадрат	ст.св.	p
Пирсона Хи-квадрат	27,88	сс=1	p=0,00
М-П Хи-квадрат	30,92	сс=1	p=0,00
Фи для 2 x 2 таблиц	0,69		
Коэфф.сопряженности	0,57		
Корр. Спирмена	0,69	t=7,20	p=0,00

Анализ данных по группам частоты инфекционного индекса продемонстрировал наличие умеренной, близкой к сильной (Корр. Спирмена близка к 0,75) статистически значимой взаимосвязи между строками и столбцами таблицы, что проявляется в отличии в распределении относительных частот в строках таблицы, что в итоге характеризует структуру отличия I и II групп.

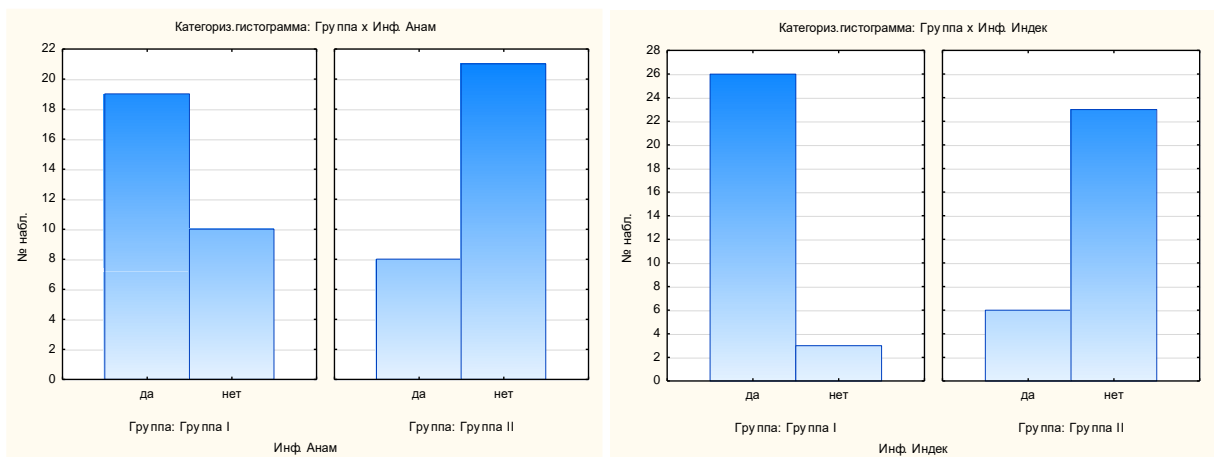


Рисунок 62 – Частота инфекционного анамнеза и инфекционного индекса в группах

Аналогичные данные получены при анализе частоты проведенных операций кесарева сечения в анамнезе в I и II группах (табл. 38, 39 и рис. 63).

Таблица 38 – Частота кесарева сечение в группах (анамнез)

Группа	2-входная итоговая: наблюдаемые частоты (Таблица) Частоты выделенных ячеек > 10		
	Кесарево сеч. - да	Кесарево сеч.- нет	Всего по стр.
Группа I	23	6	29
Строк. %	79,31%	20,69%	
Группа II	8	21	29
Строк. %	27,59%	72,41%	
Всего	31	27	58

Таблица 39 – Данные статистики по частоте кесарева сечения в группах

Статист.	Статистики: группа (2) x кесарев сеч.(2) (Таблица)		
	Хи-квадрат	ст.св.	p
Пирсона Хи-квадрат	15,59	сс=1	p=0,00
М-П Хи-квадрат	16,40	сс=1	p=0,00
Фи для 2 x 2 таблиц	0,52		
Кэфф.сопряженности	0,462		
Корр. Спирмена	0,52	t=4,54	p=0,00

Можно утверждать о наличии умеренной, статистически значимой взаимосвязи между строками и столбцами таблицы, которая проявляется в отличии в распределении относительных частот в строках таблицы, что в итоге характеризует структуру отличия I и II групп.

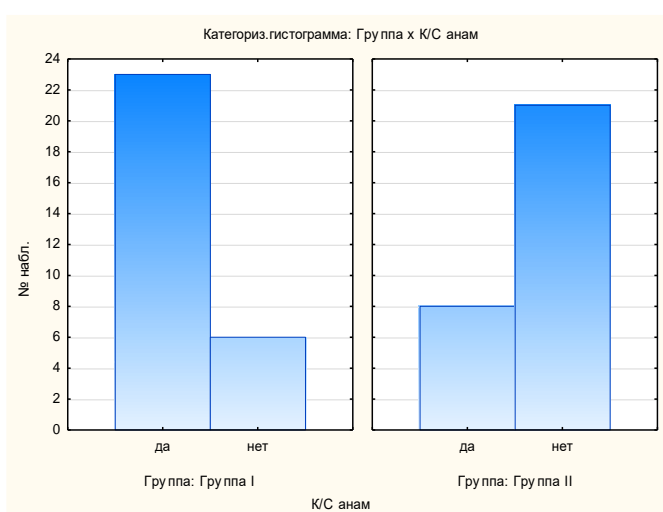


Рисунок 63– Частота операции кесарева сечения в группах в анамнезе

Перенесенные во время предыдущих беременностей острые инфекции (верхних дыхательных путей, носоглотки, мочевыводящих путей) имели выраженные отличия между группами (табл. 40, 41 и рис. 64).

Таблица 40 – Перенесенные инфекции в время беременности в группах (анамнез)

Группа	2-входная итоговая: наблюдаемые частоты (Таблица) Частоты выделенных ячеек > 10		
	Острые инф. - да	Острые инф. - нет	Всего по стр.
Группа I	25	4	29
Строк. %	82,31%	13,79%	
Группа II	3	26	29
Строк. %	10,34%	89,66%	
Всего	28	30	58

Таблица 41 – Данные статистики по частоте перенесенных острых инфекций в группах (анамнез)

Статист.	Статистики: группа (2) x острые инф. (2) (Таблица)		
	Chi-квадрат	ст.св.	p
Пирсона Chi-квадрат	33,42	сс=1	p=0,00
М-П Chi-квадрат	37,78	сс=1	p=0,00
Фи для 2 x 2 таблиц	0,76		
Коэфф.сопряженности	0,60		
Корр. Спирмена	0,76	t=8,73	p=0,00

Так как статистики, характеризующие степень взаимосвязи (Фи, корр. Спирмена) больше, чем 0,75, а уровни значимости обоих критериев Хи-квадрат меньше 0,05, можно утверждать о наличии сильной, статистически значимой взаимосвязи между строками и столбцами таблицы. Наличие умеренной взаимосвязи проявляется в отличии в распределении относительных частот в строках таблицы, что в итоге характеризует структуру отличия I и II групп.

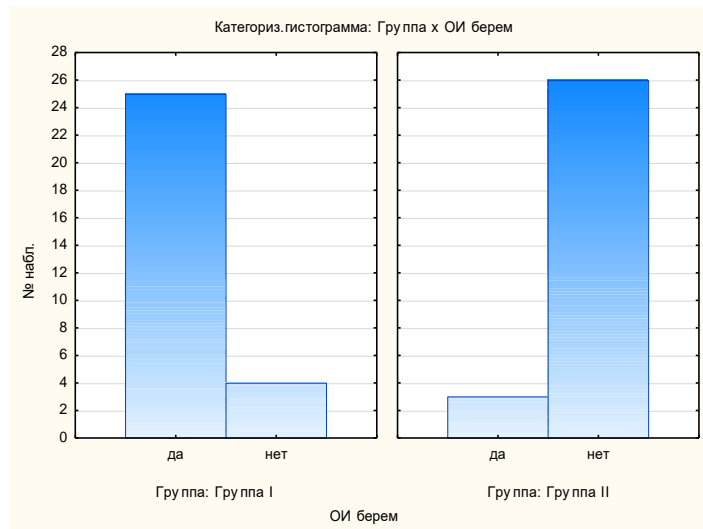


Рисунок 64 – Острые инфекции, перенесенные во время беременности (в анамнезе)

Так как для I группы критерием отбора были беременные, у которых ЛБ не были выделены при первой явке в денскую консультацию, то на диаграмме 9 представлены данные только по II группе – доля беременных с выявленными при первой явке ЛБ и их видовой состав.

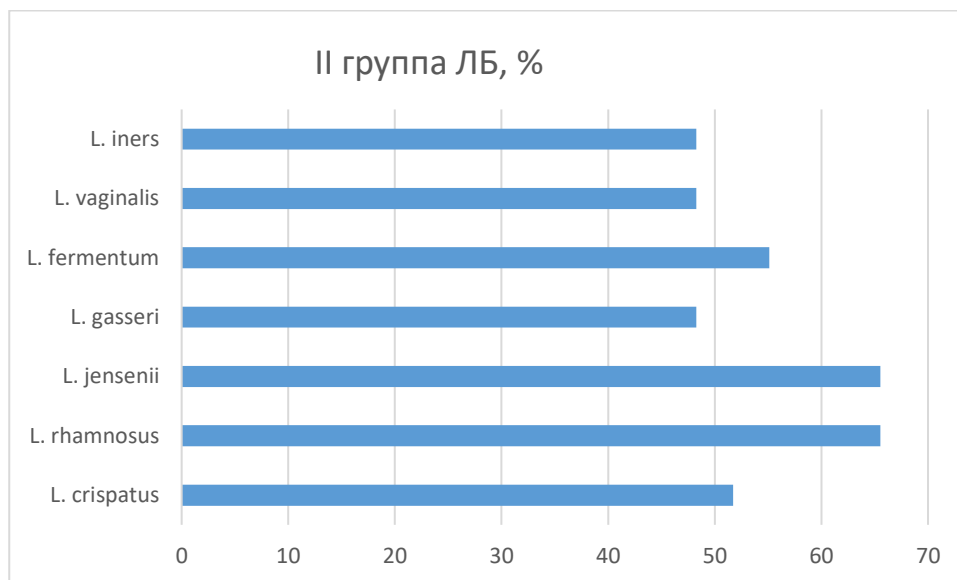


Диаграмма 9 – Исходный видовой состав и доля беременных с выявленными ЛБ во II группе при первой явке (%)

Таким образом, мы видим удовлетворительное количество ЛБ во II группе при абсолютном отсутствии их у беременных I группы. Как было указано выше, в I группе во время беременности проведено 4 курса интравагинального введения препарата ЛБ. На диаграмме 10 показано соотношение между обеими группами в числе беременных с выделенными перед родами ЛБ: I группа 100% и II группа 68,87%.



Диаграмма 10 – Соотношение числа беременных с выделенными штаммами ЛБ перед родами в группах

У беременных I и II групп были выделены следующие штаммы ЛБ, что показано на диаграмме 11 и в таблице 42.

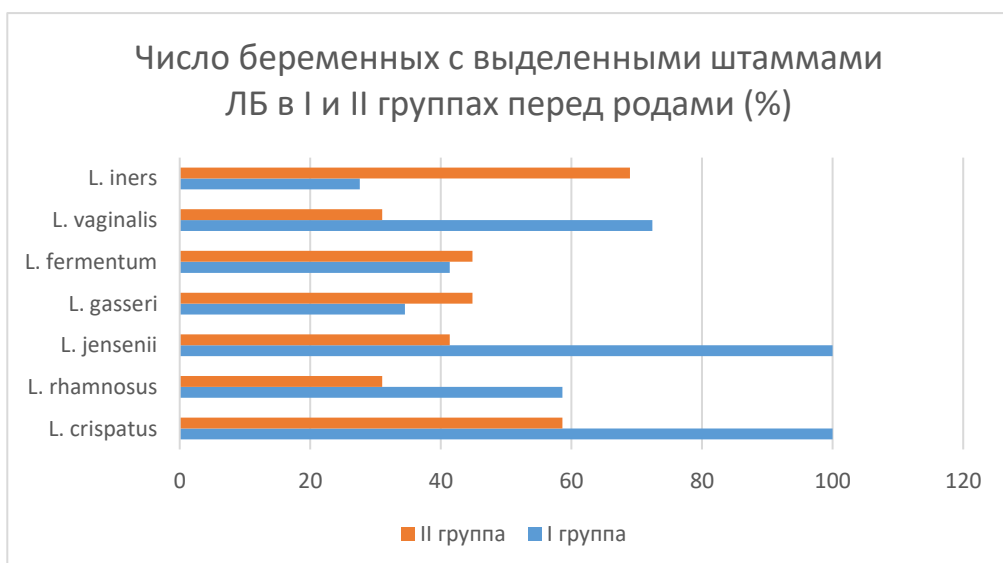


Диаграмма 11 – Число беременных перед родами в I и II группах с выделенными штаммами ЛБ перед родами

Таблица 42 – Доля беременных с выделенными штаммами ЛБ перед родами в I и II группах (%)

Вид лактобактерий	I группа, n=29	II группа, n=29
<i>L. crispatus</i>	100	58,62
<i>L. rhamnosus</i>	58,62	31,03
<i>L. jensenii</i>	100	41,38
<i>L. gasseri</i>	34,48	44,83
<i>L. fermentum</i>	41,38	44,83
<i>L. vaginalis</i>	72,41	31,03
<i>L. iners</i>	27,59	68,97

На диаграмме явно видно, что доля беременных с наличием ЛБ во влагалищном отделяемом в I группе после проведения 4-х курсов интравагинального введения препарата *L. casei rhamnosus Doderleini* LCR выше, чем во II группе. В связи с этим, мы сравнили исходные данные во II группе по количеству беременных с выделенными ЛБ (у 100%) и данные, полученные нами перед родами в этой же группе (диаграмма 12, табл. 43).

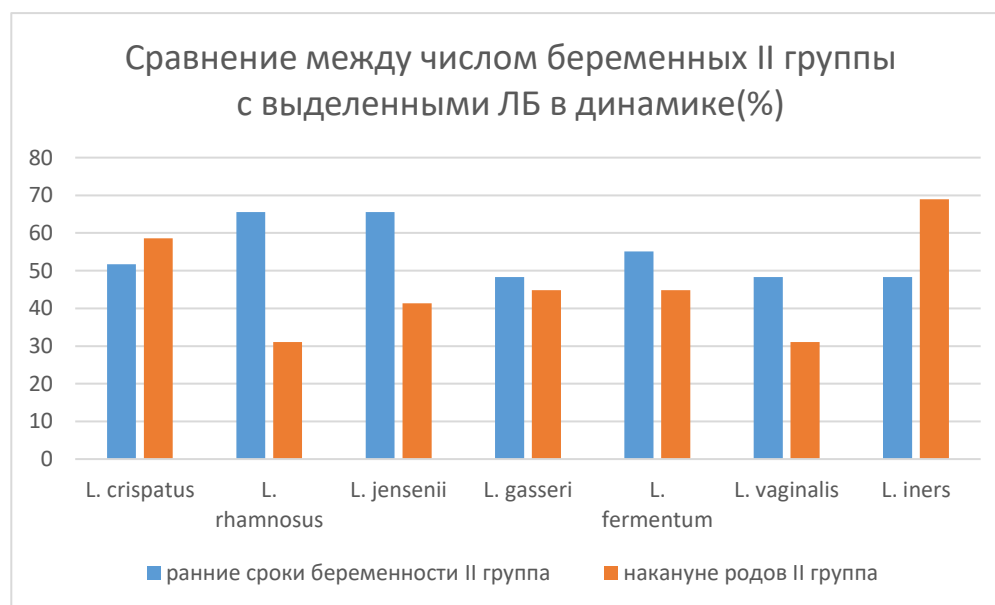


Диаграмма 12 – Изменение числа беременных с выделенными ЛБ на фоне беременности во II группе

Мы видим, что уменьшилось число беременных во II группе со всеми штаммами ЛБ. Исключение составили *L. iners*, которые, как известно, не мешают распространению УПФ. *L. iners* при изменении ощелачивания

влагалищного содержимого использует в качестве субстрата не гликоген, а холестеринзависимый цитолизин, который разрушает клеточные стенки. Глицерин разрушенных клеточных мембран становится новым пищевым субстратом для *L. iners*. Для такой среды характерна низкая концентрация молочной кислоты, что приводит к увеличению рН ВЖ. В такой вагинальной среде стремительно размножаются анаэробы, ассоциированные с дисбиозом. В связи с этим, *L. iners* не могут эффективно защищать вагинальный состав микрофлоры, а, наоборот, способствуют размножению УПФ, что согласуется и с данными литературы [12; 27; 200; 285; 287]. Отмечено, что во II группе на 24,14% снизилась доля беременных с выделенным штаммом *L. jensenii*, что способствует развитию дисбиотических состояний, так как известно, что повышение *L. jensenii* коррелирует с уменьшением частоты БВ [124].

Таблица 43 – Изменение числа беременных во II группе с выделенными ЛБ на фоне беременности (%)

Вид лактобактерий	II группа, n=29, %	
	Первый триместр	Перед родами
<i>L. crispatus</i>	51,72	58,62
<i>L. rhamnosus</i>	65,52	31,03
<i>L. jensenii</i>	65,52	41,38
<i>L. gasseri</i>	48,28	44,83
<i>L. fermentum</i>	55,12	44,83
<i>L. vaginalis</i>	48,28	31,03
<i>L. iners</i>	48,28	68,97

Также имеются неопровержимые данные, что у женщин с дисбиозом штаммы *L. gasseri* и *L. iners* встречаются в 4 раза чаще. Доминирующими ЛБ являются *L. crispatus*, которые имеют самый большой геном и наибольшее количество белков, в отличие от других вагинальных ЛБ. Сравнительная однородность вагинальной микробиоты при наличии *L. crispatus* создает затруднения для роста патогенов [163]. Скорее всего, именно сохраняющийся, хоть и незначительный рост *L. crispatus*, способствует поддержанию

устойчивости влагалищного биотопа. Подавляющее большинство современных данных литературы указывает на явное доминирование *L. crispatus* в составе микрофлоры здоровых женщин. На диаграмме 11 при сравнении числа беременных с ЛБ в группах накануне родов, показано, что именно в I группе имеется достаточное количество *L. crispatus*, а также *L. jensenii* и *L. vaginalis*, преобладающих в вагинальной микрофлоре. Интересным является тот факт, что в I группе на фоне терапии вагинальным препаратом ЛБ, отмечен рост числа беременных со штаммом *L. jensenii*, который, как известно, доминирует среди американских женщин [123; 149; 198; 289; 293]. Проведен статистический анализ полученных перед родами результатов сравнения числа беременных с выделенными ЛБ в группах (табл. 44)****.

