

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ МХИТАРА ГЕРАЦИ

**ХАЛИМОВА ФАРИЗА ТУРСУНБАЕВНА**

**РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО  
ВОЗРАСТА: КЛАСТЕРНО-ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ПОДХОД  
К ОЦЕНКЕ**

Диссертация

на соискание учёной степени доктора медицинских наук

по специальности 14.00.10 – нормальная и патологическая физиология

**Научные консультанты:**

Доктор медицинских наук,  
профессор Шукуров Ф.А.

Доктор медицинских наук,  
профессор Гулин А.В.

Ереван - 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |           |
|---|-----------|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ<br>ОБОЗНАЧЕНИЙ.....  | 8         |
| ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.....  | 10        |
| <b>Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ<br/>ОЦЕНКИ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО<br/>ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА.....</b> | <b>23</b> |
| 1.1. Понятие и критерии оценки репродуктивного<br>здоровья женщин.....  | 23        |
| 1.2. Влияние этнических и климато-географических<br>факторов на состояние репродуктивного<br>здоровья женщин.....                 | 30        |
| 1.3. Роль генетических факторов в нарушениях<br>репродуктивных функций.....   | 36        |
| 1.4. Роль эндокринные факторы в нарушениях<br>репродуктивной функции у женщин.....  | 39        |
| 1.5. Роль иммунной сиситемы в нарушениях<br>репродуктивной функции у женщин.....  | 46        |
| 1.6. Аутоиммунные процессы и нарушения<br>репродуктивной функции у женщин.....  | 53        |
| Резюме к главе 1.....   | 58        |
| <b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>  | <b>60</b> |
| 2.1. Объекты исследования.....  | 60        |
| 2.2. Популяционная характеристика групп<br>исследования.....  | 62        |
| 2.3. Методы исследования.....   | 62        |
| 2.3.1. Метод молекулярно-генетического анализа.....   | 62        |

|   |            |
|---|------------|
| 2.3.2. Методы оценки гормонального статуса.....   | 64         |
| 2.3.3. Методы оценки иммунного статуса.....   | 71         |
| 2.3.4. Методы оценки уровней аутоантител и других<br>маркеров антифосфолипидных реакций.....                                      | 73         |
| 2.4. Математическая обработка и статистический анализ<br>данных.....  | 79         |
| <b>Глава 3. ДОНОЗОЛОГИЧЕСКИЙ И ПОПУЛЯЦИОННО-<br/>КЛАСТЕРНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ РЕПРОДУКТИВНОГО<br/>ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН.....</b>          | <b>81</b>  |
| 3.1. Методологические основы донозологической<br>оценки репродуктивного здоровья женщин<br>различных популяций.....               | 81         |
| 3.2. Популяционные особенности у женщин<br>фертильного возраста.....  | 90         |
| 3.3. Кластерный подход к оценке репродуктивного<br>здоровья женщин, проживающих в Центрально -<br>Черноземном регионе России..... | 100        |
| 3.4. Кластерный подход к оценке репродуктивного<br>здоровья женщин, проживающих в Файзабадском<br>районе Таджикистана.....        | 109        |
| Резюме к главе 3.....   | 118        |
| <b>Глава 4. ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И ГРУППЫ РИСКА<br/>НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН.....</b>                             | <b>120</b> |
| 4.1. Гормональный статус и группы риска нарушений<br>репродуктивного здоровья женщин российской<br>популяции.....                 | 120        |
| 4.1.1. Половые гормоны и группы риска нарушения<br>репродуктивного здоровья женщин российской                                     |            |