****Данные опубликованы в статье - Карахалис, Л.Ю. Характеристика вагинальных лактобактерий у беременных перед родами / Л.Ю. Карахалис, Н.С. Иванцев // Материалы Пленума Правления РОАГ и XIII регионального научно-образовательного форума «Мать и дитя». – 2020. – С.42-43

Таблица 44 – Данные статистики по числу беременных с выделенными ЛБ перед родами в группах

Статист.	Статистики: группа (2) x <i>L. crispatus</i> (2) (Таблица)		
	Хи-квадрат	ст.св.	p
Пирсона Хи-квадрат	15,13	сс=1	p=0,00
М-П Хи-квадрат	19,80	сс=1	p=0,00
Фи для 2 x 2 таблиц	0,51		
Коэфф.сопряженности	0,45		
Корр. Спирмена	0,51	t=4,45	p=0,00
	Статистики: группа (2) x <i>L. rhamnosus</i> (2) (Таблица)		
Пирсона Хи-квадрат	4,46	сс=1	p=0,03
М-П Хи-квадрат	4,52	сс=1	p=0,03
Фи для 2 x 2 таблиц	0,28		
Коэфф.сопряженности	0,27		
Корр. Спирмена	0,28	t=2,16	p=0,04
	Статистики: группа (2) x <i>L. jensenii</i> (2) (Таблица)		
Пирсона Хи-квадрат	24,05	сс=1	p=0,00
М-П Хи-квадрат	30,83	сс=1	p=0,00
Фи для 2 x 2 таблиц	0,64		
Коэфф.сопряженности	0,54		
Корр. Спирмена	0,64	t=6,30	p=0,00
	Статистики: группа (2) x <i>L. gasseri</i> (2) (Таблица)		
Пирсона Хи-квадрат	0,65	сс=1	p=0,42
М-П Хи-квадрат	0,65	сс=1	p=0,42
Фи для 2 x 2 таблиц	-0,11		
Коэфф.сопряженности	0,11		
Корр. Спирмена	-0,11	t=-0,7957	p=0,43
	Статистики: группа (2)x <i>L. fermentum</i> (2) (Таблица)		
Пирсона Хи-квадрат	0,07	сс=1	p=0,79
М-П Хи-квадрат	0,07	сс=1	p=0,79
Фи для 2 x 2 таблиц	-0,03		
Коэфф.сопряженности	0,03		
Корр. Спирмена	-0,03	t=-0,26	p=0,80
	Статистики: группа (2)x <i>L. vaginalis</i> (2) (Таблица)		
Пирсона Хи-квадрат	9,94	сс=1	p=0,00
М-П Хи-квадрат	10,25	сс=1	p=0,00
Фи для 2 x 2 таблиц	0,41		
Коэфф.сопряженности	0,38		
Корр. Спирмена	0,41	t=3,40	p=0,00
	Статистики: группа (2)x <i>L. iners</i> (2) (Таблица)		
Пирсона Хи-квадрат	9,94	сс=1	p=0,00
М-П Хи-квадрат	10,25	сс=1	p=0,00
Фи для 2 x 2 таблиц	0,41		

Коэфф. сопряженности	0,38		
Корр. Спирмена	0,41	t=3,40	p=0,00

Выявлены отличия между группами в количестве беременных с *L. crispatus*, *L. rhamnosus*, *L. jensenii* (рис. 65), а также *L. vaginalis* и *L. iners* (рис. 66), при этом между числм беременных с *L. gasseri* и *L. fermentum* существенных различий не выявлено (рис. 67).

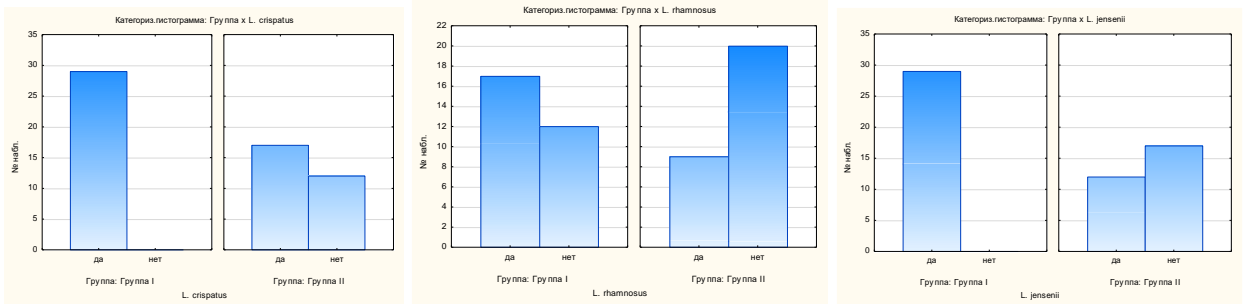


Рисунок 65 – Отличия в числе беременных с *L. crispatus*, *L. rhamnosus*, *L. jensenii* в I и II группах перед родами

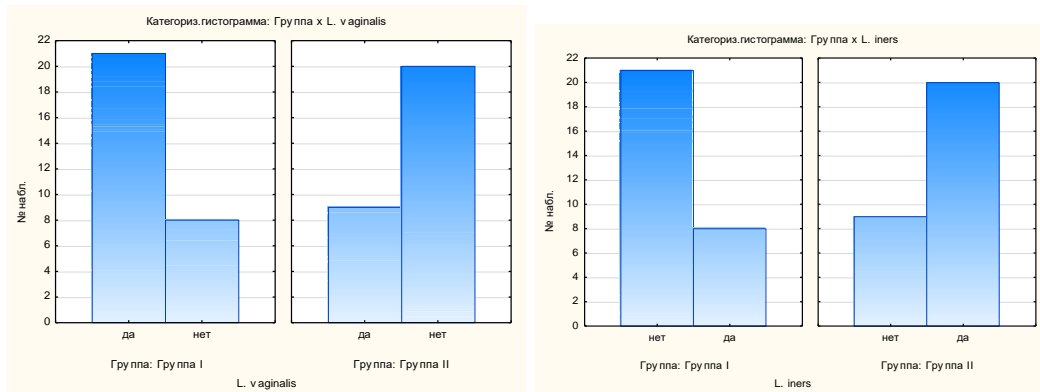


Рисунок 66 - Отличия в числе беременных с *L. vaginalis* и *L. iners* в I и II группах

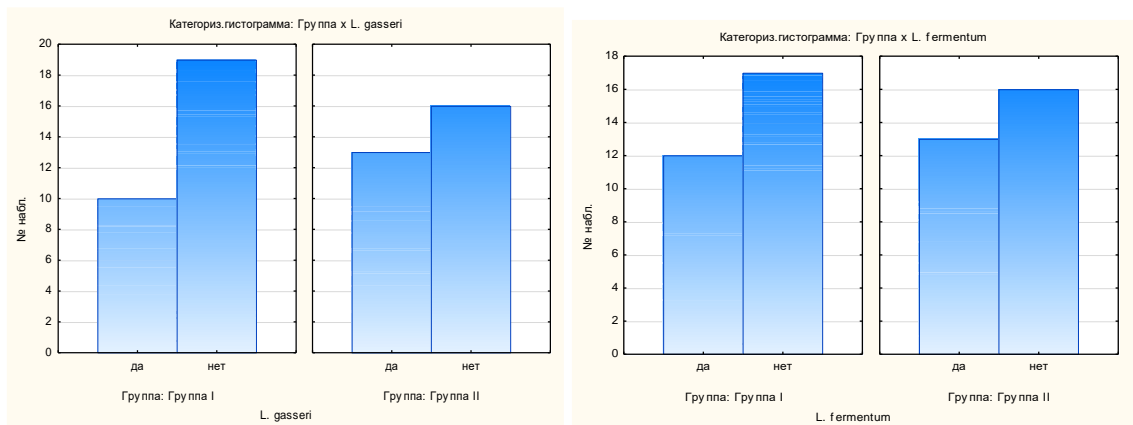


Рисунок 67 - Отличия в числе беременных с *L. gasseri* и *L. fermentum* в I и II группах

Таким образом, между I и II группами перед родами выявлена однородность по числу беременных по содержанию ЛБ только двух видов: *L. gasseri* и *L. fermentum*. Все остальные: *L. crispatus*, *L. rhamnosus*, *L. jensenii*, *L. vaginalis* и *L. iners* статистически достоверно отличаются между группами по своим показателям.

4.3. Корреляционные связи между группами, использующими и не использующими в течение беременности ЛБ.

Используя коэффициент ранговой корреляции Спирмена, мы изучили различные корреляционные связи. В I группе выявлена умеренная отрицательная корреляция при первой явке между длиной цервикального канала и pH ВЖ перед родами ($R = -0,490$). Среди качественных показателей имеется корреляция между искусственными абортами (в анамнезе) и инфекционным анамнезом ($R = 0,468$). Сравнение количественных и качественных показателей в I группе показало умеренную корреляцию между длиной цервикального канала при первой явке и инфекционным анамнезом ($R = 0,372$), числом беременных с выделенным перед родами штаммом *L. rhamnosus* и ЦИ при первой явке ($R = 0,371$), ЦИ при первой явке беременной и числом беременных со штаммом *L. gasseri* перед родами ($R = 0,424$), между числом беременных со штаммом *L. iners* и pH ВЖ ($R = -0,420$) перед родами, что можно использовать в клинической практике для решения вопроса о проведении профилактики возможных осложнений в родах и послеродовом периоде.

Во II группе, без применения препарата ЛБ во время беременности, выявлена корреляция между ЦИ в начале и конце беременности ($R = -0,498$). При сравнении качественных показателей друг с другом имеется связь перенесенных во время предыдущих беременностей острых инфекционных заболеваний и инфекционным индексом ($R = 0,386$). Данные об увеличении числа беременных с ростом ЛБ при первой явке во II группе коррелировали с числом беременных с выделенным штаммом *L. crispatus* ($R = 0,496$) и *L. iners*

($R = -0,517$), что может поставить вопрос об их противодействии друг другу в ранние сроки беременности. Имеется взаимосвязь между числом беременных с выделенными *L. crispatus* в начале беременности и числом штаммов *L. gasseri*, выделенными перед родами ($R = -0,369$). Частота выделения штамма *L. rhamnosus* в начале беременности коррелировала с частотой выделения штамма *L. jensenii* в конце беременности ($R = -0,487$), возможно, что практически двукратное уменьшение числа беременных с выделенным штаммом *L. rhamnosus* происходит на фоне неизменного числа беременных с выделенным штаммом *L. jensenii*. Число беременных со штаммом *L. vaginalis* в начале беременности коррелировало с числом беременных со штаммом *L. crispatus* перед родами ($R = -0,545$). Во II группе также имелась корреляция между числом беременных с выделенными штаммами *L. crispatus* в начале беременности и *L. rhamnosus* в конце ($R = 0,422$), *L. rhamnosus* в начале беременности и *L. jensenii* перед родами ($R = -0,487$), *L. vaginalis* в начале беременности и *L. crispatus* перед родами ($R = -0,545$). Имелась корреляция между проведенными искусственными абортами и числом беременных с *L. crispatus* перед родами ($R = -0,383$) и числом беременных с *L. vaginalis* ($R = -0,383$). Выявлена связь между числом беременных с *L. vaginalis*, выделенными перед родами, и их инфекционным анамнезом ($R = 0,442$), кесаревым сечением в анамнезе и числом беременных со штаммом *L. gasseri* ($R = 0,442$) перед родами. Перед родами имелась корреляция между числом беременных с *L. crispatus* и *L. iners*, $R = -0,586$; *L. jensenii* и *L. rhamnosus*, $R = 0,374$; *L. rhamnosus* и *L. iners* ($R = 0,411$), *L. jensenii* и *L. iners* ($R = 0,461$), *L. jensenii* и *L. gasseri* ($R = 0,411$), *L. fermentum* и *L. gasseri* ($R = 0,517$), *L. fermentum* и *L. vaginalis* ($R = 0,378$).

Во II группе между количественными и качественными показателями имеются корреляции: длина цервикального канала и инфекционный анамнез ($R = -0,382$), а также с инфекционным индексом ($R = -0,380$), кесаревым сечением в анамнезе ($R = -0,401$) и числом беременных со штаммом *L. jensenii* в начале беременности ($R = -0,617$). Коррелировал инфекционный анамнез и

pH ВЖ в начале беременности ($R = -0,450$), инфекционный индекс с ЦМ ($R = -0,380$) и ЦИ ($R = -0,485$) в начале беременности. Есть корреляция между ЦИ перед родами с числом искусственных абортов ($R = -0,371$). При первой явке имелась корреляция между ЦМ и *L. jensenii* ($R = -0,617$), ЦИ и *L. iners* ($R = -0,389$). Уровень pH ВЖ при первой явке коррелировал с уровнем числа беременных со штаммом *L. rhamnosus* перед родами ($R = 0,432$).

Выявленные корреляционные связи указывают на влияние вводимых интравагинально ЛБ на влагалищный биотоп, что способствует поддержке влагалищного гестационного здоровья. Вводимые ЛБ способствуют увеличению благоприятных штаммов к родам во влагалище и уменьшению тех штаммов, которые играют негативную роль в состоянии влагалищной микробиоты.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Преждевременные роды являются мультидисциплинарной проблемой, обусловленные целым рядом факторов, в том числе нарушением микробиоты влагалища, иммунологическими изменениями, нарушением цитокин-опосредованных механизмов регуляции беременности [85; 107; 167; 205].

Сегодня повышен интерес к изучению микрофлоры влагалища и развитию вагинальных дисбиозов, это является предметом научных исследований. Изменение влагалищного биотопа, отсутствие длительного нахождения транзиторных микробов в нём, обуславливают сложности в изучении влагалищной микробиоты. Пока факторы естественной резистентности, иммунные составляющие поддерживают барьерную функцию и тормозят повышенное размножение микроорганизмов, динамическая среда влагалища находится в равновесии. Однако, состав нормальной микрофлоры влагалища постоянно меняется, что нарушает её соотношение [9; 101; 150; 237] и приводит к развитию БВ, способствующего распространению ВЗОМТ, приводя к неблагоприятным исходам беременности за счёт повышения восприимчивости к ИППП [2, 23, 82, 90]. Исследования последних лет позволяют считать, что внутриутробная инфекция ведет к ПР и самопроизвольному выкидышу [2; 201; 265; 285].

Изучая соматический анамнез в двух клинических группах, которые изначально отличались наличием дисбиоза влагалища (1 группа) и его отсутствием (2 группа), нами не выявлено отличий между ними в частоте экстрагенитальной и гинекологической патологии. В обеих группах лидировала анемия: 1 группа - 29,9% и 2-я - 29,8%, что совпадает с данными отчетов МЗ Краснодарского края (анемия среди беременных края выросла с 18355 в 2017 г. до 18999 в 2019 г., что составило 664 беременных). При этом необходимо указать, что осложнила анемию течение родов у 67,0% в 2017 г. и у 63,0% в 2019 г.. В обеих группах в анамнезе довольно часто были ВЗОМТ (1 группа 10,9%; 2-я - 6,1%), ИППП (10,9% 1 группа; 9,6% - 2-я). Отсутствие

особых отличий в частоте соматической, гинекологической патологии, перенесенных инфекций, календарного возраста и ИМТ, позволяет считать группы репрезентативными.

Между группами отсутствовала статистическая разница в показателях возраста менархе ($p=0,145$), а вот длительность МЦ ($p=0,000$) и длительность менструации статистически значимо отличались ($p=0,000$). Из анамнеза выяснено, что в 1 группе в 2,1 раза чаще, чем во 2-ой группе были проведены искусственные аборты, имелось отличие в частоте перенесенных инфекций во время настоящей беременности: в 1 группе в 3,2 раза чаще были отиты ($p=0,05$); в 1,5 раза чаще обострения хронического тонзиллита ($p=0,63$); ЦМВИ ($p=0,46$); ОРВИ ($p=0,46$). В 1 группе в 1,8 раза чаще встречались беременные с неблагоприятным инфекционным фоном.

В соответствии с поставленной целью исследования и задачами, было изучено изменение рН ВЖ в течение всей беременности на фоне использования препаратов ЛБ (в 1 группе) и без их использования (2 группа). В начале беременности рН ВЖ в 1 группе был выше, что объяснимо наличием дисбиоза влагалища: $4,92(0,25)$ при $p=0,000$ в сравнении со 2 группой: рН ВЖ= $4,28(0,19)$. В 1 группе в течение беременности изменение рН ВЖ характеризовалось снижением показателя от первого исследования в сроке 11-14 недель беременности до четвертого в сроке 36-41 неделя, $p=0,000$. Если в 1 группе произошло достоверное снижение рН ВЖ практически до нормальных показателей: $4,55(0,30)$, то во 2 группе наоборот, произошло статистически достоверное повышение рН ВЖ от 11-14 недель до 36-41 недели беременности: $4,64(0,17)$ при $p=0,000$. Проводимая в 1 группе терапия препаратом ЛБ (*L. casei rhamnosus Doderleini*, LCR) при исходно неблагоприятном инфекционном фоне привела показатели рН ВЖ в 1 группе к норме, что перекликается с данными метаанализа «Бактериальный вагиноз, как фактор риска преждевременных родов» [4; 104], показавшем возможность использования для скрининга уровень рН влагалища [73]. В нашем же исследовании доказано, что систематическое (четыре курса терапии)

использование препарата ЛБ в течение беременности нормализует рН ВЖ и способствует восстановлению влагалищной микробиоты. Нами не выявлено отличий между группами при проведении ЦМ, при этом в динамике выявлена статистически достоверная разница уменьшения показателя от первого исследования к четвертому ($p=0,000$). Необходимо отметить, что в 1 группе угроза прерывания беременности была в 7 раз ниже, чем в 2-ой, что имеет статистически достоверную разницу ($p=0,000$).