|   |            |
|---|------------|
| популяции.....  | 120        |
| 4.1.2. Гормоны щитовидной железы и надпочечников<br>и группы риска нарушения репродуктивного здоровья<br>женщин российской популяции..... | 131        |
| 4.1.3. Диапазоны прогностически важных значений<br>показателей гормонального статуса в группе риска<br>российских женщин.....             | 139        |
| 4.2. Гормональный статус и группы риска нарушений<br>репродуктивного здоровья женщин таджикской<br>популяции.....                         | 141        |
| 4.2.1. Половые гормоны и группы риска нарушения<br>репродуктивного здоровья женщин таджикской<br>популяции.....                           | 141        |
| 4.2.2. Гормоны щитовидной железы и надпочечников<br>и группы риска нарушения репродуктивного здоровья<br>женщин таджикской популяции..... | 149        |
| 4.2.3. Диапазоны прогностически важных значений<br>показателей гормонального статуса в группе риска<br>таджикских женщин.....             | 158        |
| Резюме к главе 4.....   | 159        |
| <b>Глава 5. ИММУННЫЙ СТАТУС, АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ<br/>РЕАКЦИИ И ГРУППЫ РИСКА НАРУШЕНИЙ<br/>РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН.....</b>          | <b>161</b> |
| 5.1. Иммунный статус и группы риска нарушений<br>репродуктивного здоровья женщин российской<br>популяции.....                             | 161        |
| 5.1.1. Фенотипическая характеристика лимфоцитов и<br>группы риска нарушения репродуктивного здоровья                                      |            |

|  |     |
|--|-----|
| женщин российской популяции.....   | 161 |
| 5.1.2. Уровни иммуноглобулинов разных классов и группы риска нарушения репродуктивного здоровья женщин российской популяции.....   | 170 |
| 5.1.3. Антифосфолипидные реакции и группы риска нарушения репродуктивного здоровья женщин российской популяции.....                | 174 |
| 5.1.4. Диапазоны прогностически важных значений показателей иммунного статуса в группе риска российских женщин.....                | 181 |
| 5.2. Иммунный статус и группы риска нарушений репродуктивного здоровья женщин таджикской популяции.....                            | 183 |
| 5.2.1. Фенотипическая характеристика лимфоцитов и группы риска нарушения репродуктивного здоровья женщин таджикской популяции..... | 183 |
| 5.2.2. Уровни иммуноглобулинов разных классов и группы риска нарушения репродуктивного здоровья женщин таджикской популяции.....   | 191 |
| 5.2.3. Антифосфолипидные реакции и группы риска нарушения репродуктивного здоровья женщин таджикской популяции.....                | 196 |
| 5.2.4. Диапазоны прогностически важных значений показателей иммунного статуса в группе риска таджикских женщин.....                | 202 |
| Резюме к главе 5.....  | 204 |

|  |            |
|--|------------|
| <b>Глава 6. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ<br/>МАРКЕРОВ РИСКА НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО<br/>ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ.....</b>                              | <b>206</b> |
| 6.1. Эффективность системы определения риска<br>нарушений репродуктивного здоровья женщин<br>российской популяции.....   | 206        |
| 6.1.1. Разработка интегральных маркеров<br>нарушений репродукции у женщин российской<br>популяции.....   | 206        |
| 6.1.2. Контроль эффективности интегральных<br>маркеров в распознавании нарушений<br>репродуктивного здоровья у женщин российской<br>популяции.....                   | 215        |
| 6.1.3. Алгоритм скрининговых исследований для<br>прогнозирования нарушений репродуктивной функции<br>на донозологическом этапе у женщин российской<br>популяции..... | 220        |
| 6.2. Эффективность системы определения риска<br>нарушений репродуктивного здоровья женщин<br>таджикской популяции.....   | 221        |
| 6.2.1. Разработка интегральных маркеров<br>нарушений репродукции у женщин таджикской<br>популяции.....   | 223        |
| 6.2.2. Контроль эффективности интегральных<br>маркеров в распознавании нарушений<br>репродуктивного здоровья у женщин таджикской<br>популяции.....                   | 231        |
| 6.2.3. Алгоритм проведения скрининговых  |            |

|  |     |
|--|-----|
| исследований для прогнозирования нарушений<br>репродуктивного здоровья на донозологическом<br>этапе у женщин таджикской популяции..... | 237 |
| Резюме к главе 6.....  | 240 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ.....   | 242 |
| ВЫВОДЫ.....  | 262 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....   | 265 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....   | 266 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