Нами сделан вывод, что определение рН ВЖ и ЦМ в сроки проведения перинатального скрининга, способствуют доклиническому выявлению нарушений микробиоты влагалища. Следовательно, рН-метрия ВЖ может использоваться для тестирования нарушений влагалищной микробиоты, контроля её восстановления в условиях амбулаторного приёма врача акушера-гинеколога. Препараты ЛБ способствуют снижению частоты угрозы прерывания беременности, нормализации рН ВЖ и стабильной длине цервикального канала, что подтверждено данными проведенного исследования.

Изучение уровня ЛБ в обеих группах показало, что исходно доля беременных с общим уровнем их выявления в 1 группе была в 3,3 раза ниже ($p=0,002$), чем во 2-ой: 11,56% в 1-ой и 38,60% во 2-ой. На фоне использования препаратов ЛБ число беременных с ростом общего количества ЛБ в 1 группе увеличилось в 4,2 раза с максимумом к сроку родов (48,3%); обильный рост (10^6 КОЕ и более) увеличился в 3,7 раза (6,80%→25,17%); умеренный (10^4 – 10^5 КОЕ) в 4,3 раза (4,76%→20,41%). Во 2 группе было динамическое увеличение в течение беременности общего уровня ЛБ в 1,3 раза к 30-34 неделям, с последующим снижением их количества в 1,2 раза к родам (38,6%→50,0%→42,11%), что дало минимальное увеличение доли беременных с общим ростом ЛБ в 1,1 раза; количество ЛБ с обильным ростом в течение беременности снизилось в 1,8 раза (30,7%→16,67%), что может способствовать развитию ПР и других осложнений: задержка лохий, субинволюция матки, ВЗОМТ. Доля беременных с умеренным ростом ЛБ не

изменилась, составив 7,89%. Общая доля ЛБ в 1 группе увеличилась в 3,9 раза по отношению к этому показателю во 2 группе. Рост ЛБ в 1 группе характеризовался постепенным увеличением количества штаммов, поддерживающих вагинальное здоровье беременных на фоне использования препарата ЛБ, для 2 группы это было не характерно. В 1 группе доля беременных с обильным ростом ЛБ (10^6 КОЕ и более) увеличилась к родам в 3,7 раза, а во 2 группе в 1,8 раза, с умеренным ростом (10^4 – 10^5 КОЕ) произошло увеличение в 4,3 раза в 1 группе при отсутствии динамики во 2 группе (не получали препарат ЛБ).

В научной литературе имеются доказательства общих и штаммоспецифических особенностей воздействия ЛБ на иммунитет, экспрессию цитокинов, выделены штаммы, стимулирующие или подавляющие воспалительные состояния [33]. Однако, какие именно ЛБ участвуют в этом процессе у беременных до сих пор остается не известным.

Нами выявлен феномен замещения одних ЛБ другими или, наоборот, патогенами. В 1 группе в 11-14 недель определяли *L. vaginalis* которая на фоне препарата ЛБ замещалась на *L. crispatus*, определяемую при исследовании в 18-21 недели, а затем на *L. gasseri* в ассоциации со *Streptococcus agalactiae* и *Candida albicans*, которые и вовсе затем не выделялись (36-41 неделя), что подчеркивает стабильность влагалищной микробиоты на фоне использования препарата ЛБ. Аналогичная картина наблюдалась при определении изначально *L. reuteri*, которая замещалась *Candida albicans*, затем сочетанием *Candida albicans* и *L. jensenii*, обе ЛБ относятся к распространенным видам лактобацилл и чаще встречаются у женщин с физиологическим биоценозом влагалища. Выделенные *L. plantarum* в сочетании с *Candida albicans* замещались на умеренный рост *L. plantarum*, а затем на *L. fermentum*: *L. plantarum* вырабатывает молочную кислоту, может производить бактериоцины, подавляющие другие бактерии, замена *L. plantarum* на *L. fermentum*, обладающую антимикробными и антиоксидантными свойствами, способствует поддержанию вагинального здоровья. Во 2 группе исходно

определялся штамм *L. ultimentis*, который был замещен на *L. crispatus*: сначала нами был определен её обильный рост, затем умеренный и в последующем рост штамма *L. crispatus* отсутствовал, что ухудшает состояние влагалищного биотопа и способствует осложненному течению беременности, родов и послеродового периода.

В 1 группе на фоне использования препарата ЛБ были выделены штаммы, которые изначально не определялись. Это штаммы, выделенные во время проведения II-го исследования (18-21 неделя): *L. crispatus*, *L. rhamnosus* и *L. paracasei*, а штамм *L. iners* - после III-го исследования (30-34 недели). Были ЛБ, которые вовсе отсутствовали: *L. delbrueskii*, *L. paralimentarius*, *L. sakei*. Во 2 группе отсутствовали штаммы следующих ЛБ: *L. fermentum*, *L. rhamnosus*, *L. vaginalis*, *L. reuteri*, *L. plantarum*. Определяемые изначально штаммы *L. delbrueskii* уже ко II исследованию (18-21 неделя) не выделялись и отмечены эпизоды появления *L. iners*, *L. paralimentarius*, *L. sakei*. Надо сказать, что *L. delbrueskii* образует вид ЛБ, близкий к *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*. Штаммы, определяемые при первом исследовании во 2 группе, в последующем замещались на штаммы *L. crispatus*, количество которых в динамике снижалось, ухудшая состояние микробиоты влагалища, подтверждаемое показателями pH ВЖ и ЦМ.

Между группами не было разницы в количестве беременных со штаммом *L. jensenii* в 11-14 недель, $p=0,466$, *L. gasseri* ($p=0,932$) и других ЛБ. Штамм *L. crispatus* отсутствовал в 1 группе при его присутствии изначально во 2 группе ($p=0,068$). Обнаружена слабая взаимосвязь между группами в 18-21 неделю при определении доли беременных с *L. paralimentarius* ($p=0,20$), в сроке 30-34 недели - *L. gasseri* ($p=0,258$) и *L. sakei* ($p=0,20$). В 36-41 неделю - *L. jensenii* ($p=0,168$), *L. gasseri* ($p=0,383$), *L. fermentum* ($p=0,258$), *L. crispatus* ($p=0,102$), *L. rhamnosus* ($p=0,258$), *L. paracasei* ($p=0,20$), а также умеренная взаимосвязь *L. crispatus* ($p=0,022$) в сроке 30-34 недели беременности, что подчеркивает стабильность вагинальной микробиоты на фоне использования препарата ЛБ.

В 1 группе имелся обильный рост (10^8 КОЕ) *L. rhamnosus*, сочетающийся с обильным ростом (10^8 КОЕ) *L. crispatus*, причем штамм *L. crispatus* либо самостоятельно рос, либо в сочетании с *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus*. Известно, что *L. rhamnosus* обладают достаточными адгезивными свойствами по отношению к влагалищным клеткам эпителия, эти ЛБ продуцируют бактериоцины, при этом хорошо колонизируют урогенитальный тракт и способствуют вытеснению УПФ. *L. crispatus* выделяют у здоровых женщин репродуктивного возраста, высокие её титры в 1 группе обусловлены, в первую очередь, введением препарата *L. casei rhamnosus Doderleini*, LCR [40]. Обильный рост *L. jensenii* сочетался с обильным ростом *Candida albicans*. Обильный рост *L. gasseri* - с обильным ростом фекального энтерококка. При сравнении обеих групп оказалось, что рост *L. jensenii* в 1 группе составил 5,44%, что обусловлено действием вводимого препарата, *L. jensenii* в европейской популяции встречаются у 17%, коррелируя с уменьшением частоты бактериального вагиноза [124]. Согласно инструкции препарата, *L. casei rhamnosus Doderleini*, LCR способствует профилактике ВВК, включая обострения рецидивирующей его формы. Во 2 группе, наоборот, отмечено снижение частоты выделения *L. jensenii* на 11,4% в эти же сроки, что негативно влияет на влагалищную микробиоту так как *L. jensenii* характерна для нормоценоза [75]. Аналогично изменялась доля беременных с *L. gasseri*: в 1 группе увеличилась на 3,4%, при снижении её во 2 группе на 7,89%, что негативно отражается на микробиоте влагалища, так как штаммы *L. gasseri* обладают антимикробными свойствами и могут бороться с патогенами [75]. При этом *L. rhamnosus* и *L. fermentum* во 2 группе вообще в течение беременности отсутствовали. Оказалось, что без использования препарата ЛБ, в отделяемом цервикального канала отсутствуют *L. rhamnosus* и *L. fermentum*, которым принадлежит антагонистическая активность к УПФ [40].

Таким образом, вагинальная микробиота меняется в течение беременности, женские родовые пути функционируют как активные экологические пространства с низкой биомассой, содержащей

соответствующую флору. Изучение микробиоты влагалища у беременных, происходящие в ней изменения, необходимы для диагностики и оценки риска развития моделей неблагоприятных экосистем, их динамики, видовой структуры и функции бактериальных сообществ, совместно составляющих микробиом. Отсутствие осложнений во время беременности характеризуется присутствием большого количества видов ЛБ. Важным во время беременности является поддержание pH ВЖ. Факторы, рассматриваемые как влияющие на микробиоту влагалища и контролирующие её, пока недостаточно изучены.

У беременных с присутствием УПФ даже скудный её рост имеет значение: небольшая колония микроорганизмов может прогрессировать в своём росте при определенных условиях. В 1 группе сочетание УПФ и ЛБ встречалось в 2,5 раза чаще, чем во 2-ой, и число таких пациенток в 1 группе повышалось по мере прогрессирования беременности и использования препарата ЛБ. В 1 группе, по мере прогрессирования беременности, уменьшилось число пациенток с ростом УПФ на 19,04%, как и во 2 группе (уменьшилось на 19,24%). Однако, локальное введение ЛБ улучшает видовой состав микрофлоры влагалища: в 1 группе имеется снижение УПФ в сочетании с ростом ЛБ, чаще с *L. jensenii* и *L. gasseri*, реже с *L. crispatus*, *L. fermentum*, *L. paracasei*. Во 2 группе наоборот, снижение доли беременных с ростом УПФ не сопровождалось ростом ЛБ.

В 1 группе изначально микробная нагрузка была выше, так *Candida (albicans+glabrata)* определялась у 26,53% беременных, лучше поддавалась лечению ЛБ, и к родам её количество уменьшилось в 2,8 раза. Таким образом, показана роль *L. casei rhamnosus Doderleini*, LCR, как препарата выбора для лечения ВВК у беременных.

Несмотря на многообразие ЛБ, не удастся определить ни одного вида, который присутствовал бы у всех женщин [25]. По мере прогрессирования беременности количество ЛБ увеличивается [47], но почему не у всех беременных это происходит, еще предстоит разобраться. Важным показателем роста ЛБ является колонизационная резистентность: свойство микробиоты и

имеющихся микроорганизмов совместно противостоять патогенам [41]. Мы изучили влияние ЛБ на иммунную систему, как и когда провоспалительные цитокины реализуют воспалительную реакцию и как им противоборствуют противовоспалительные цитокины.

Инфекция, в том числе и УПФ, проявляется различной по силе выраженности воспалительной реакцией. Провоспалительные цитокины могут активировать протромбиназы, что ведет к инфарктам трофобласта, выкидышам и др. [81]. В связи с чем нами был изучен уровень концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8) и противовоспалительного ИЛ-1RA, как рецепторного антагониста ИЛ-1 в течение беременности. Результаты проведенного исследования представлены как в виде показателей локальной концентрации исследуемых цитокинов (пкг\мл), так и в виде данных оптической плотности (OD) ВЖ, выраженной в условных единицах экстинции при фотометрии (у.е.), что обусловлено большим разбросом средних значений концентрации, не позволяющим проводить сравнительную оценку изменений.

Анализ изменений определяемого профиля цитокинов в динамике развития беременности при исходно отмечаемых лабораторных признаках дисбиоза (1 группа) позволил обнаружить ряд характерных особенностей. В частности, средние значения локальной концентрации провоспалительного ИЛ-1 β на протяжении беременности прогрессивно снижаются от исходного уровня (11-14 недели гестации), однако более резкое снижение ко второму сроку мониторинга (18-21 неделя) выявлено при сравнении медиан оптической плотности (OD, у.е.) при определении ИЛ-1 β . При этом наблюдаемые изменения показателей при общей тенденции к снижению локального содержания ИЛ-8 не имеют межгрупповых статистически значимых отличий, что связано с достаточно большим диапазоном между их минимальными и максимальными значениями.

Сходная динамика при отсутствии статистически значимых различий показателей обнаружена при мониторинге противовоспалительного ИЛ-1 RA с разницей в том, что анализ средних значений продемонстрировал более

выраженную тенденцию к его повышению на 18-21 неделе беременности относительно 11-14 недели с последующим более плавным снижением до окончания наблюдения. Характер изменений всех цитокинов, определяемых по оптической плотности (OD, у.е.) в 1 группе беременных с лабораторными признаками дисбиоза вагины, свидетельствует лишь о недостоверных тенденциях к их изменению с некоторыми особенностями.

Математический анализ полученных данных у беременных 2 группы с использованием критерия Вилкоксона, позволил обнаружить статистически достоверное ($p=0,022$) снижение только локального содержания ИЛ-1 β во второй половине беременности (30-34 и 36-41 неделя) относительно исходного уровня, тогда как анализ содержания ИЛ-1 RA и ИЛ-8 продемонстрировал отсутствие достоверных отличий вне зависимости от методов математической обработки данных и сроков исследования.

Так как ИЛ-8, вместе с другими провоспалительными цитокинами, играет важную роль в привлечении и активации функций нейтрофильных лейкоцитов в очаге локального воспаления, в том числе, вызванного УПФ, [57], можно предположить, что наблюдаемые высокие показатели концентрации провоспалительного ИЛ-8 по мере прогрессирования беременности в 1 группе, показывают, что на фоне использования препарата ЛБ микробиота вагины способна профилактировать возможные осложнения беременности, родов и послеродового периода. В то же время у беременных 2 группы, которым препараты ЛБ не назначали, несмотря на исходное снижение ИЛ-1 β , уровень локального содержания ИЛ-8 не меняется в динамике гестационного процесса, что свидетельствует о дисбалансе в провоспалительном ответе.

В связи с этим актуально рассчитать ЦИ: соотношение локального уровня содержания провоспалительного ИЛ-1 β к содержанию в ВЖ его противовоспалительного рецепторного антагониста (ИЛ 1RA). Цитокиновый индекс в 1 группе до 34 недель беременности были ниже, чем во 2 группе, но в виду большого разброса его значений, критерий значимости «р» был выше

0,05. После 36 недель беременности, на фоне активного процесса подготовки женского организма к родовой деятельности, ЦИ в 1 группе резко возрастает, а во 2-ой, наоборот, снижается. Этот «перекрест» происходит практически сразу после исследования в 30-34 недели. По-видимому, увеличение показателя ЦИ в 1 группе обусловлено большим разбросом показателей уровня ИЛ-1 β , что при стабильном уровне показателя ИЛ 1RA, также вызывает большой разброс в показателях ЦИ в 1 группе. Повышение ЦИ, вероятно, обусловлено родовым стрессом, что способствует срыву компенсаторных механизмов [172], и сопровождается повышением локального уровня концентрации ИЛ-1 β . На 36-41 неделе определено статистическое отличие уровня концентрации ИЛ-1 β ($p=0,016$) между группами, с более высоким значением показателя в 1 группе, тогда как, концентрации уровня ИЛ-1 RA в течении всей беременности в обеих группах были сходными. По всей видимости, использование препарата ЛБ в 1 группе вызывает активацию воспалительного процесса за счет стимуляции роста ИЛ-1 β к родам, который выше аналогичного показателя во 2 группе, необходимого для последующей нормализации воспалительного процесса, что особенно актуально в случае хронического воспаления [56].

Анализ течения беременности в группах показал, что у беременных 1 группы, получавших препарат ЛБ, угрожающий выкидыш был реже в 6,6 раза, а угроза ПР в 3 раза реже, чем у беременных 2 группы. Несмотря на более высокий инфекционный фон изначально в 1 группе (24,5% в 1 группе и 14,0% во 2-ой), оценка внутриутробного состояния плода на 30-34 неделе не отличалась между группами. В 1 группе также статистически реже были осложнения беременности и родов: АРД ($p=0,000$) и ПРПО ($p=0,000$). В 1 группе чаще среди АРД была слабость родовой деятельности, сочетающаяся у 18,4% с ПРПО. Во 2 группе таких родильниц было в 2 раза больше - 36,0%. Защита от инфекций, как причины ПРПО, представлена как анатомическими образованиями, так и нормальной микрофлорой влагалища [233; 241; 278] и состоит из подавляющего доминирования *L. crispatus* и *L. jensenii*, которые

чаще были выделены в 1 группе и *L. iners*, которая чаще встречается во 2 группе. Отличия между группами в частоте осложнений обусловлены видом ЛБ и связаны с низким уровнем *L. crispatus* и *L. jensenii* и высоким *L. iners*, что характерно для 2 группы.