|        |  |
|--------|--|
| 17-ОП  | - 17-ОН-прогестерон  |
| АПТВ   | - активированное парциальное тромбопластиновое время                   |
| АТ     | - антитела   |
| АФА    | - аутоантитела к суммарным фосфолипидам                                |
| ВОЗ    | - Всемирная организация здравоохранения                                |
| ГП     | - гликопротеин   |
| ДГЭА-С | - дегидроэпиандростерон-сульфат  |
| ДНК    | - дезоксирибонуклеиновая кислота                                       |
| ЕД     | - единицы действия   |
| ЕК     | - естественные киллеры   |
| ЕКТ    | - субпопуляция Т-лимфоцитов  |
| ИМНР   | - интегральный маркер нарушений репродукции                            |
| ИФА    | - иммуноферментный анализ  |
| ЛГ     | - лютеинизирующий гормон   |
| МЕ     | - международные единицы  |
| ПЦР    | - полимеразная цепная реакция  |
| СККДФ  | - стандартизированный канонический коэффициент дискриминантной функции |
| Т3     | - трийодтиронин  |
| Т4     | - тироксин   |
| Трег   | - регуляторные Т-клетки  |
| ТТГ    | - тиреотропный гормон  |
| Тх     | - Т-хелпер   |
| ФСГ    | - фолликуллостимулирующий гормон                                       |
| ЦНС    | - центральная нервная система  |
| ЦТЛ    | - цитотоксические Т-лимфоциты  |
| ЭКО    | - экстракорпоральное оплодотворение                                    |
| AUROC  | - площадь под ROC-кривой   |
| CD     | маркер системы "Cluster Differentiation"                               |
| F      | - критерий Фишера  |



|       |   |
|-------|---|
| FoxP3 | - внутриклеточный маркер регуляторных Т-клеток  |
| GAPSS | - шкала оценки риска нарушений репродукции, ассоциированных с антифосфолипидным синдромом     |
| HLA   | - человеческий лейкоцитарный антиген (мембранная молекула гистосовместимости)                 |
| Ig    | - иммуноглобулин  |
| MHC-I | - major histocompatibility complex - главный комплекс гистосовместимости                      |
| p     | - вероятность различий при статистическом сравнении   |
| ROC   | - кривая, характеризующая соотношение чувствительности и специфичности диагностического теста |

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Из общей проблемы здоровья репродуктивное здоровье выделяется своей общественно-политической значимостью. При этом, анализ данных отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что охрана репродуктивного здоровья женщин является одной из важнейших медико-социальных проблем государственного значения, поскольку женское репродуктивное здоровье является главным потенциалом воспроизводства населения страны, ее демографическим ресурсом, без которого невозможен ни экономический, ни социальный рост государства (Данишевский К.Д. 2013; Аполихин О.И. и соавт., 2015; Lassi Z.S. et al., 2016). Как физиологические показатели репродуктивного здоровья, так и характер его нарушений зависят от климато-географических и экологических условий, в которых проживает женщина, от ее этнической принадлежности (Александрова Е.М. с соавт., 2013; Гамбоева Н.Г. с соавт., 2005; Wakeel F. et al., 2014; Christian L.M. et al., 2013

Социально-экономические и политические перемены, происходившие в России на протяжении последних 25 лет, коснулись также демографических процессов и отразились на репродуктивном, сексуальном, миграционном поведении людей, на семейно-брачных отношениях (Аполихин О.И. и соавт., 2015), при этом многие из проблем и тенденций, связанных рождаемостью и репродуктивным здоровьем населения, приобретают актуальность не только на территории России, но и во многих других странах СНГ, в том числе в Республике Таджикистан (Касимова М. К., 2005; Мухамадиева, С.М. и соавт., 2007; Ахмедов А.А. и соавт., 2010).

Последние десятилетия ушедшего столетия характеризуются значительными достижениями в области диагностики и лечения различных форм нарушения фертильности (Александрова Е.М. и соавт., 2013; Sletner L. et al., 2013). При этом особое значение имеет установленная в настоящее время связь нарушений

репродуктивной функции женского организма с его расовыми и этническими признаками, климато-географическими, социально-экономическими и экологическими условиями, в которых проживает женщина (Dadvand P. et al., 2014; Wakeel F. et al., 2014).

Как показывают многочисленные исследования, у представителей различных этнических групп в процессе эволюции под воздействием естественного отбора, а так же под влиянии разнообразных условий окружающей среды, формировались и наследственно закреплялись присущие только им структурно-функциональные черты, которые имели приспособительное значение, определяли антропологический тип и влияли на репродуктивную функцию (Heyn N. et al., 2013; Sletner L. et al., 2013; Sonecha S. et al., 2014; Harris R. et al., 2015; Liu J.J. et al., 2016).

Традиционно и вполне оправданно в структуре нарушений репродукции выделяют анатомические причины, действие инфекционных агентов, эндокринные факторы, генетические и иммунологические причины. Но, несмотря на достигнутые успехи, проблемы сохранения беременности пока еще далеки от окончательного решения (Борисова О.И., 2008; Kiely M. et al., 2011). Значение гормонального статуса в формировании репродуктивного здоровья интенсивно изучается, при этом одним из актуальных направлений исследования остаются популяционные особенности гормонального обеспечения репродуктивных функций.

Возможность адекватного приспособления организма женщины к окружающей среде во многом обеспечивается влиянием половых гормонов, изменение концентрации которых приводит к существенному различию в гуморальной регуляции функций организма (Борисова О.И., 2008; Захряпина Л.В., 2009; Muller A.F. et al., 2003; Sciascia S. et al., 2013). При этом нарушения репродуктивной функции у женщин (бесплодие, невынашивание беременности, мертворождение и др.) чаще всего связаны с эндокринной патологией. Например, в структуре бесплодного брака на долю эндокринного женского бесплодия приходится около 30-40% (Елифанов А.В. и соавт., 2014).

Новые перспективные направления по оценке здоровья населения перед современной медицинской наукой открывает популяционная генетика человека. В настоящее время доказана связь между популяционно-генетическими и демографическими характеристиками населения, определяющими их генофонды и различные виды патологии репродукции (Чурносов М.И., 1997; Иванов В.П., 2003; Коновалова С.Г. и соавт., 2005). Однако число этих исследований еще невелико. В научной литературе еще не получили должного освещения вопросы влияния генетических характеристик на состояние репродуктивного здоровья женщин, а имеющиеся данные часто имеют противоречивый характер (Пахомов С.П., 2006). Исследование роли иммуногенетических факторов при нарушении процессов репродукции считается перспективным с точки зрения прогнозирования нарушений репродукции и борьбы с бесплодием, но этот аспект исследования проблемы еще далек от окончательного раскрытия роли иммуногенетики в формировании репродуктивного здоровья. Иммунология репродукции, с одной стороны, требует углубленной расшифровки иммунологических механизмов, а с другой стороны, нуждается в надежных маркерах иммунопатологических состояний, ассоциированных с нарушениями репродукции. Частота сочетания аутоиммунной патологии и нарушений репродукции требует оценки с популяционной точки зрения. На примере антифосфолипидной реакции показана перспективность разработки шкал для количественной оценки риска нарушений репродуктивного здоровья, что позволило бы приступить к созданию и широкому внедрению системы эффективных мер их профилактики.

Особенно актуальными считаются вопросы иммуногенетики, основанные на HLA-генотипировании, которые уже сегодня приносят результаты, активно внедряемые в клиническую практику (Martin J.M. et al., 1993; Choudhury S.R. et al., 2000; Chen S. et al., 2012).

Основываясь на успехах иммуногенетики, а также в связи с бурным развитием науки об иммунитете в целом исследование иммунологии репродуктивного

процесса, происходящего в женском организме, довольно значительно продвинулось в последние годы и признанно одним из наиболее перспективных направлений в решении проблем нарушений репродуктивных функций (Гаджиева И.А. и соавт., 2011; Siristatidis C. et al., 2007; Maaki S.M. et al., 2009). Развитие современного знания о клетках иммунной системы, молекулярных механизмах их взаимодействия, дополненное ростом возможностей диагностических технологий позволяет все глубже проникнуть в суть иммунологических сдвигов, сопутствующих репродукции, и с успехом работать в направлении разработки эффективных терапевтических мероприятий, связанных с этой областью нарушений репродуктивного здоровья (Киселева А.Н. и соавт., 2015; Gleicher N. et al., 2012; Tincani A. et al., 2016).