ПРПО характеризует расплавление оболочек под воздействием инфекционного агента [59], что влияет и на неврологическое здоровье новорожденного, и на инфекционный статус его и матери. Сравнение частоты послеродовых инфекций у матерей показал, что в 1 группе она была в 15 раз ниже, чем во 2-ой, что является статистически значимым ($p=0,000$). В 1 группе это были только инфекция нижних мочевыводящих путей у 0,7%. Во 2 группе - у 75,0% был хориоамнионит (от числа родильниц с инфекциями), у 8,3% послеродовый эндометрит, у 16,7% инфекции нижних мочевыводящих путей.

Показателем благополучия плода является его постнатальное неврологическое здоровье. В 1 группе по данным УЗИ это были: перивентрикулярная ишемия в области боковых желудочков, повышение индекса резистентности интракраниальных артерий. Во 2 группе выявлена транзиторная дилатация боковых желудочков: или обоих боковых желудочков, или только левого бокового, или затылочного рога бокового желудочка, а также кисты сосудистых сплетений боковых желудочков и субэпидемальные кисты, а также признаки структурной минерализующей васкулопатии. Неврологическая патология у новорожденных 2 группы была в 1,3 раза выше, чем у новорожденных 1 группы: 1 группа - 23,81%, 2 группа - 31,57%.

В обеих группах оценки по шкале АПГАР были удовлетворительные, но во 2 группе состояние оценено как более критическое, так как отклонения в проведенной нейросонографии были в 1,5 раза чаще, чем в 1 группе, как и патология нервной системы: которая в 1,3 раза чаще была во 2 группе. Инфицирование новорожденных в 5 раз чаще было во 2 группе. В 1 группе на фоне препарата ЛБ отсутствовали инфекции матки и влагалища, в отличие от родильниц 2 группы. Использование препарата ЛБ не только снижает частоту

послеродового инфицирования у родильниц и новорожденных, но и способствует стабильному неврологическому статусу детей.

Проведенная оценка анамнеза у беременных I группы с диагностируемым отсутствием роста ЛБ периодически, показала наличие у них в 100% в анамнезе искусственные аборты, у 80% острые бактериальные и вирусные инфекции, у 100% повышенный инфекционный индекс в пре- и пубертате, кесарево сечение в анамнезе (у 93,3%), у 100% перенесенные острые инфекции во время предыдущих беременностей, при первом скрининге ЦМ менее 35 мм, рН ВЖ - 4,6 и выше, ЦИ от 1,9 и выше. Нами были выявлены соответствующие этим критериям беременные, составившие I группу (n=29). Беременные без аналогичного анамнеза, с ЦМ от 35 мм и более, рН ВЖ 4,5 и ниже и ЦИ 1,8 и менее, составили II группу (n=29). Исходные отличия между группами в показателях ЦМ, уровне рН ВЖ, ЦИ сопровождались отсутствием в I группе ЛБ и их наличием в II-ой группе в удовлетворительном количестве. В I группе назначен препарат *L. casei rhamnosus Doderleini*, LCR сразу после получения результата об отсутствии ЛБ, курс повторен в 18-21, 30-34 недели и перед родами в 36-41 неделю по схеме. Во II группе введение препарата не проводилось. В 30-34 недели беременности проведено сравнение исходных и текущих показателей между группами, которое показало статистические отличия в уровне рН ВЖ (p=0,000), ЦМ (p=0,06), ЦИ (p=0,008) между I и II группами.

На фоне введения препарата в I группе ЛБ выделены у всех пациенток (100%); во II-ой группе - у 68,97%. При этом необходимо отметить, что во II группе в течение беременности доли всех ЛБ уменьшились за исключением штамма *L. iners*, что способствует распространению УПФ [12; 26; 200; 285; 287]. Для штамма *L. iners* характерна низкая концентрация молочной кислоты, что увеличивает рН ВЖ и способствует размножению анаэробов, ассоциированных с дисбиозом.

Затрудняет рост патогенов штаммы *L. crispatus* [165], способствуя поддержанию устойчивости влагалищного биотопа. В I группе перед родами

имеется достаточное количество *L. crispatus*, а также *L. jensenii* и *L. vaginalis*, преобладающих в вагинальной микрофлоре. Именно в I группе отмечен рост *L. jensenii*, доминирующий среди американских женщин [123; 149; 198; 289; 293]. Статистический анализ показал, что имеется разница между I и II группами в уровне *L. crispatus*, *L. rhamnosus*, *L. yensenii*, *L. vaginalis* (чаще выделяли в I группе) и *L. iners* (чаще во II группе), при этом между *L. gasseri* и *L. fermentum* существенных различий не выявлено. Таким образом, между I и II группами выявлена однородность по содержанию ЛБ только двух видов: *L. gasseri* и *L. fermentum*. В I группе имелась умеренная корреляция между ЦМ при 1 явке и рН ВЖ перед родами, $R = -0,490$. Выявлена корреляция между искусственными абортами и инфекционным анамнезом, $R = 0,468$; ЦМ в I триместре и инфекционным анамнезом, $R = 0,372$; перед родами, выделенными *L. rhamnosus* и ЦИ, $R = 0,371$; *L. gasseri* и ЦИ, $R = 0,424$; *L. iners* и рН ВЖ, $R = -0,420$.

Во II группе имелась корреляция между ЦИ в начале и конце беременности, $R = -0,498$; перенесенными инфекционными заболеваниями и инфекционным индексом, $R = 0,386$. Полученные в I триместре данные о росте ЛБ коррелировали с выделением *L. crispatus*, $R = 0,496$ и *L. iners*, $R = -0,517$, выявлена взаимосвязь *L. crispatus* и *L. gasseri*, $R = -0,369$; уровень *L. rhamnosus* в I триместре коррелировал с уровнем *L. jensenii* в конце беременности, $R = -0,487$, как и *L. vaginalis* и *L. crispatus*, $R = -0,545$; *L. crispatus* и *L. rhamnosus*, $R = 0,422$. Имелась корреляция между искусственными абортами и выделенными перед родами *L. crispatus*, $R = -0,383$ и *L. vaginalis*, $R = -0,383$. А также между *L. vaginalis*, выделенными перед родами, и инфекционным анамнезом, $R = 0,442$; кесаревым сечением и *L. gasseri*, $R = 0,442$. Перед родами имеются корреляции между *L. crispatus* и *L. iners*, $R = -0,586$; *L. jensenii* и *L. rhamnosus*, $R = 0,374$; *L. rhamnosus* и *L. iners*, $R = 0,411$; *L. jensenii* и *L. iners*, $R = 0,461$; *L. jensenii* и *L. gasseri*, $R = 0,411$; *L. fermentum* и *L. gasseri*, $R = 0,517$; *L. fermentum* и *L. vaginalis*, $R = 0,378$. Имелась корреляция между ЦИ и инфекционным анамнезом, $R = -0,382$, инфекционным индексом и ЦМ, $R = -$

0,380; кесаревым сечением и ЦМ, $R = -0,401$, выделенными в I триместре *L. jensenii* и ЦМ, $R = -0,617$. Показатели pH ВЖ в I триместре коррелировали с инфекционным анамнезом, $R = -0,450$, а инфекционный индекс с ЦИ, $R = -0,485$; ЦИ с искусственными абортами, $R = -0,371$.

Разнообразие ЛБ во II группе определяется их корреляцией с инфекционными заболеваниями, инфекционным индексом, ЦИ, что подчеркивает нестабильность влагалищного биотопа при отсутствии использования на фоне беременности препарата ЛБ, что не характерно для беременных I группы. Таким образом, выявленные корреляционные связи указывают на влияние вводимого интравагинально препарата ЛБ на влагалищный биотоп, что позволяет нам рекомендовать использование *L. casei rhamnosus Doderleini* LCR с первого триместра беременности при исходном дисбиозе влагалища или умеренном анаэробном дисбиозе [96]. Выявленная нами разница в изменении ЦИ, а также ЦМ и pH ВЖ в группах с исходным отличием по содержанию ЛБ (отсутствие роста ЛБ в 1 группе и присутствие во 2 группе), подтверждает теорию нормализации состояния влагалищного биотопа на фоне использования препарата ЛБ. В ряде работ имеется описание антимикробных свойств *L. casei rhamnosus Doderleini* LCR [96; 236], что подтверждает возможность их использования для коррекции нарушений дисбиоза влагалища.

Таким образом, использование данных анамнеза при постановке на учет, проведение исследований, основанных на выявленных в I группе корреляционных связях между ЦМ и pH ВЖ; наличием инфекционного анамнеза и ЦМ, без проведения дополнительных исследований, позволит выделить группу беременных, которым назначение ЛБ будет показано с целью снижения числа не только осложнений беременности и родов, но и нормализации состояния новорожденного.

ВЫВОДЫ

1. При нормоценозе общий уровень ЛБ снижается к родам в 1,2 раза за счет снижения обильного роста (30,7%→16,67%), при неизменном умеренном (7,88%) и увеличении обильного роста УПФ (7,89%→12,28%). При дисбиозе препарат ЛБ повышает их общий уровень к родам в 4,2 раза (11,56%→48,3%), обильный рост в 3,7 (6,8%→25,17%), умеренный в 4,3 (4,76%→20,41%), снижая обильный рост УПФ (34,02%→10,2%).
2. ЛБ снижают рН ВЖ в 1 группе ($p=0,000$) с $4,92\pm 0,25$ до $4,55\pm 0,30$; при повышении рН ВЖ без ЛБ во 2 группе ($p=0,000$) с $4,28\pm 0,19$ до $4,64\pm 0,17$; рН ВЖ коррелирует с числом беременных со штаммом *L. iners* ($R= -0,420$), который способствует дисбиозу.
3. Низкий ЦИ в 1 группе в 14 нед ($1,58\pm 5,16$), на фоне ЛБ повышается к родам ($5,18\pm 24,43$), снижая частоту воспаления, во 2 группе ЦИ снижается с $6,29\pm 0,21$ до $0,15\pm 0,19$ соответственно, поддерживая высокий уровень воспаления. ЛБ стимулируют рост ИЛ-1 β ($157,2\pm 142,1$ пкг/мл), отличный от 2 группы ($71,4\pm 102,6$ пкг/мл), $p=0,016$, нормализуя иммунный ответ снижают рН ВЖ в 1 группе до нормы и поддерживают уровень ЦМ выше 25 мм.
4. Доля беременных в 1 группе со штаммом *L. crispatus* выше, чем во 2-ой ($p=0,00$), что объясняет снижение в 1 группе относительно 2-ой угрозы выкидыша в 6,6 раза (с 13,2% до 2,0%), угрозы ПР в 3 раза (с 6,1% до 2,0%); реже в 1 группе были АРД (57,9% и 33,3%, $p=0,0001$), ПРПО (54,4% и 30,6%, $p=0,0001$), патология нервной системы новорожденных в 1,3 раза ниже в 1 группе (23,81%) по сравнению со 2-ой (31,57%).
5. Разработанная программа основана на сборе анамнеза, определении рН и ЦМ, использовании ЛБ, что увеличивает число беременных с ростом штаммов *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus* к родам, способствующих устойчивости микробиоты влагалища, снижению числа инфекционных осложнений у мам в 1 группе (0,7%) в 15 раз по сравнению со 2-ой (10,5%), $p=0,000$; в 4,9 раз у новорожденных (3,4% и 16,7%, $p=0,000$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При постановке на учет необходимо использовать «опросник», в котором необходимо отметить наличие или отсутствие: искусственных абортов, острых бактериальных и/или вирусных инфекций, повышенного инфекционного индекса в пре- и пубертате, кесарево сечение в анамнезе. При положительном ответе необходимо определять pH влагалищного содержимого и проводить цервикометрию.
2. При определении во время постановки на учет по беременности уровня pH ВЖ выше 4,5 и длине шейки матки менее 35 мм, необходимо назначать интравагинально лактобактерии (*L. casei rhamnosus Doderleini*) курсами в течение беременности под контролем цервикометрии и pH влагалищного отделяемого.
3. Использование препаратов ЛБ во время беременности способствует защите от инфекций и поддержанию нормальной микрофлоры влагалища.
4. Метод pH-метрии может быть использован для тестирования нарушений микробиоты влагалища в любом сроке беременности, как контроль при ее восстановлении в условиях амбулаторного приёма акушера-гинеколога.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АП – артерия пуповины

БВ – бактериальный вагиноз

ВЖ – вагинальная жидкость

ВЗОМТ – воспалительные заболевания малого таза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВПГ – вирус простого герпеса

ВПЧ – вирус папилломы человека

ГСД – гестационный сахарный диабет

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕК (NK) - естественные (натуральные) лимфоциты киллеры (natural killer)

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗВУР – задержка внутриутробного развития плода

ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β

ИЛ-1 RA - рецепторный антагонист интерлейкина-1(ИЛ-1)

ИЛ-8 – интерлейкин-8

ИМТ – индекс массы тела

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ИР – индекс резистентности

ИФА – иммуноферментный анализ

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

КОЕ - колониеобразующая единица

КР – колонизационная резистентность

КТГ – кардиотокография

ЛБ (Lb., L.) - лактобактерии (Lactobacillus)

ЛПС - липополисахариды

МА – маточная артерия

МЦ – менструальный цикл

НБ – невынашивание беременности

ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПР – преждевременные роды

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

ССС – сердечно-сосудистая система

СМАП – средняя мозговая артерия плода

ЦИ – цитокиновый индекс

ЦМВ (CMV)- цитомегаловирус

УПФ – условно-патогенная флора

ЦМ – цервикометрия

OD - оптическая плотность (optical density)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Микронизированный прогестерон в терапии невынашивания беременности. Заключение Рабочего совещания группы экспертов в рамках регионального форума «Мать и Дитя» 28 июня 2017г. / Л.В. Адамян, И.И. Баранов, А.Д. Макацария и др. // Проблемы репродукции. – 2017. – №23(3). – С.32-34. Doi: 10.17116/репро201723319-31;
2. Айламазян, Э.К. Микробиота женщины и исходы беременности / Э.К. Айламазян, Е. В. Шипицына, А. М. Савичева // Журнал Акушерство и женское здоровье. – 2016. – №65(4). – С.6-14;
3. Бактериально вирусные ассоциации полости рта у здоровых людей и при ново образованиях челюстно-лицевой области / А.М. Самоукина, М.В. Насонова, Е.С. Михайлова, Ю.А. Алексеева, Н.А. Веселова // Лечение и профилактика. – 2016. – №4(20). – С.29-34. (Вып. «Инфекционные болезни»);
4. Бактериальный вагиноз как фактор риска. Результаты эрфуртской программы по предотвращению преждевременных родов / У.Б. Хойме, А. Грош, Ф.М. Румер, Э. Залинг // Гинекология. – 2000. – №33. – С.331-5;
5. Балмасова, И.П. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины / И.П. Балмасова, Е.С. Малова, Р.И. Сепиашвили // Вестник РУДН. Серия: МЕДИЦИНА. – 2018. – Т.22(1) – С.29-42. doi: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-29-42;
6. Безменко, А.А. Дисбактериоз кишечника – фактор риска или непосредственная причина невынашивания беременности? / А.А. Безменко, Н.Д. Кислицына // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т.67(2). – С.70-78. doi: 10.17816/JOWD67270-78;
7. Белоцерковцева, Л.Д. Пост-релиз окружной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» / Л.Д.