Развиваются исследования по изучению аутоиммунных процессов, сопутствующих реализации репродуктивных функций, поскольку установлено, что примерно 20% женщин с привычным невынашиванием беременности, осложнениями беременности имеют аутоиммунные нарушения, вызванные антифосфолипидными антителами, имеют высокие показатели антиядерных антител, а также антител к компонентам щитовидной железы (Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2010; Al-Saab R. et al., 2014; Kwak-Kim J. et al., 2016).

Все указанные проблемы, несмотря на активную разработку, имеют еще очень много белых пятен, при этом наибольшую актуальность сохраняют вопросы, связанные с разработкой критериев риска нарушений женского репродуктивного здоровья и позволяющие прогнозировать их развитие на донозологическом уровне.

**Степень разработанности темы исследований.** Репродуктивное здоровье женщин, будучи важнейшей медико-социальной проблемой, довольно детально исследуется с социальной [М.К. Касымова, 2005; М.А. Ласточкина, А.А. Шабунова, 2007; M.U. Barut et al., 2016; P. Dadvand et al., 2014; A.N. Terava et al., 2008], с экономической [А.А. Ахмедов и др., 2010; К.Д. Данишевский, 2013; M.U. Barut et al., 2016; P. Dadvand et al., 2014], с психологической [M. Kiely et al., 2011; K. Rebello et

al., 2014] и с медицинской [M. Kiely et al., 2011; P. Steures et al., 2006] точек зрения. В частности, медицинский аспект проблемы, помимо патогенетических характеристик нарушения репродуктивных функций, лечебно-диагностических подходов к проблеме предусматривает изучение рисков указанных патологических состояний [Л.Е. Школьникова, 2008; О.В. Christiansen, 2014; M. Kiely et al., 2011; Т. Koyuncu et al., 2016; W. H. Kutteh, 2002]. Однако, методологические подходы к подобным прогностическим характеристикам репродукции пока детально не отработаны, как правило, они ограничены описанием факторов риска при отсутствии указаний на их количественные признаки, что составляет самостоятельное актуальное направление исследований.

Влияние климато-географических, этнических и экологических факторов на состояние репродуктивного здоровья в популяциях с различной расовой и национальной принадлежностью в последнее время исследуется довольно широко [Е.М. Александрова и др., 2013; Н.Ф. Буралкина, 2007; Э.С. Вемиляева, Е.Г. Воронков, 2009; Н.Г. Гамбоева, Н.А. Агаджанян, 2005; С.М. Мухамадиева и др., 2007; L.M. Christian et al., 2013; F. Wakeel et al., 2014]. Однако, как правило, это касается категорий населения, проживающих в экстремальных климатических условиях [В.В. Виноградова, 2012; Т.В. Годовых, 2011; Т.М. Луценко, 2008; И.В. Радыш и др., 2003; M. Carolan-Olah, D. Frankowska, 2014] или при неблагоприятной экологической ситуации [Р.Б. Балтер, 2010; О.И. Борисова, 2008; Е.М. Господынько, М.А. Степчук, 2010] или в виде замкнутых этнических групп [Н.В. Ермакова, 2007; Л.Ф. Шолохов и др., 2013]. Гораздо реже речь идет о популяционном принципе как обязательном компоненте характеристики репродуктивного здоровья с учетом особых диапазонов физиологических норм.

Связь между гормональным статусом женщины и нарушениями репродукции к настоящему времени исследована довольно полно на всех этапах гестационного процесса [И.М. Вихляева, 2006; В.М. Сидельникова, 2007; Н.Д. Фанченко, Е.В. Екимова, 2007; В. Dai et al., 2003; E. Gailly-Fabre et al., 2015], во все фазы

циклических изменений в организме женщины, связанных с овуляцией [Н.А. Болдоносова, Е.Б. Дружинина, 2014; И.М. Вихляева, 2006; О.В. Волкова и др., 2003; K. Porre, B. Velkeniers, 2002]. Именно эта категория исследований позволяет эффективно бороться с бесплодием, используя экстракорпоральное оплодотворение [P. Steures et al., 2006; A. Tejera et al., 2005], со всем разнообразием физиологически обусловленных и патологически значимых гормональных сдвигов, влияющих на репродуктивное здоровье [А.Н. Караченцев, Г.А. Мельниченко, 2006; И.О. Маринкин и др., 2012; Д.А. Ходжамурадова, Т.А. Назаленко, 2012].

Столь же эффективно решаются на современном уровне задачи расшифровки иммунных механизмов, ассоциированных с состоянием репродуктивного здоровья. При этом роль иммунологических сдвигов в развитии нарушений репродуктивной функции у женщин исследователями рассматривается в нескольких аспектах: с позиций иммуногенетики [О.Н. Беспалова и др., 2006; А.Н. Киселева и др., 2015; S. Chen et al., 2012; S.R. Choudhury, L.A. Knapp, 2000; M.M.Clark et al., 2017; M. Lopez-Botet et al., 2000], обеспечения течения репродуктивного процесса отдельными клетками [О.В. Волкова и др., 2003; G.Chaouat et al., 2005; A. Erlebacher, 2013; T.T. Jiang et al., 2014; S.K.Lee et al., 2015; S.M. Maaki et al., 2009; C.Siristatidis, S.Bhattacharya, 2007], молекулярными факторами иммунной системы [P. Merviel et al., 2001; L.G. Nardo, 2005; C. Print et al., 2004; L.A. Sallamonsen, G.Nie, 2002; J.R.Sherwin et al., 2002] и влияния аутоиммунного компонента на течение и исходы беременности [Ю.Э. Доброхотова и др., 2010; R.Al-Saab, S. Haddad, 2014; W.H. Kutteh, 2002; J. Kwak-Kim et al., 2016].

В то же время, несмотря на достигнутые успехи, вопросы прогнозирования гормональных и иммунных нарушений, угрожающих репродуктивному здоровью, особенно на уровне широкомасштабных скрининговых исследований, пока еще находятся на стадии решения.

С этой точки зрения особого внимания заслуживают первые попытки перейти на количественный уровень оценки отдельных факторов риска нарушений

репродуктивной функции у женщин путем внедрения шкал, интегрирующих наиболее информативные критерии риска. Первые такие попытки сделаны, например, английскими учеными для оценки патогенетического значения антифос-фолипидного синдрома в нарушении женского репродуктивного здоровья [M.L.Bertolaccini, G. Sanna, 2016; K. Otomo et al., 2012; S. Sciascia et al., 2011].

**Цель исследования:** апробировать кластерно-популяционный подход к оценке риска нарушений репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста в российской и таджикской популяциях и разработать количественные критерии такой оценки на донозологическом этапе.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Уточнить физиологические нормы и выявить популяционные особенности у женщин фертильного возраста российской и таджикской популяций с учетом иммуногенетических признаков, данных гормонального и иммунного статуса.
2. На основе информативных иммуногенетических, гормональных и иммунологических признаков провести кластерный анализ популяций российских и таджикских женщин для выявления особенностей, ассоциированных с благоприятным и неблагоприятным акушерским анамнезом.
3. Охарактеризовать гормональный статус женщин российской и таджикской популяций, входящих в группы риска нарушений репродуктивной функции, для выявления количественных сдвигов со стороны гормонов, ассоциированных с репродуктивным процессом.
4. Охарактеризовать иммунный статус женщин российской и таджикской популяций, входящих в группы риска нарушений репродуктивной функции, для выявления количественных сдвигов со стороны клеток иммунной системы и иммуноглобулинов разных классов, ассоциированных с репродуктивным процессом.
5. Охарактеризовать аутоиммунный компонент у женщин российской и



таджикской популяций, входящих в группы риска нарушений репродуктивной функции, для выявления количественных сдвигов со стороны аутоантител, потенциально влияющих на репродуктивный процесс.

6. Создать систему интегральной оценки риска нарушений репродуктивного здоровья у женщин российской и таджикской популяций, разработать алгоритмы ее использования и апробировать эту систему на когорте нерожавших женщин с последующим наблюдением в катамнезе.

### **Научная новизна исследования**

Впервые на достоверно большом клиническом материале представлены методологические подходы к оценке риска нарушений репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста в российской и таджикской популяциях и разработаны количественные критерии такой оценки на донозологическом этапе.