- Белоцерковцева, Ю.И. Майер, С.Е. Иванников // Вестник СурГУ. – Медицина – 2016. – №1(27). – С 59-65;
8. Бенца, Т.М. Нарушения микробиоты кишечника и их коррекция / Т.М. Бенца // Лікарю-практику. – 2018 Т.4(1) (126) – VII/VIII: doi: 10.32471/umj.1680-3051.126.129537;
 9. Биопленкообразование у лактобактерий, выделенных из репродуктивного тракта женщин в I триместре / Ю.С. Шишкова, В.Ф. Долгушина, Е.Д. Графова, О.Л. Колесников, А.Д. Липская, С.А. Завьялова, Н.П. Евстигнеева, П.Г. Аминова // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т.9(5). – С. 53-56;
 10. Биорегуляция амплитудно-фазовой стабильности биологической активности *Candida albicans* микросимбионтами женского репродуктивного тракта / М.В. Николенко, Н.В. Барышникова, Е.А. Бахлыкова, А.В. Зыкова, К.В. Романченко // Инфекция и иммунитет. – 2019. – №9(2). – С.363-368;
 11. Биотоп цервикального канала и экспрессия сигнальных рецепторов врожденного иммунитета у беременных / О.П. Лебедева, С.П. Пахомов, О.Н. Ивашова, М.И. Чурносков // Гинекология Эндокринология. – Доктор.Ру. – 2015. – Том.115(14). – С.42-48;
 12. Будиловская, О.В. Современные представления о лактобациллах влагалища женщин репродуктивного возраста / О.В. Будиловская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Том.LXV (выпуск 4). – С.34-43. doi: 10.17816/JOWD65434-43;
 13. Буланов, М.Н. Ультразвуковая гинекология. Курс лекций: в двух частях / М.Н. Буланов. – 4-е изд. – М.: Видар-М, Ч.2 – 2017. – 509 с.;
 14. Варианты микрофлоры ротовой жидкости у практически здоровых детей и подростков / Б.Н. Давыдов, А.М. Самоукина, Е.С. Михайлова, О.А. Гаврилова, Ю.А. Алексеева // Стоматология. – 2017. – Т. 96, № 1. – С.56-59;

15. Веселов, В.А. Обзор рекомендаций по терапии и профилактике инвазивного кандидоза у детей и новорожденных / В.А. Веселов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т.19(2). – С.92-100;
16. Видовой состав лактобактерий при различном состоянии микробиоты влагалища у беременных / А.Р. Мелкумян, Т.В. Припутневич, А.С. Анкирская и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Том.15(1). – С.72-79;
17. Видовой состав лактобактерий при неспецифических вагинитах и бактериальном вагинозе и его влияние на локальный иммунитет / О.В. Бурменская, Г.Р. Байрамова, О.С. Непша и др. // Акушерство и гинекология. – 2014. - №1. – С.41-45;
18. Влагалищный биоценоз при доношенной беременности и «незрелой» шейки матки / И.О. Боровиков, Эль Мусауи, Е.И. Назаренко, Н.Р. Данилова // Современные проблемы науки и образования. – 2015 – №2. – С.23;
19. Возможности ранней диагностики цервикальной недостаточности для профилактики сверхранных преждевременных родов / Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, С.Е. Иванников, Г.Т. Мирзоева // Вестник Новгородского Государственного Университета. – 2015. – Т.2(85). – С.117-123. УДК.618.396.146-008.64;
20. Возобновление равновесия влагалищного и кишечного биотопа в преконцепционный период после антибиотикотерапии / А.Ю. Лиманска, Т.В. Волошина, А.К. Байдер, Ю.В. Давидова // Перинатология и Педиатрия. – 2017. – №1(69). – С.33-38. doi: 10.15574/PP.2017.69.33;
21. Волков, В.Г. Новый ультразвуковой маркер для оценки шейки матки при прогнозировании преждевременных родов в I триместре / В.Г. Волков, О.В. Чурсина // Пренатальная диагностика. – 2019. – том 18. – №1. – С.48-53;

22. Волоха, А.П. Физиологические и терапевтические свойства лактобактерий / А.П. Волоха, О.П. Костюк, Л.И. Чернышова // Педиатрия. – 1998. – №1. – С.71-76;
23. Воронцова, М.С. Значение бактериального вагиноза в формировании короткой шейки матки у беременных / М.С. Воронцова, Е.Н. Кравченко // Врач-аспирант. – 2016. – Т.4. – С.43-49;
24. Гинекология: Национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского, И.Б. Манухина. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1008 с.;
25. Глушанова, Н.А. Биологические свойства лактобацилл / Н.А. Глушанова // Бюллетень Сибирской Медицины. – 2003. – №4. – С.50-58;
26. Глушанова, Н.А. Масс-спектрометрическая идентификация микроорганизмов / Н.А. Глушанова, А.И. Блинов, Н.Б. Алексеева // Медицина в Кузбассе. – 2015. – № 2. – С.36-41;
27. Годовалов, А.П. Особенности межмикробных отношений в микробиоте влагалища инфертильных женщин / А.П. Годовалов, М.О. Гущин, Т.И. Карпунина // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т.14, №1. – С.40-44;
28. Государственный реестр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента [Электронный ресурс] / Москва, 2020 г – Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/>. – Дата обращения: 28 02 2020 г
29. Дадаева, Д.Г. Особенности микробиоценоза влагалища перед родами и в послеродовом периоде / Д.Г. Дадаева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т.68(4). – С. 35-45. doi: 10. 17816/JOWD68435-45;
30. Демкин, В.В. Видовое разнообразие лактобактерий вагинального микробиома: как посмотреть / Демкин В.В. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2018. – Том36(3). – С.3-12;
31. Денисова, Н. Г. Применение штаммов собственных лактобактерий для восстановления нарушенного биоценоза влагалища: автореф. дис. канд.

- мед. наук: 14.01.01 / Наталья Георгиевна Денисова; науч. руководитель В.А. Мельников. – Самара, 2009. – 19 с.;
32. Диагностика нарушений биоценоза влагалища женщин с невынашиванием беременности / Г.Ф. Тотчиев, А.Э. Ахмедова, С.Р. Д.Коннон, С.М. Семятов, З.М. Сохова // Вестник РУДН. – 2016. – №2. – С.54-62;
33. Ермоленко, Е.И. Иммуномодулирующее действие пробиотических бактерий при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / Е.И. Ермоленко // Вестник Санкт-Петербургского Университета. – 2014. – Вып.4, сер.11. – С.5-18;
34. Захарова, Т.В. Опыт лечения бактериального вагиноза, ассоциированного с кандидозным вульвовагинитом / Т.В. Захарова, В.Г. Волков // Акушерство и гинекология. – 2016. – №11. – С.73-78;
35. Зверев, В.В., Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2 т. Том 2. [Электронный ресурс] учебник / Под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко – Москва, 2016. – 480 с. – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970436424.html>, Дата обращения 01 03 2020 г.
36. Значение рН-метрии отделяемого влагалища при угрозе прерывания беременности: Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции: Актуальные проблемы и достижения в медицине (Самара, 11 апреля 2016 г.) / ред. профессор, академик РАЕН, академик МАНЭБ В.И. Долгинцев. – Самара: [б. и.], 2016. – 218 с.;
37. Иванов, С.В. Хронобиология цервикальной микробиоты в период гестации / С.В. Иванов // Современные вопросы биомедицины. – 2018. – Том 2, № 3(4), – С.124-132;
38. Иванова, В.Д. Роль микробиома в поддержании здоровья человека / В.Д. Иванова // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2019. – №1(42), – С.268-270;

39. Изучение активности молочной кислоты *in vitro* и ее значение для клинической практики в лечении инфекций влагалища / Е. Ф. Кира, О.В. Рыбальченко, О.Г. Орлова, Н.Ю. Коршакова // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – №11. – С 84-90;
40. Изучение пробиотических свойств новых штаммов лактобактерий / А.К. Туякова, Э. Нагызбеккызы, Г.К. Абитаева, С.С. Даулбай, Г.Н. Ахметова, С.С. Ануарбекова, К.Х. Алмагамбетов // *Eurasian Journal of Applied Biotechnology*. – 2017. – Vol. №2;
41. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / под ред. Г.Г. Онищенко, В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева, В.В. Поспеловой. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.;
42. Инструкция по применению полосок индикаторных для определения pH влагалищной жидкости, [электронный ресурс] режим доступа: http://www.biosensoran.ru/Bios_an/kolpo_instr.htm.- дата обращения: 15.02.2020 г.;
43. Информационное письмо МАРС по клиническим рекомендациям «Истмико-цервикальная недостаточность» [Текст]: направлены письмом Минздрава России от 28.12.2018 г. №15-4/10/2– 7991. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019. – 52с. ISBN 978-5-6042694-2-8;
44. Использование методов MALDI-TOF масспектрометрии и количественной ПЦР для быстрой диагностики септических состояний / Т.В. Припутневич, А.Р. Мелкумян, О. В. Бурменская и др. // *Клин. микробиол. и антимикр. химиотерапия*. – 2014. – № 1. – С.4-9;
45. Использование современных лабораторных технологий в видовой идентификации лактобактерий при оценке состояния микробиоты влагалища у женщин репродуктивного возраста / Т.В. Припутневич, А.Р. Мелкумян, А.С. Анкирская и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – Том.1. – С.76-80;
46. Каплан, Д.Ю. Сравнительный анализ методов диагностики состояния шейки матки / Ю.Д. Каплан, Т.Н. Захаренкова // *Проблемы здоровья и*

- экологии. Гомельский государственный медицинский университет. – 2017. – №1(51). – С.6-13;
- 47.Кафарская, Л.И. Современные подходы к профилактике и лечению гнойно-септических инфекций у плода и новорожденного: автореф. дис. ... доктора мед. наук / Л.И. Кафарская. – М., 2002. – 45 с.;
48. Кира, Е.Ф. Открытое рандомизированное плацебо-контролируемое изучение эффективности и безопасности монотерапии бактериального вагиноза вагинальным применением молочной кислоты / Е.Ф. Кира, Н.Ю. Коршакова // Акушерство и гинекология. – 2018. – №5. – С.96-101;
- 49.Кира, Е.Ф. Пробиотики в восстановлении микробиоценоза влагалища/ Е.Ф. Кира // Акушерство и гинекология. – 2017. – №5. – С.30-36;
- 50.Кира, Е.Ф. Роль рН-метрии в диагностике вагинальных инфекций / Кира Е.Ф., Семенова К.Е., Маркарян А.М. // Акушерство и Гинекология. – 2014. – №02. – С.9-13;
- 51.Клинические рекомендации (протокол лечения) «Преждевременные роды» / Письмо Минздрава России от 17.12.2013 г. №15-4\10\2-9480;
- 52.Клинические рекомендации (протокол лечения). Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика введения от 07 06 2016 г. № 15-4/10/2-3482, вступил в силу с 16.05.2016 г. С.28;
- 53.Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин, 2е издание, дополненное / под ред. В.Н. Прилепской, Е.Ф. Кира // 2019. – С.15-56;
- 54.Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – 4-е изд., перераб, и доп. / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1024 с;
- 55.Коган, Я.Э. Кольпоскопические изменения шейки матки при беременности / Я.Э. Коган, А.А. Гафарова // Практическая медицина. – 2017. – №7(108). – С.18-21;

56. Колесникова, Е.В. Профили функционирования врожденного иммунитета у беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью: автореф. канд. мед. наук / Е.В. Колесникова. – М., 2013. – 24 с.;
57. Кононова, И.Н. Интегральная оценка цервико-вагинального микробиома и мукозального иммунитета у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями / И.Н. Кононова // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. – 2015. – №4. – С.126-132;
58. Консервативные подходы к коррекции постменопаузальных урогенитальных расстройств / Е.Ю. Лебедеенко, А.Ф. Михельсон, А.А. Алексанян и др. // Акушерство и гинекология. – 2015. – №11. – С.81-88;
59. Коррекция биоценоза влагалища при цервиковагинальной инфекции во время беременности / В.Ф. Долгушина, Ю.С. Шишкова, Е.Д. Графова, С.А. Завьялова, И.В. Курносенко, С.А. Востренкова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Том 12(2). – С.33-36;
60. Лазарева, Г.А. Восходящее инфицирование как причина преждевременных родов / Г.А. Лазарева, Т.В. Ведощенко // Научные ведомости. Серия медицина. Фармация. – 2013. – №25 (168). Выпуск 24. – С.132-136;
61. Лактобактерии и микробиоценоз влагалища: материалы V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Иваново) / под ред. И.К. Томилова. – Иваново: [б. и.], 2019 г. – С.621-626;
62. Медикаментозная профилактика преждевременных родов (результаты международного многоцентрового открытого исследования МИСТЕРИ) / З.С. Ходжаева, С.В. Дембовская, Ю.Э. Доброхотова, и др. // Акушерство и гинекология. – 2016. – №8. – С.37-43. doi: 10.18565/aig.2016.8.37-43;

63. Метаболитные аутопробиотики / В.А. Несчисляев, М.Г. Столбова, Т.В. Федорова, Е.В. Орлова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – №5. – С.103;
64. Нарушения биоценоза влагалища при гестационном пиелонефрите и его восстановление с применением культуры аутолактобацилл / В.А. Мельников, Л.С. Целкович, Т.С. Высоцких, Р.Б. Балтер // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №2. – С.86. УДК: 618.215-008:616.61-002:637.146.34;
65. Насонов, Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека / Е.Л. Насонов, М.С. Елисеев // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Том.54(1). – С.60-70;
66. Невынашивание беременности: доказательная база дидрогестерона. Новости доказательной медицины дидрогестерона по профилактике и лечению невынашивания беременности. Информационное письмо / Х.Ю. Симоновская, И.А. Алеев; под ред. В.Е. Радзинского. – М: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.;
67. Новые возможности терапии бактериального вагиноза: опыт одновременного применения антибиотика и пробиотика / И.Б. Манухин, В.Е. Балан, Ю.Э. Доброхотова и др. // Акушерство и гинекология. – 2020. - №6. – С.105-114;
68. Озерская, И.А. Эхография в гинекологии / И. А. Озерская – 3-е издание, переработанное и дополненное. – М.: Видар-М, 2013 – 704 с.;
69. Опимах, И.В. Вечные клетки Генриетты Лакс / И.В. Опимах // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2017. – Том 2(28). – С.67-70.;
70. Определение цитокинового баланса при оценке состояния здоровья у работников промышленных предприятий: Методические рекомендации. – М: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. – 15 с.;

- 71.Ордянец И.М. Красота простых решений. Оценка состояния вагинального микробиоценоза как инструмент практической гинекологии / И.М. Ордянец, В.Ф. Аракелян // Status Presents. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак. – Москва, – 2014. – С.91-97;
- 72.Пашкова, Г.С. Влияние микробиома полости рта на течение беременности. Возможности бережной коррекции дисбиозов / Г.С. Пашкова // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2018. – №1(44). – С.59-62;
- 73.Плужникова, Т.А. Определение рН, как метод предвидения преждевременных родов инфекционного генеза у женщин с невынашиванием беременности / Т.А. Плужникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т.64(1). – С.29-33. УДК: 618.396-07;
- 74.Порядок оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)", утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. №572н;
- 75.Преобладание *Lactobacillus iners* в микробиоценозе влагалища женщин с умеренным дисбиозом ассоциировано с наличием клинических признаков инфекционно-воспалительной патологии влагалища / Е.С. Ворошилина, Е.Э. Плотко, Л.В. Хаютин, Н.А. Тищенко, Д.Л. Зорников // Вестник РГМУ. – 2017. – Том 2. – С.47-51. doi: 10.24075/brsmu.2-17-02-07;
- 76.Припутневич, Т.В. Масс-спектрометрия – новое слово в клинической микробиологии / Т.В. Припутневич, А.Р. Мелкумян // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Том.61(12). – С.842-848;
- 77.Пробиотик для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза / Н.В. Башмакова, Н.Ю. Волкова, Е.П. Гнатко, И.В. Данькова, Ю.Э. Доброхотова, Л.Ю. Карахалис, Л.И. Мальцева, Я.Г. Надеяева, В.А.

- Потапов, О.Ф. Серова, Л.В. Сутурина, М.А. Тарасова, Т.Ф. Татарчук // *Акушерство и гинекология.* – 2017. – № 6. – С.136-142;
78. Пробиотики в коррекции нарушений микробиоценоза влагалища: материалы I Международной научно-практической конференции «Инновации в медицине» (Махачкала, 30 мая 2019 г.) / под ред. С.Н. Мамаев. -Махачкала: [б.и.], 2019 г. – С.3-7;
79. Проблемы организации предгравидарной подготовки и ведения беременности у женщин с привычным невынашиванием в структуре первичной медико-санитарной помощи / Э.А. Вартанян, О.В. Гриднев, А.В. Белостоцкий, Е.В. Песенникова // *Исследования и практика в медицине.* – 2016. – Т.3. – № 4. – С.27-32;
80. Пути решения проблемы бактериального вагиноза у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и акушерским разгружающим пессарием / Т.Ю. Бабич, Е.У. Садовая, Е.Ю. Юрченко, А.А. Трофимова // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2018. – № 2. – С. 99-103;
81. Радзинский, В.Е. Прогестеронобусловленные изменения провоспалительных цитокинов при привычном невынашивании беременности/ В.Е. Радзинский, Е.Ю. Запертова // *Журнал акушерства женских болезней.* – Т. LIII. Вып. 4. – 2004 г. – С.60-61;
82. Рахматуллаева, М.М. Лактофлора влагалища и ее значение / М.М. Рахматуллаева // *Вестник международного университета.* – 2018. – №3(36). – С.186-189;
83. Роль орально-кишечного микробиома в развитии акушерских осложнений / М.Е. Железова, Л.И. Мальцева, Т.П. Зефирова, Н.Ю. Чистякова // *Практическая медицина.* – 2018. – Том 16(6). – С.13-19;
84. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением / Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., Шевлюкова Т.П. // *Акушерство и Гинекология.* – 2017. – №10. – С.12-8. doi: 10.18565/aig.2017.10.12-18;

85. Роль цитокиновой продукции у женщин с физиологической и осложненной задержкой роста плода беременностью / В.В. Авруцкая, И.И. Крукиер, А.С. Дегтярева, Л.В. Кравченко, О.В. Авилова // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Том.9(1). – С 5-7;
86. Руководство по репродуктивной медицине / Б. Карр, Р. Блэкуэлл, Р. Азиз (ред.). Пер. с англ. Под общей редакцией д.м.н., проф. И.В. Кузнецовой. М.: Практика, 2015. – 832 с.;
87. Рымашевский, А.Н. Бактериальное приданное новорожденного / А.Н. Рымашевский, Ю.Л. Набока, Э.Г. Свирава // StatusPraesens: Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2015. – № 5. – С.146-150;
88. Савичева, А. М. Бактериальный вагиноз и смешанные бактериальные инфекции: возможно ли одно без другого? В «дружной» компании. / А. М. Савичева, Е. В. Рыбина, И. Д. Ипастова. // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2014. – № 6 (23). – С.39–46;
89. Садыкова, Г.К. Оценка эффективности цервикометрии в первом триместре беременности / Г.К. Садыкова // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Том 21. № 2-2, – С.126-130;
90. Самостоятельная рН-метрия влагалища как метод скрининга генитальной инфекции у подростков / Н.А. Кохреидзе, Т.В. Кондратьева, А.Н. Суворов, Г.Ф. Кутушева, М.Ю. Рубан // Вестник Санкт-Петербургского университет. – 2014. – № 4. – С.145-152;
91. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения), 2015. – 45 с.
92. Смирнова, Е.И. Угроза прерывания беременности и бактериальный вагиноз: есть ли связь? / Е.И. Смирнова // Вестник Новых Медицинских Технологий. – 2017. – №1. – С.118-123. doi: 10.12737/25076;
93. Способ селективного выделения аутоштаммов *Lactobacillus* spp. Из клинического материала: пат. 2675315 Рос. Федерация, МПК 61К35/747 / А.Р. Мавзютов, А.В. Цветкова, Т.В. Маркушева, Д.Е. Денисов, А.Х.