В процессе выполнения исследований впервые:

- определены уточненные физиологические нормы по содержанию в крови гормонов, показателей иммунного статуса и аутоиммунного процесса с учетом принадлежности женщин к российской или таджикской популяциям;

- показана высокая эффективность популяционно-кластерного подхода в анализе нарушений репродуктивного здоровья женщин и определении маркеров риска таких нарушений;

- установлено, что популяции российских и таджикских женщин характеризуются разными маркерами риска нарушений репродукции;

- подтверждено, что набор неблагоприятных для репродуктивного здоровья аллельных вариантов, в частности, генов HLA-DRB1\*04 и HLA-DQA1\*0103, сочетается с нарушениями репродукции независимо от популяционной принадлежности женщины;

- показано, что в популяции российских женщин, имеющих нарушения репродуктивной функции, можно выделить две группы риска, в одной из которых преобладают иммунологические изменения, в том числе и аутоиммунные, а в

другой имеются гормональные сдвиги;

- показано также, что в популяции таджикских женщин с нарушением репродуктивной функции в одной из групп риска преобладает сочетание иммунологических сдвигов, отличающиеся по характеру от таковых у российских женщин, а в другой группе риска наблюдаются аутоиммунные сдвиги, характерные для антифосфолипидных реакций;

- определены критериальные диапазоны отклонений каждого информативного показателя в каждой популяции женщин с нарушениями репродуктивных функций;

- для каждой из 4-х групп риска разработаны интегральные маркеры нарушений репродукции, установлены диапазоны прогностически значимых величин этих маркеров, доказана их прогностическая эффективность.

### **Научно-практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы вытекает из нескольких обстоятельств. Во-первых, понятие "репродуктивное здоровье" в результате проведенных исследований приобретает некие конкретные черты, поскольку показана целесообразность дифференцированной оценки сочетания ведущих факторов риска. Во-вторых, было установлено, что сочетание ведущих факторов риска из числа гормональных и иммунных признаков нарушений репродукции проявляет зависимость от популяционной принадлежности женщин, а достоверность этого заключения косвенным образом подтверждается отсутствием подобной зависимости в тех случаях, когда речь идет о проявлениях полиморфизма генов с уже известной ролью в репродуктивном процессе. Очень важной фундаментальной составляющей проведенных исследований является использование популяционно-кластерного подхода, основанного на дискриминантном и кластерном анализе двух популяций женщин разных национальностей из разных климато-географических зон с разными этническими характеристиками, что было предусмотрено дизайном исследования. Не меньшее теоретическое значение имеет разработка методики

определения интегральных показателей с использованием регрессионного анализа.

Практическая значимость данной работы связана с подготовкой для внедрения в клиническую практику новых критериев оценки риска нарушения репродуктивных функций в каждой испытуемой популяции в виде интегральных маркеров нарушения репродукции (ИМНР) с их прогностически значимыми количественными характеристиками. Полученные в исследовании данные позволяют сформулировать стратегию разработки способов определения маркеров и апробировать их на категориях нерожавших женщин, а также создать алгоритм проведения таких диагностических исследований.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Популяционно-кластерный подход к оценке лабораторных данных на основе уточненных референсных значений позволяет формировать группы риска нарушения репродуктивного здоровья у женщин российской и таджикской популяций на донозологическом этапе.

2. У женщин российской популяции на основе кластерного анализа в сочетании с клинико-лабораторными данными можно выделить две группы риска с различными признаками нарушений репродуктивного здоровья.

3. У женщин таджикской популяции на основе кластерного анализа в сочетании с клинико-лабораторными данными можно выделить две группы риска с различными признаками нарушения репродуктивного здоровья, отличных от таковых в российской популяции.

4. Разработанные в процессе исследований интегральные маркеры нарушений репродукции (ИМНР) с высокой прогностической значимостью указывают на нарушения репродуктивного здоровья в каждой группе риска из числа женщин разных популяций.

5. Апробация ИМНР на группе нерожавших женщин в составе каждой популяции подтвердила прогностическую эффективность такой оценки риска нарушений репродуктивных функций.

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс в качестве лекционного материала и материала для практических занятий со студентами по разделу физиологии репродукции на кафедре нормальной физиологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали Ибни Сино; на кафедре медико-биологических дисциплин ФГБ ОУВПО «Липецкий государственный педагогический университет»; на кафедре медицинской биологии с курсом инфекционных болезней Медицинского института Тамбовского государственного университета имени Г.Р. Державина; на кафедре физиологии Карагандинского Государственного медицинского университета; на кафедре нормальной физиологии Ижевской государственной медицинской академии; на кафедрах нормальной физиологии, акушерства и гинекологии медицинского факультета Киргизско-Славянского университета им. Б.Н.Ельцина.