- Баймиев, К.В. Хлопова, Р.К. Динова; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью Торговый дом «ЭкоФарм сервис» – № 2018114180; заявл. 17.04.2018. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37364418> – Дата 09. 03. 2020 г.
94. Сравнение токолиза гексопреналином и атозибаном / О.Р. Баев, О.Н. Васильченко, А.О. Карапетян и др. // Медицинский Совет. – 2017. – Vol. (2) P.57-61;
95. Сравнительный анализ эффективности и безопасности параллельного или последовательного сочетания метронидазола с молочной кислотой и двухэтапного метода метронидазол плюс пробиотик. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование / Е.Ф. Кира, О.Г. Пекарев, О.Л. Молчанов и др. // Акушерство и гинекология. – 2016. – №9. – С. 87-93;
96. Тапильская, Н.И. Применение препарата Лактожиналь для коррекции нарушения микробиоценоза влагалища у беременной с наложенным швом на шейку матки: клинический случай и обзор литературы / Н.И. Тапильская, А.М. Савичева, Е.В. Шипицына // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т.LXV, выпуск 6. – С.89-95. doi: 10.17816/JOWD65689-95;
97. Тетруашвили, Н.К., Истмико-цервикальная недостаточность с пролабированием плодного пузыря: новые возможности терапии / Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова, А.К. Милушева // Акушерство и гинекология. – 2015. – Vol. (9). – P.106-9;
98. Транспортные среды и расходные материалы для микроэкологии [Электронный ресурс], режим доступа: http://danies.ru/uploads/files/COPAN_2019_low.pdf, дата обращения: 03 03 2020 г.
99. Туманова, У.Н. Преждевременный разрыв плодных оболочек и перинатальная смертность / У.Н. Туманова, М.П. Шувалова, А.И.

- Щеголев // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – №1. С.86-92;
100. Тухбатуллин, М.Г. Эластические характеристики шейки матки при беременности: современное состояние проблемы / М.Г. Тухбатуллин, К.В. Янакова // Казанский медицинский журнал. – 2018. – №99(6). – С.954-958;
101. Условно-патогенная микрофлора у больных с бактериальным вагинозом / С.В. Баринов, В.А. Охлопков, Т.Ш. Бабаева, Л.Б. Синельникова, Т.В. Терлецкая // Мать и дитя в Кузбассе. – 2019. – №1(76). – С.42-48;
102. Федеральные клинические рекомендации. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. / Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. – 768 с.;
103. Формирование ассоциаций облигатно-анаэробных бактерий толстого кишечника человека / А.В. Бекпергенова, Ю.А. Хлопко, Е.В. Иванова, Н.Б. Перунова // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2017. – №9(209). – С.51-56;
104. Халафян, А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей: Учебник / А.А. Халафян. – М.: БИНОМ, 2010. – 496 с.
105. Ходжаева, З.С. Преждевременные роды: актуальные вопросы акушерского менеджмента / З.С. Ходжаева, Г.Э. Гусейнова, К.А. Горина // Медицинский оппонент. – 2018. – №1(2). – С.70-76;
106. Хойме, У.Б. Результаты и возможные последствия Тюрингской программы по предотвращению преждевременных родов 2000 года / У.Б. Хойме, У. Мёллер, Э. Залинг // Родовспоможение и гинекология. – 2002. – №52. – С.257-63;

107. Цитокины сыворотки крови и околоплодных вод при некоторых осложнениях беременности / И.И. Круикер, В.В. Авруцкая, А.А. Григорьянц, М.А. Левкович, А.А. Никашина, Л.Л. Ерджян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – №14(2). – С.380-382;
108. Шендеров, Б.А. Роль питания и симбиотической микробиоты в эпигенетике хронических соматических заболеваний / Б.А. Шендеров // Вопросы диетологии. – 2015. – №5(1). – С.22-23;
109. Щурук, Н.В. Состояние микробиоты влагалища у женщин с отягощенным репродуктивным анамнезом / Н.В. Щурук // Здоровье женщины. – 2015. – №5(101). – С.134-136;
110. 2018 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge / J. Sherrard, J. Wilson, G. Donders, et al. // Int J STD AIDS. – 2018. – Vol.29(13). – P.1258-1272. doi: 10.1177/0956462418785451;
111. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti- cancer immunity / T. Tanoue, S. Morita, D.R. Plichta, A.N. Skelly, et al. // Nature. – 2019. – Vol.565. – P.600-605. doi: 10.1038/s41586-019-0878-z;
112. A new anti-microbial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm / J. Lee, R. Romero, S.M. Kim, et al. // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2016. – Vol.29(5). – P.707-20. doi: 10.3109/14767058.2015.1020293;
113. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm / J. Lee, R. Romero, S.M. Kim, P. Chaemsaitong, B.H. Yoon // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2016. – Vol.29(17). – P.2727-37. doi: 10.3109/14767058.2015.1103729;
114. A study of microbial translocation in an animal model of spondyloarthritis / M. Asquith, M. Schleisman, S. Davin, L. Karstens, et al. // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2018. – Vol.77(Suppl 2). – P 618. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7487;

115. Abrahamsson, T.R. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period / T.R. Abrahamsson, R.Y. Wu, M.C. Jenmalm // *Pediatr.* – 2015. – Vol.77(1-2). – P.214-219. doi: 10.1038/pr.2014.165;
116. Acute Chorioamnionitis: A Practical Guide / P. Cox, M. Cohen, I. Scheimberg // *Pathology of the Placenta.* – 2019. – P.103-107. DOI: 10.1007/978-3-319-97214-5_12;
117. Allred, H. Are uterine leiomyomas a risk factor for spontaneous abortion? / H. Allred, C. Pyrak // *Evidence-Based Practice.* – 2020; publish print ahead. doi: 10.1097/EBP.0000000000000738;
118. Ansu, V. Previous preterm birth and the risk of recurrent preterm birth / V. Ansu, K. He // *Am J Clin Nutr.* – 2017; 105(4):1010. doi: 10.3945/ajcn.116.149674;
119. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth / D. Roberts, J. Brown, N. Medley, S.R. Dalziel. // *Cochrane Database of Syst Rev.* – 2017; 3:CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub3;
120. Anti-HIV-1 Activity of Lactic Acid in Human Cervicovaginal Fluid / D. Tyssen, Y.Y. Wang, J.A. Hayward, et al. // *mSphere.* – 2018; 3(4):e00055-18. doi: 10.1128/mSphere.00055-18;
121. Antibiotic therapy increases the risk of preterm birth in preterm labor without intra-amniotic microbes, but may prolong the gestation period in preterm labor with microbes, evaluated by rapid and high-sensitive PCR system / S. Yoneda, A. Shiozaki, N. Yoneda, et al. // *Am J Reprod Immunol.* – 2016. – Vol.75(4). – P.440-50. doi: 10.1111/aji.12484;
122. Antibiotic- mediated gut microbiome perturbation accelerates development of type 1 diabetes in mice / A.E. Livanos, T.U. Greiner, P. Vangay, et al. // *Nat Microbiol.* – 2016; 1(11):16140. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.140;
123. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and

- bacterial vaginosis / M. Aldunate, D. Srbinovski, A.C. Hearps, et al. // *Front Physiol.* – 2015; 6:164. doi: 10.3389/fphys.2015.00164;
124. Antonio, M.A. The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species / M.A. Antonio, S.E. Hawes, S.L. Hillier // *J Infect Dis.* – 1999. – Vol.180(6). – P.1950-1956. doi: 10.1086/315109;
125. Assess of preterm birth risk factors relationship at various pregnancy stages / N.L. Aryaev, V.G. Marichereda, I.M. Shevchenko, T.Ya. Moskalenko, H.M. El Mezevgi // *J Edu Health Sport.* – 2016. – Vol.6(9). – P.422-432. doi: 10.5281/zenodo.153862;
126. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews / C. Farquhar, J.R. Rishworth, J. Brown, et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015; (7):CD010537. doi: 10.1002/14651858.CD010537.pub4;
127. Association between fetal chromosomal abnormalities and the frequency of spontaneous abortions / L. Yang, T. Tao, X. Zhao, et al. // *Exp Ther Med.* – 2020. – Vol.19(4). – P.2505-2510. doi: 10.3892/etm.2020.8524;
128. Association between genital mycoplasmas, acute chorioamnionitis and fetal pneumonia in spontaneous abortions / M.A. Latino, G. Botta, C. Badino, et al. // *J Perinat Med.* – 2018. – Vol.46(5). – P.503-8. doi: 10.1515/jpm-2016-0305;
129. Association between obesity and cervical microflora dominated by *Lactobacillus iners* in Korean women / H.Y. Oh, S-S. Seo, J-S. Kong, et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2015. – Vol.53(10). – P.3304-3309. doi: 10.1128/JCM.01387-15;
130. Bauer, E. From Network Analysis to Functional Metabolic Modeling of the Human Gut Microbiota / E. Bauer, Thiele I. // *mSystems.* – 2018; 3(3):e00209-17. doi: 10.1128/mSystem.00209-17;
131. Bernstein, D.B. Metabolic network percolation quantifies biosynthetic capabilities across the human oral microbiome / D.B. Bernstein, F.E. Dewhirst, D. Segre // *Elife.* – 2019; 8:e39733. doi: 10.7554/eLife.39733;

132. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale / J.L.M. Welch, B.J. Rossetti, C.W. Rieken, et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2016; 113(6):E791-800. doi: 10.1073/pnas.1522149113;
133. Biological properties and production of bacteriocins-like-inhibitory substances by *Lactobacillus* sp. strains from human vagina / V. Fuochi, V. Cardile, G. Petronio Petronio, P.M. Furneri // *Applied Microbiology*. – 2019. – Vol.126(5). – P.1541-1550. doi: 10.1111/jam.14164;
134. Birth mode-dependent association between pre-pregnancy maternal weight status and the neonatal intestinal microbiome / N.T. Mueller, H. Shin, A. Pizoni, et al. // *Sci. Rep.* – 2016; 6:23133. doi: 10.1038/srep23133;
135. Brady, P.C. Spontaneous Abortions / P.C. Brady, K.D. Pocius. In: *Handbook of Consult and Inpatient Gynecology*. Springer, – 2016. – pp.179-200. doi: 10.1007 / 978-3-319-27724-0_8;
136. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections, 2016. – Режим доступа: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/sexual-health-sexuallytransmitted-infections/canadian-guidelines/sexually-transmitted-infections.html>. – Дата обращения 26.02.2020 г;
137. *Candida* species bloodstream infections in hospitalized children: A 10-years experience / Chan S., Baley E., Hossain J., Di Pentima M. // *J Paediatr Child Health*. – 2015. Vol.51(9). – P.857-860. doi: 10.1111/jpc.12905;
138. Care, A. Preterm birth / A. Care, Z. Alfircvic. In: *Oxford Textbook of Obstetrics and Gynaecology*, – 2020. – pp.374-388. doi: 10.1093/med/9780198766360.003.0030. ISBN: 9780198766360;
139. Carp, H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage / H. Carp // *Gynecol Endocrinol*. – 2015. – Vol.31(6). – P.422-30. doi: 10.3109/09513590.2015.1006618;
140. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data /

- V. Berghella, M. Palacio, A. Ness, et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol.49(3). – P.322-9. doi: 10.1002/uog.17388;
141. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis / G. Saccone, A. Ciardulli, S. Xodo, et al. // *J Maternal. Fetal. Neonatal. Medicine.* – 2017. – Vol.30(24). – P.2918-25. doi: 10.1080/14767058.2016.1268595;
142. Cervical pessary for prevention of preterm birth: a meta-analysis / X-H. Jin, D. Li, L-L. Huang // *Sci Rep.* – 2017; 17:42560. doi: 10.1038/srep42560;
143. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract / M.N. Anahtar, E.H. Byrne, K.E. Doherty, et al. // *Immunity.* – 2015. – Vol.42(5). – P.965-76. doi: 10.1016/j.immuni.2015.04.019;
144. Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle / B. Chaban, M.G. Links, T.P. Jayaprakash, et al. // *Microbiome.* – 2014;2:23. doi: 10.1186/2049-2618-2-23;
145. Chorioamnionitis and neonatal evaluation; universal evaluation for all? / R. Rappaort, R. Rotem, M. Rottenstreich, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol.222(1): S513. doi: 10.1016/j.ajog.2019.11.829;
146. Chowdhury, S. Computational Modeling of the Human Microbiome / S. Chowdhury, S.S. Fong // *Microorganisms.* – 2020; 8(2):197. doi: 10.3390/microorganisms8020197;
147. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques / R. Romero, J. Miranda, J.P. Kusanovic, et al. // *J Perinat Med.* – 2015. – Vol.43(1). – P.19-36. doi: 10.1515/jpm-2014-0249;
148. Clinical chorioamnionitis at term VIII: a rapid MMP-8 test for the identification of intra-amniotic inflammation / N. Chaityasit, R. Romero, P. Chaemsaitong, et al. // *J Perinat Med.* – 2017. – Vol.45(5). – P.539-50;

149. Comparative functional genomics of *Lactobacillus* spp. reveals possible mechanisms for specialization of vaginal lactobacilli to their environment / H. Mendes-Soares, H. Suzuki, R.J. Hickey, et al. // *J Bacteriol.* – 2014. – Vol.196(7). – P.1458-70. doi: 10.1128/JB.01439-13;
150. Conlon, M.A. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health / M.A. Conlon, A.R. Bird // *Nutrients.* – 2015. –Vol.7(1). – P.17-44. doi: 10.3390/nu7010017;
151. Contamination Is Not Linked to the Gestational Microbiome / M.D. Rodriguez, K.K. Yu, Z.S. Paul, et al. // *Appl Envir Microbiol.* – 2019; 85(19): e.01127-19. doi: 10.1128/AEM.01127-19;
152. Contribution of Epithelial Cells to Defense Mechanisms in the Human Vagina / I.M. Linhares, G. Sisti, E. Minis, et al. // *Curr Infect Dis Rep.* – 2019; 21(9):30. doi: 10.1007/s11908-019-0686-5;
153. Current status and applications of genome- scale metabolic models // C. Gu, G.B. Kim, W.J. Kim, et al. // *Genome Biol.* – 2019; 20(1):121. doi: 10.1186/s13059-019-1730-3;
154. Current understanding of the human microbiome / J.A. Gilbert, M.J. Blaser, J.G. Caporaso, et al. // *Nat Med.* – 2018. – Vol.24(4). – P.392-400. doi: 10.1038/nm.4517;
155. Cytogenetic analysis of spontaneous abortions / C. Gug, R. Popescu, D. Hutanu, et al. // *Romanian Journal of Rare Disease.* – 2015; Suppl.1:17. ISSN 2068-5882;
156. Defense and infection of the human placenta / Amy Heerema-McKenney // *APMIS.* – 2018. – Vol.126(7). – P.570-588. doi: 10.1111/apm.12847;
157. Defining the Human Microbiome / L.K. Ursell, J.L. Metcalf, L.W. Parfrey, R. Knight. *Nutr Rev.* – 2012. – Vol.70(Suppl. 1). – P. S38-S44. Doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x;
158. Delayed cord clamping in preterm neonates: a review of benefits and risks / B. Brocato, N. Holliday, R.M. Whitehurst Jr. et al. // *Obstet Gynecol*

- Survey – 2016. – Vol.71(1). – P.39-42. doi: 10.1097/OGX.0000000000000263;
159. Deo, P.N. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals / P.N. Deo, R. Deshmukh // *J Oral Maxillofac Pathol.* – 2019. – Vol.23. – P.7. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_304_18;
160. Detection of vaginal lactobacilli as probiotic candidates / A. Pino, E. Bartolo, C. Caggia, A. Cianci, C.L. Randazzo // *Scientific reports.* – 2019; 9(1):3355. doi: 10.1038/s41598-019-40304-3;
161. Development and Validation of a Highly Accurate Quantitative Real-Time PCR Assay for Diagnosis of Bacterial Vaginosis / D.W. Hilbert, W.L. Smith, S.G. Chadwick, G. Toner, E. Mordechai, M.E. Adelson, et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2016. – Vol 54(4). – P.1017-1024. doi: 10.1128/JCM.03104-15;
162. Diet-induced changes in maternal gut microbiota and metabolomic profiles influence programming of offspring obesity risk in rats / H.A. Paul, M.R. Bomhof, H.J. Vogel, R.A. Reimer // *Sci. Rep.* – 2016; 6:20683. doi: 10.038/srep20683;
163. Ding, H.T. Gut Microbiota and Autism: Key Concepts and Findings / H.T. Ding, Y. Taur, J.T. Walkup // *J Autism Dev Disord.* – 2017. – Vol.47(2). – P.480-489. doi: 10.1007/s10803-016-2960-9;
164. Distinct microbiota in the cervicovaginal space are associated with spontaneous preterm birth: findings from a large cohort and validation study / M. Elovitz, P. Gajer, K. Downes et al. // *Am J Obstet Gynecology.* – 2017. – Vol.216(1). – P. S8-S9. doi: 10.1016/j.ajog2016.11.900;
165. Doerfiinger, S.Y. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner / S.Y. Doerfiinger, A.L. Throop, M.M. Herbst-Kralovetz // *J Infect Dis.* – 2014. – Vol.209(12). – P.1989-99. doi: 10.1093/infdis/jiu0046;

166. Dominguez-Bello, M.G. Gestational shaping of the maternal vaginal microbiome / M.G. Dominguez-Bello // *Nature Medicine*. – 2019. – Vol.25(6). – P.882-883. doi: 10.1038/s41591-019-0483-6;
167. Duhig, K. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. / K. Duhig, L.C. Chappell, A.H. Shennan // *Obstet Med*. – 2016. – Vol.9(3). – P.113-116. doi: 10.1177/1753495X16648495;
168. Early Pregnancy Loss. ACOG Practice Bulletin Number 150 / Committee on Practice Bulletins, S. Prager, V.K. Dalton, Rebeca H. Alen // *Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Vol.125(5). – P.1258-1267. doi: 10.1097/01.AOG.0000465191.27155.25;
169. Elastography for predicting preterm delivery in patients with short cervical length at 18-22 weeks of gestation: a prospective observational study / S. Wozniak, P. Czuczwar, P. Szkodziak, et al. // *Ginekol. Pol.* – 2015. – Vol.86. – P.442-447. doi: 10.17772/gp/2401;
170. Epidemiology and pathogenesis of maternal-fetal transmission of *Trypanosoma cruzi* and a case for vaccine development against congenital Chagas disease / L. Rios, E.E. Campos, R. Menon, M.P. Zago, N.J. Garg // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Mol Basis Dis.* – 2019; 1866(3):165591. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165591;
171. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens / A.E. Schindler, H. Carp, R. Druckmann, et al. // *Gynecol Endocrinol.* – 2015. – Vol.31(6). – P.477-9. doi: 10.3109/09513590.2015.1017459;
172. Evaluating stress during pregnancy: do we have the right conceptions and the correct tools to assess it? / R. González-Ochoa, E.N. Sánchez-Rodríguez, A. Chavarria, et al. // *J Pregnancy*. – 2018. – 2018:4857065. doi: 10.1155/2018/4857065;
173. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with

- cervical insufficiency / K.J. Oh, R. Romero, J.Y. Park, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019; 221(2): 140.e1-140.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2019.03.017;
174. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion – A molecular microbiological study / R. Romero, A.D. Winters, N. Gomez-Lopez, et al. // *Perinatal Medicine.* – 2019. – Vol. 47(9). – P.915-931. doi: 10.1515/jpm-2019-0297;
175. Exploring the Human Microbiome: The Potential Future Role of Next-Generation Sequencing in Disease Diagnosis and Treatment / M.A. Malla, A. Dubey, A. Kumar, et al. // *Front Immunol.* – 2019; 9:2868. doi: 10.3389/fimmu.2018.02868;
176. Exploring Vertical Transmission of Bifidobacteria from Mother to Child / C. Milani, L. Mancabelli, G.A. Lugli, et al. // *Appl Environ Microbiol.* – 2015. – Vol. 81(20). – P. 7078-7087. doi: 10.1128/AEM.02037-15;
177. Extensive Unexplored Human Microbiome Diversity Revealed by Over 150,000 Genomes from Metagenomes Spanning Age, Geography, and Lifestyle / E. Pasolli, F. Asnicar, S. Manara, et.al. // *Cell.* – 2019. – Vol.176, P.649-662.e20. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.001;
178. Felis, G.E. Taxonomy of Lactobacilli and Bifidobacteria / G.E. Felis, F. Dellaglio // *Curr Issues Intest Microbiol.* – 2007. – Vol.8(2). – P.44-61. PMID: 17542335;
179. First trimester spontaneous abortion / S.L. Seidel, B. Phillips // *Gynecologic Care.* – 2018. – Vol.16(3). – P.151-161. doi: 10.1017/9781108178594.017;
180. First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota / R. Hansen, K.P. Scott, S. Khan, et al. // *PLoS One.* – 2015; 10(7): e0133320. doi: 10.1371/journal.pone.0133320;
181. France, M.T. Genomic comparisons of *Lactobacillus Crispatus* and *Lactobacillus Iners* reveal potential ecological drivers of community composition in the vagina / M.T. France, H. Mendes-Soares, L. Forney // *Appl*

- Environ Microbiol. – 2016. – Vol.82(24). – P.7063-7073. doi: 10.1128/AEM.02385-16;
182. Gestational diabetes is associated with changes in placental microbiota and microbiome / J. Bassols, M. Serino, G. Carreras-Badosa, et al. // *Pediatr Res.* – 2016. – 80(6). – P.777-784. doi: 10.1038/pr.2016.155;
183. Gilbert, S.F. Eco-Evo-Devo: Developmental symbiosis and developmental plasticity as evolutionary agents / S.F. Gilbert, T.C.G. Bosch, C. Ledon-Rettig // *Nat Rev Genet.* – 2015. – Vol.16(10). – P.611-622. doi: 1038/nrg3982;
184. Goldstein, E.J.C. Lactobacillus Species: Taxonomic Complexity and Controversial Susceptibilities / E.J.C. Goldstein, K.L. Tyrrell, D.M. Citron // *Clin Infect Dis.* – 2015; 60(Suppl.2): S98-107. doi: 10.1093/cid/civ072;
185. Guideline supplement: Early pregnancy loss / Queensland Clinical Guideline. MN17.29-V5-R22 May 2017. Amendment date May 2018. – 39 p.;
186. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma / V. Gopalakrishnan, C.N. Spencer, L. Nezi, et al. // *Science.* – 2018. – Vol.359(6371). – P.97-103. doi: 10.1126/science.aan4236;
187. GutLogo: Agent- based modeling framework to investigate spatial and temporal dynamics in the gut microbiome / C. Lin, J. Culver, B. Weston, et al. // *PLoS One.* – 2018; 13(11):e0207072. doi: 10.1371/journal.pone.0207072;
188. Haplotype Analysis of IL-10 Gene Polymorphism in Couples with Spontaneous Abortions and Aborted Fetuses / M Vidyadhari, M Sujatha, P Krupa, et al. // *Immunol Res.* – 2017. – Vol.65(4). – P.853-861. doi: 10.1007/s12026-017-8923-1;
189. High *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* vaginalloads are associated with preterm birth / F. Bretelle, P. Rozenberg, A. Pascal, et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 60(6). – P.860-867. doi: 10.1093/cid/ciu966;

190. High-dose nifuratel for simple and mixed aerobic vaginitis: A single-center prospective open-label cohort study / Q. Liang, N. Li, S. Song, et al. // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2016. – Vol.42(10). – P.1354-1360. doi: 10.1111/jog.13052;
191. Human Microbiome [Электронный ресурс] / National Institutes of Health. – Режим доступа: <https://www.hmpdacc.org/hmp/publications.php>. – Дата обращения: 12 03 2020 г;
192. Identification and characterisation of vaginal lactobacilli from South African women / S. Pendharkar, T. Magopane, P.G. Larsson, et al. // *BMC Infectious Diseases.* – 2013; 13:43. doi: 1186/1471-2334-13-43;
193. Increased systolic and diastolic blood pressure is associated with altered gut microbiota composition and butyrate production in early pregnancy / L.F. Gomez-Arango, H.L. Barrett, H.D. McIntyre, et al. // *Hypertension.* – 2016. – Vol.68(4). – P.974-981. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07910;
194. Interaction of vaginal *Lactobacillus* strains with HeLa cells plasma membrane / N. Calonghi, C. Parolin, G. Sartor, et al. // *Benef Microbes.* – 2017. – Vol.8(4). – P.625-633. doi: 10.3920/BM2016.0212.
195. International Classification of Diseases (ICD) 11th revision. [<https://icd.who.int/browse11/1/>];
196. Johnson, C.T. Current management and long-term outcomes following chorioamnionitis / C.T. Johnson, A. Farzin, I. Burd // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2014. – Vol.41(4). – P.649-69. doi: 10.1016/j.ogc.2014.08.007;
197. Kchouk, M. Generations of Sequencing Technologies: From First to Next Generation / M. Kchouk, J-F. Gibrat, M. Elloumi // *Biol Med.* – 2017; 9:3. doi: 10.4172/0974-8369.1000395;
198. Kovachev, S. Defence factors of vaginal lactobacilli / S. Kovachev // *Crit Rev Microbiol.* – 2017. – Vol.44(1). – P.31-39. doi: 10.1080/1040841X.2017.1306688;

199. La Fata, G. Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation / G. La Fata, P. Weber, M.H. Mohajeri // *Probiotics Antimicrob Proteins.* – 2018. – Vol.10(1). – P.11-21. doi: 10.1007/s12602-017-9322-6;
200. *Lactobacillus crispatus* inhibits growth of *Gardnerella vaginalis* and *Neisseria gonorrhoeae* on a porcine vaginal mucosa model / L.M. Breshears, V.L. Edwards, J. Ravel, M.L. Peterson // *BMC Microbiol.* – 2015. – Vol.15. – P.276. doi: 10.1186/s12866-015-0608-0;
201. *Lactobacillus* species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health / M.I. Petrova, E. Lievens, S. Malik, et al. // *Front Physiol.* – 2015; 6:81. doi: 10.3389/fphys.2015.00081;
202. Large-Scale Analyses of Human Microbiomes Reveal Thousands of Small, Novel Genes / H. Sberro, B.J. Fremin, S. Zlitni, et al. // *Cell.* – 2019. – Vol.178(5). – P.1245-1259.e14. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.016;
203. Lash, G.E. Decidual Cytokines and Pregnancy Complications: Focus on Spontaneous Miscarriage / G.E. Lash, J. Ernerudh // *J Reprod Immunol.* – 2015. – Vol.108. – P.83-9. doi: 10.1016/j.jri.2015.02.003;
204. Liu, Y. C677T polymorphism increases the risk of early spontaneous abortion / Y. Liu, F. Zhang, L. Dai // *J Assist Reprod Genet.* – 2019. – Vol.36(8). – P.1737-41. doi: 10.1007/s10815-019-01500-2;
205. Lysosomal destabilization activates the NLRP3 inflammasome in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) / K. Kinnunen, N. Piippo, S. Loukovaara, M. Hytti, K. Kaarniranta, A. Kauppinen // *J Cell Commun Signal.* – 2017. – Vol.11(3). – P.275-279. doi: 10.1007/s12079-017-0396-4;
206. MacGill, M. What is the gut microbiota? What is the human microbiome? / M. MacGill // *Medical News Today.* MediLexicon International, June 26, 2018
207. *Mageeibacillus Indolicus* Gen. Nov., Sp. Nov.: a Novel Bacterium Isolated From the Female Genital Tract / M.N. Austin, L.K. Rabe, S. Srinivasan, et al. // *Anaerobe.* – 2015. – Vol.32. – P.37-42. doi: 10.1016/j.anaerobe.2014.12.003;

208. Male marijuana use and spontaneous abortion / A.F. Harlow, A.K. Wesselink, K. Rothman, et al. // *Fertil Steril.* – 2019;112(3): e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.1333;
209. Maresso, A.W. The Human Microbiome / A.W. Maresso; In book: *Bacterial Virulence.* Springer, 2019. – pp.155-167. doi: 10.1007/978-3-030-20464-8. Online ISBN 978-3-030-20464-8;
210. Martin, D.H. The Vaginal Microbiome: Current Understanding and Future Directions / D.H. Martin, J.M. Marrazzo // *J Infect Dis.* – 2016; 214: S.36-S41. doi: 10.1093/infdis/jiw184;
211. Martínez-Peña, M.D. Lactobacillus species isolated from vaginal secretions of healthy and bacterial vaginosis-intermediate Mexican women: a prospective study / M.D. Martínez-Peña, G. Castro-Escarpulli, M.G. Aguilera-Arreola // *BMC Infectious Diseases.* – 2013; 13:189. doi: 10.1186/1471-2334-13-189;
212. Mason, M.J. How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis / M.J. Mason, A.J. Winter // *Sex Transm Infect.* – 2017. – Vol.93(1). – P.8-10. doi: 10.1136/sextrans-2015-052406;
213. Maternal Antibiotic Treatment Impacts Development of the Neonatal Intestinal Microbiome and Antiviral Immunity / G. Gonzalez-Perez, A.L Hicks, T.M. Tekieli, et al. // *J. Immunol.* – 2016. – Vol.196(9). – P.3768-3779. doi: 10.4049/jimmunol.1502322;
214. Maternal Periodontal disease and preeclampsia in Jaipur population / G. Jaiman, P.A. Nayak, S. Sharma, K. Nagral // *J. Indian Soc. Periodontal.* – 2018. – 22(1). – P.50-54. doi: 10.4103/jisp.jisp_363_15;
215. Mazdapour, M. Association between HOXA10 (rs267601473) polymorphism and recurrent spontaneous abortion / M. Mazdapour, M.D. Ashkezari, S.M. Seifati // *J. Shahid Sadoughi Univ. Med. Sci.* – 2019. – Vol.27(2). – P.1254-61. (Abstract in English). doi: 10.18502/ssu.v27i2.1045;

216. Meštrović, T. Clinical and microbiological importance of *Leptothrix vaginalis* on Pap smear reports / T. Meštrović, Z. Profozić // *Diagn Cytopathol.* – 2015. – Vol.44(1). – P.68-9. doi: 10.1002/dc.23385;
217. Metabolic network modeling of microbial communities / M.B. Biggs, G.L. Medlock, G.L. Kolling, J.A. Papin // *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol. – Med.* – 2015. – Vol.7(5). – P.317-334. doi: 10.1002/wsbm.1308.;
218. Metagenomic Analysis of Antibiotic-Induced Changes in Gut Microbiota in a Pregnant Rat Model / I. Khan, E.I. Azhar, A.T. Abbas, et al. // *Front Pharmacol.* – 2016; 7:104. doi: 10.3389/fphar.2016.00104;
219. Microbiom; [АНГЛ.] // *Merriam-Webster.com Dictionary.* – Merriam-Webster. – Дата обращения: 12.04.2020;
220. Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease / J.A. Gilbert, R.A. Quinn, J. Debelius, J. Morton, N. Garg, J.K. Jansson, P.C. Dorrestein, R. Knight // *Nature.* – 2016. – Vol.535(7610). – P.94-103. doi: 10.1038/nature18850;
221. More than just a gut feeling: constraint-based genome-scale metabolic models for predicting functions of human intestinal microbes / K.C.H. van der Ark, R.G.A. van Heck, V.A.P. Martins Dos Santos, et al. // *Microbiome.* – 2017; 5:78. doi: 10.1186/s40168-017-0299-x;
222. Moreno del Castillo, M.C. Microbioma Humana / M.C. Moreno del Castillo, J. Valladares-García, J. Halabe-Cherem // *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas.* – 2018. – Vol.61(6). – P.7-19. doi: 10.22201.fm.24484865e.2018.61.6.02;
223. Navathe, R. Tocolysis for acute preterm labor: where have we been, where are we now, and where are we going? / R. Navathe, V. Berghella // *Am J Perinatol.* – 2016. – Vol.33(3). – P 229-35. doi: 10.1055/s-0035-1571147;
224. Nelson, D.M. The Human Placenta in Health and Disease / D.M. Nelson, L. Myatt // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2020; 47(1):xv-xviii. doi: 10.1016/j.ogc.2020.01.001;

225. Neu, J. The Developing Microbiome of the Fetus and Newborn / J. Neu In: *Fetal and Neonatal Physiology*. 2017. – pp.905-908. DOI: 10.1016/B978-0-323-35214-7.00093-7;
226. Neuropsychological Functioning in Preterm-Born Twins and Singletons at Preschool Age / S. Raz, J.C. Piercy, A.M. Heitzer, et al. // *J Int Neuropsychol Soc.* – 2016. – Vol.22(09). – P.865-877 doi: 10.1017/S1355617716000758;
227. New insights from uncultivated genomes of the global human gut microbiome / S. Nayfach, Z.J. Shi, R. Seshadri, et al. // *Nature*. – 2019. – Vol.568(7753). – P.505-510. doi: 10.1038/s41586-019-1058-x;
228. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre randomized controlled trial / E.O.G. Van Vliet, T.A.J. Nijman, E. Schuit et al. // *Lancet*. – 2016. – [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00548-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00548-1);
229. Norwitz, E.R. Preterm Labor / E.R. Norwitz, D. Snegovskikh. In: *Obstetric Anesthesiology*, – 2019. – pp.152-155. doi: 10.1017/9781316155479.029. print ISBN: 9781107095649;
230. Novel approaches for the taxonomic and metabolic characterization of lactobacilli: Integration of 16S rRNA gene sequencing with MALDI-TOF MS and 1H-NMR / C. Foschi, L. Laghi, C. Parolin, et al. // *PLoS One*. – 2017;12(2): e0172483. doi: 10.1371/journal.pone.0172483;
231. Novel mixed vesicles containing lactobacilli biosurfactant for vaginal delivery of an anti-Candida agent / A. Abruzzo, B. Giordani, C. Parolin, et al. // *Eur J Pharm Sci.* – 2018. – Vol.112. – P.95-101. doi: 10.1016/j.ejps.2017.11.012;
232. Nuriel-Ohayon, M. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy / M. Nuriel-Ohayon, H. Neuman, O. Koren // *Front Microbiol.* – 2016; 7:1031. doi: 10.3389/fmicb.2016.01031;

233. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body / L. Gao, T. Xu, G. Huang, et al. // *Protein Cell*. – 2018. – Vol.9(5). – P.488-500. doi: 10.1007/s13238-018-0548-1;
234. Patel, S.S. Drugs for the treatment and prevention of preterm labor / S.S. Patel, J. Ludmir // *Clin Perinat*. – 2019. – Vol.46(2). – P.159-172. doi: 10.1016/j.clip.2019.02.001;
235. Pessary use in pregnant women with short cervix / T. Yüce, B. Konuralp, E. Kalafat, F. Söylemez // *Turk Ger Gynecol Assoc*. – 2016. – Vol.17(2). – P.120-2. doi: 10.5152/jtgga.2015.15098;
236. Petricevic, L. The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis / L. Petricevic, A. Witt // *BJOG*. – 2008. – Vol.115(11). – P.1369-74. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01882.x.;
237. Pines, A. Microbiotica in women / A. Pines // *Climacteric*. – 2015. – Vol.18(5). – P.666-668. doi: 10.3109/13697137.2015.1017337;
238. Placental microbiota and pregnancy / X.X. Wang, K. Huang, F.B. Tao // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* [Chinese journal of preventive medicine]. – 2019. – Vol.53(6). – P.633-637. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.06.018;
239. Potential genetic causes of miscarriage in euploid pregnancies: a systematic review / E. Colley, S. Hamilton, P. Smith, et al. // *Hum Reprod Update*. – 2019. – Vol.25(4). – P.452-472. doi: 10.1093/humupd/dmz015;
240. Practice bulletin Number 159: Management of Preterm Labor / *Obstet Gynecol*. – 2016. – Vol.127(1). – P.190-1. doi: 10.1097/0000000000001260;
241. Pregnancy's stronghold on the vaginal microbiome / M.R. Walther-António, P. Jeraldo, M.E. Berg Miller, et al. // *PLoS One*. – 2014; 9(6):e98514. doi: 10.1371/journal.pone.0098514;
242. Premature birth risk linked to bacteria in vagina and cervix. / C. Paddock // *Medical. News Today*. – 2017; 30:7;

243. Quantitative Elastography of the Cervix for Predicting Labor Induction Success / A. Fruscalzo, A.P. Londero, C. Fröhlich, M. Meyer-Wittkopf, et al. // *Ultraschall Med.* – 2015. – Vol.36(1). – P.65-73. doi: 10.1055/s-0033-1355572;
244. Rabe'a Mohsen Ali. Effects of Spontaneous Abortion upon Women's Social Relationship / Rabe'a Mohsen Ali, Sarab Nasr Fadhil. // *J Nurs Health Sci.* – 2015. – Vol.4(5). – P.102-9. e-ISSN: 2320-1959;
245. Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy / M.G. Serrano, H.I. Parikh, J.P. Brooks, et al. // *Nat. Med.* – 2019. – Vol.25(6). – P.1001-1011. doi: 10.1038/s41591-019-0465-8;
246. Rapid species-level identification of vaginal and oral lactobacilli using MALDI-TOF MS analysis and 16S rDNA sequencing / Anderson A.C., Sanunu M., Schneider C., et al. // *BMC Microbiol.* – 2014; 14:312. doi: 10.1186/s12866-014-0312-5;
247. Review: Maternal health and the placental microbiome / E. Pelzer, F.L. Gomez-Arango, H.L. Barrett, M.D. Nitert // *Placenta.* – 2017. – Vol.54. – P.30-37. doi: 10.106/j.placenta.2016.12.003;
248. Rizov, M. Molecular Regulation and Role of Angiogenesis in Reproduction / M. Rizov, P. Andreeva, I. Dimova // *J Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol.56(2). – P.127-132. doi: 10.1016/j.tjog.2016.06.019;
249. Role of the normal gut microbiota / S.M. Jandhyala, R. Talukdar, C. Subramanyam, et al. // *World Journal of Gastroenterology.* – 2015. – Vol.21(29). – P.8787-8803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787;
250. Romero, R. Preterm Labor: One Syndrome, Many Causes / R. Romero, S.K. Dey, S.J. Fisher // *Science.* – 2014. – Vol.345(6198). – P.760-765. doi: 10.1126/science.1251816;
251. Rundell, K. Preterm Labor: Prevention and Management / K. Rundell, B. Panchal // *Am Fam Physician.* – 2017. – Vol.95(6). – P.366-72. PMID: 28318214;

252. Samanthi PhD. Differences between microbiome and microbiota. Available from www.differencebetween.com/difference-between-microbiom-and-vs-microbiota;
253. Sameshima, H. Definition and Diagnosis of Preterm Labor / H. Sameshima. Springer, 2020. – 252 p. doi: 10.1007/978-981-13-9875-9;
254. Screen-and-treat program by point-of-care of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis in preventing preterm birth (AuTop trial): study protocol for a randomized controlled trial / F. Bretelle, F. Fenollar, K. Baumstarck, C. Fortanier, J.F. Cocallemen, V. Serazin, et al. // *Trials*. – 2015. – Vol.16. – P.470. doi: 10.16/s13063-016-1219-2;
255. Sen, C. Preterm labor and preterm birth / C. Sen // *J Perinat Med*. – 2017. – Vol.45(8). – P.911-3. doi: 10.1515/jpm-2017-0298;
256. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015, [Электронный ресурс] доступно на www.cdc.gov;
257. Si, J. Oral Microbiota: Microbial Biomarkers of Metabolic Syndrome Independent of Host Genetic Factors / J. Si, C. Lee, G. Ko // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2017; 7:516. doi: 10.3389/fcimb.2017.00516;
258. Significant increase of oral bacteria in the early pregnancy period in Japanese women / N. Fujiwara, K. Tsuruda, Y. Iwamoto, et al. // *J Investig Clin Dent*. – 2017; 8(1). doi: 10.1111/jicd.12189;
259. Simpson, J.L. Recurrent Pregnancy Loss / J.L. Simpson. In: *The Genetics of Spontaneous Abortions*. Springer, – 2020. – pp.31-42. doi: 10.1201/9780429450303-4;
260. Single sample resolution of rare microbial dark matter in a marine invertebrate metagenome / I.J. Miller, T.R. Weyna, S.S. Fong, et al. // *Sci. Rep*. – 2016; 6:34362. doi: 10.1038/srep34362;
261. Smith, S.B. The vaginal microbiota, host defense and reproductive physiology / S.B. Smith, J. Ravel // *J. Physiol*. – 2017. – Vol.595(2). – P.451-463. doi: 10.1113/JP271694;

262. Sonnensburg, J.L. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism / J.L. Sonnensburg, F. Backhed // *Nature*. – 2016. – Vol.535. – P.56-64. doi: 10.1038/nature18846;
263. Spencer, C.T. Microbial Translocation of the Blood-Brain Barrier / C.T. Spencer, R.M.G. Muniz. – In book: *Blood-Brain Barrier – Neuromethods*, 2019., pp.137-161. doi: 10.1007/978-1-4939-8946-1_8;
264. Spontaneous Abortion Complications / A. Tsur, A. Malvasi, U. Vergari, H. Carp. In: *Management and therapy of early pregnancy complications: First and second trimesters*. Springer, – 2016. – pp.29-50. DOI: 10.1007 / 978-3-319-31377-1_2, ISBN: 978-3-319-31375-7;
265. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes / R. Romero, J. Miranda, P. Chaemsaihong, et al. // *Matern Fetal Neonatal Med*. – 2015. –Vol.28(12). – P.1394-409. doi: 10.31 09/14767058.2014.958463;
266. Studying the human oral microbiome: challenges and the evolution of solutions / A. Benn, N. Heng, J. Broadbent, W. Thomson // *Aust Dent J*. – 2018. – Vol.63(1). – P.14-24. doi: 10.1111/adj.12565;
267. Systematic assessment of secondary bile acid metabolism in gut microbes reveals distinct metabolic capabilities in inflammatory bowel disease / A. Heinken, D.A. Ravcheev, F. Baldini, et al. // *Microbiome*. – 2019; 7:75. doi: 10.1186/s40168-019-0689-3;
268. Szweda, H. Urinary Tract Infections During Pregnancy - An Updated Overview / H. Szweda, M. Jóźwik // *Dev Period Med*. – 2016. – Vol.20(4). – P.263-272. PMID: 28216479;
269. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy / B.D. Di Giulio, J.B. Callahan, J. Paul, et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2015. – Vol.112(35). – P.11060-5. doi: 10.1073/pnas.1502875112;
270. Teratogenic effects of the Zika virus and the role of the placenta / J.J. Adibi, E.T.A. Marques Jr, A. Cartus, R.H. Beigi // *Lancet*. – 2016. – Vol.387(10027). – P.1587-1590. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00650-4;

271. The composition of the vaginal microbiome in first trimester pregnant women influences the level of autophagy and stress in vaginal epithelial cells / D. Nasioudis, L.J. Forney, G.M. Schneider, et al. // *J Reprod Immunol.* – 2017. – Vol.123. – P.35-39. doi: 10.1016/j.jri.2017.08.009;
272. The Early Intestinal Microbiota of Healthy Korean Newborns / E.K. Lee, Y.T. Ahn, C.S. Huh, et al. // *Iran. J. Pediatr.* – 2015; 25(5):e2079. doi: 10.5812/ijp.2079;
273. The Evolving Microbiome from Pregnancy to Early Infancy: A Comprehensive Review / M.D. Mesa, B. Loureiro, I. Iglesia, et al. // *Nutrients.* – 2020; 12(1):133. doi: 10.3390/nu12010133;
274. The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet / C. Haro, S. Garcia-Carpintero, J.F. Alcala-Diaz, et al. // *J. Nutr. Biochem.* – 2016. – Vol.27. – P.27-31. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.08.011;
275. The Human Microbiome / Anthony William Maresso. In book: *Bacterial Virulence.* – 2019. – pp.179-167. doi: 10.1007/978-3-030-20464-8_13;
276. The human microbiota and obesity: a literature systematic review of in vivo models and technical approaches / L. Carrera-Quintanar, D. Ortuño-Sahagún, N.N. Franco-Arroyo, et al. // *Int J Mol Sci.* – 2018; 19(12):3827. doi: 10.3310/ijms19123827;
277. The Integrative Human Microbiome Project / L.M. Proctor, H.H. Creasy, J. Fettweis, et al. // *Nature.* – 2019. – Vol.569(7758). – P 641-648. doi: 10.1038/s41586-019-1238-8;
278. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk / L.M. Kindinger, P.R. Bennett, Y.S. Lee et al. // *Microbiome.* – 2017; 5(1):6. doi: 10.1186/s40168-016-0223-9;
279. The maternal microbiome and pregnancy outcomes that impact infant health: a review / A.L. Dunlop, J.G. Mulle, E.P. Ferranti, et al. // *Adv.*

- Neonatal. Care. – 2015. – Vol.15(6). – P.377-385. doi: 10.1097/0000000000000218;
280. The Microbiome Modeling Toolbox: from microbial interactions to personalized microbial communities / F. Baldini, A. Heinken, L. Heirendt, et al. // *Bioinformatics*. – 2019. – Vol.35(13). – P.2332-2334. doi: 10.1093/bioinformatics/bty941;
281. The perinatal Microbiome and pregnancy: Moving Beyond the Vaginal Microbiome / A. Prince, D.M. Chu, M.D. Seferovic, et al. // *Cold Spring Harb. – Perspect. Med.* – 2015; 5(6): a023051. doi: 10.1101/cshperspect.a023051;
282. The placental microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis / A.L. Prince, J. Ma, P.S. Kannan, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – 214(5). – P.627.e1-627.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.193;
283. The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain / K.M. Antony, J. Ma, K.B. Mitchell, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015; 212(5): 653.e1-16. doi: 10.1016/j.ajog.2014.12.041;
284. The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain / K.M. Antony, J. Ma, K.B. Mitchell, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol.212(5). – P.1-16. doi: 10.016/j.ajog.2014.12.041;
285. The role of infection in miscarriage/ S. Giakoumelou, N. Wheelhouse, K. Cuschieri, et al.// *Hum Reprod Update.* – 2016. – Vol 22(1). – P116-33. doi: 10.1093/humupd/dmv041;
286. The Role of Neutrophil Activation in Determining the Outcome of Pregnancy and Modulation by Hormones and/or Cytokines / S. Hahn, P. Hasler, L. Vokalova, et al. // *Clin Exp Immunol.* – 2019. – Vol.198(1). – P.24-36. doi: 10.1111/cei.13278;
287. The significance of *Lactobacillus crispatus* and *L. vaginalis* for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study

- across groups of African women / V. Jespers, J. van de Wijgert, P. Cools, et al. // *BMC Infect Dis.* – 2015; 15(4):115. doi:10.1186/s12879-015-0825-z;
288. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population / D.A. MacIntyre, M. Chandiramani, Y.S. Lee, et al. // *Sci Rep.* – 2015; 5:8988. doi: 10.1038/srep08988;
289. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? / J.H.H. van de Wijgert, H. Borgdorff, R. Verhelst, et al. // *PLoS One.* – 2014; 9(8):e105998 doi: 10.1371/journal.pone.0105998;
290. Thornton, C.A. Placental Immune Defenses – Protection against Rejection and Infection / C.A. Thornton // *eLS.* – 2019;1-7. doi: 10.1002/9780470015902.a0001438.pub3;
291. Towards predicting the environmental metabolome from metagenomics with a mechanistic model / D.R. Garza, M.C. van Verk, M.A. Huynen, et al. // *Nat Microbiol.* – 2018. – Vol.3(4). – P.456-460. doi: 10.1038/s41564-018-0124-8;
292. Uterine cervical length measurement to reduce length of stay in patients admitted for threatened preterm labor: a randomized trial / M. Palacio, J. Caradeux, M. Sánchez et al. // *Fetal. Diagn. Ther.* – 2018. – Vol.43(3). – P.184-190. doi: 10.1159/000477930;
293. Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection / S. Pendharkar, E. Brandsborg, L. Hammarström, et al. // *BMC Infect Dis.* – 2015; 15:255. doi: 10.1186/s12879-015-0971-3;
294. Vaginal Lactobacilli Reduce *Neisseria gonorrhoeae* Viability through Multiple Strategies: An in Vitro Study / C. Foschi, M. Salvo, R. Cevenini, et al. // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2017; 7:502. doi: 10.3389/fcimb.2017.00502;
295. Vaginal microbiome in early pregnancy and subsequent risk of spontaneous preterm birth: a case-control study / N. Tabatabaei, A.M. Eren,

- L.B. Barreiro, V. Yotova, A. Dumaine, C. Allard, W.D. Fraser // *BJOG*. – 2019. – Vol.126(3). – P.349-358. doi: 10.1111/1471-0528.15299;
296. Vaginal Microbiome Signature Is Associated with Spontaneous Preterm Delivery / K. Hočevar, A. Maver, M. Vidmar Šimic, A. Hodžić, A. Haslberger, T. P. Seršen, B. Peterlin // *Front Med (Lausanne)*. – 2019. – Vol.6. – P.201. doi: 10.3389/fmed.2019.00201;
297. Vaginal Microbiota Profiles of Native Korean Women and Associations with High-Risk Pregnancy/ D.H. Chang, J. Shin, M.S. Rhee, K.R. Park, B.K. Cho, S.K. Lee, B.C. Kim. // *J Microbiol Biotechnol*. – 2020. – Vol.30(2). – P.248-258. doi: 10.4014/jmb.1908.08016;
298. Vaginal progesterone compared to intramuscular 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / G. Saccone, A. Khalifeh, A. Elimian et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2017. – Vol.49(3). – P 315-321. doi: 10.1002/uog.17245;
299. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data / R. Romero, A. Conde-Agudelo, W. El-Refaie et al. // *Ultrasound. Obstetrics Gynecol*. – 2017. – Vol.49(3). – P.303-314. DOI: 10.1002/uog.17397;
300. Van Leer, P. Preventing Spontaneous Abortion with Progestin Therapy / P. Van Leer // *Am Fam Physician*. – 2019. – Vol.100(1): online. PMID: 3125952;
301. Vanechoutte, M. The human vaginal microbial community / M. Vanechoutte // *Res Microbiol*. – 2017. – Vol.168(9-10). – P.811-825. doi: 10.1016/j.resmic.2017.08.001;
302. Verster, A.J. Competitive lottery- based assembly of selected clades in the human gut microbiome / A.J. Verster, E. Borenstein // *Microbiome*. – 2018; 6(1):186. doi: 10.1186/s40168-018-0571-8;

303. Visualization- assisted binning of metagenome assemblies reveals potential new pathogenic profiles in idiopathic travelers' diarrhea / Q. Zhu, C.L. Dupont, M.B. Jones, et al. // *Microbiome*. – 2018; 6(1):201. doi: 10.1186/s40168-018-0579-0;
304. Vuong, H.E. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder / H.E. Vuong, E.Y. Hsiao // *Biol. Psychiatry*. – 2017. – Vol.81(5). – P.411-423.doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.024;
305. Wilson, E. Human Placenta Has Microbiome / E. Wilson // *Chemical & Engineering News*. – 2014; 92(21):10. doi: 10.1021/cen-09221-notw7;
306. Witkin, S.S. Why Do Lactobacilli Dominate the Human Vaginal Microbiota? / S.S. Witkin, I.M. Linhares // *BJOG*. – 2017. – Vol.124(4). – P.606-611. doi: 10.1111/1471-0528.14390;
307. Yan, Q. Challenges and Advances for Genetic Engineering of Non-Model Bacteria and Uses in Consolidated Bioprocessing / Q. Yan, S.S. Fong // *Front Microbiol*. – 2017; 8:2060. doi: 10.3389/fmicb.2017.02060;
308. Yeruva, T. Vaginal lactobacilli profile in pregnant women with normal & abnormal vaginal flora / T. Yeruva, H. Rajkumar, V. Donugama // *Indian J Med Res*. – 2017. – Vol.146(4). – P.534-540. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_774_16;
309. Zhou, L. The role of gut microbiota in the effect of maternal obesity during pregnancy on offspring metabolism / L. Zhou, X. Xiao // *Biosci Rep*. – 2018; 38(2): BSR201711234. doi: 10.1042/ BSR201711234;