Внедрено в форме методических рекомендаций для совершенствования методов оценки репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста: «Общая характеристика исследований по изучению репродуктивной функции женщин фертильного возраста» (по решению Ученого совета факультета педагогики и психологии ФГБОУ ВПО «ЛПГУ», г. Липецк, протокол №4 от 26 декабря 2014г.); «Региональные показатели гормонального и иммунного статуса в оценке донозологических состояний репродуктивной функции женщин фертильного возраста в условиях Таджикистана» (по решению Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, протокол № 3-44, от 23.02.2017г.).

В практической деятельности Республиканского центра репродуктивного здоровья министерства здравоохранения и социальной защиты Республики Таджикистан, во врачебной практике акушеров-гинекологов и врачей смежных специальностей, а также в исследованиях по изучению нарушений женской фертильности различного генеза.

## **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены на: Второй Международной междисциплинарной конференции «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций», Бодрум (Турция), 2012г.; VI, VII и X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье населения – основа процветания России», Анапа, 2012, 2013 и 2016гг.; Научной конференции с международным участием «Центральные и периферические механизмы эмоционального стресса», Душанбе (Таджикистан), 2012г.; V Международной научно-практической конференции Полесского государственного университета, Пинск (Беларусь), 2013г.; Международной заочной научно-практической конференции «Актуальные проблемы естественных наук», Тамбов (Россия), 2013г.; 61-64-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Медицинская наука и образование», Душанбе (Таджикистан), 2013-2016гг.; VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье населения – основа процветания России», Анапа (Россия), 2014г.; IV, V съездах физиологов СНГ, Москва – Сочи, 2014, 2016гг.; Международной заочной научно-практической конференции «Актуальные проблемы естественных наук», Тамбов (Россия), 2014 г.; XVI, XVII Всероссийском симпозиуме «Эколого-физиологические проблемы адаптации», Москва-Сочи, 2015г., Москва-Рязань, 2017г.; IV Международной междисциплинарной конференции «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций», Москва, 2015г.; V съезде акушеров-гинекологов Республики Таджикистан, Душанбе (Таджикистан), 2016 г.; 23 съезде физиологов Российского физиологического общества имени И.П. Павлова, Воронеж, 2017 г.; 65-й годичной международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире», Душанбе, 2017г.

Результаты исследования отражены в ежегодных отчетах (2011-2017гг.) научно-исследовательской работы кафедры нормальной физиологии Таджикского

государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино.

По теме диссертационной работы 1 патент на изобретение (ТJ-868 от 27.12.2017г. ) и принято к рассмотрению 1 патент (Россия), 1 монография.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность и объективность полученных результатов определяются выверенным дизайном исследования, репрезентативностью изучаемой выборки, использованием адекватных методов исследования и современными методами статистической обработки полученных данных.

### **Личное участие диссертанта**

Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора на всех этапах работы: при постановке цели и задач, при разработке методологии исследования, при сборе первичных данных, при обработке, анализе и обобщении полученных результатов для написания и оформления рукописи.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 55 работ, в том числе 33 статей.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 311 страницах машинописного текста и состоит из введения и 6 глав (обзор литературы, методология и организация исследования, 4 глав собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 91 рисунком, 36 таблицами. Библиографический указатель содержит 343 источника, из них 110 отечественных и 243 иностранных авторов.

# **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

## **1.1. Понятие и критерии оценки репродуктивного здоровья женщин**

По определению ВОЗ: «Репродуктивное здоровье - это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней или недугов во всех сферах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов, включая воспроизводство и гармонию в психосоциальных отношениях в семье». Здоровье населения, в том числе репродуктивное, определяется экономическим и социальным положением населения, демографическими процессами, экологическими условиями жизни [62].

В начале 1990-х гг. Россия вступила в период длительной депопуляции, одной из главных причин которой явилась сверхнизкая рождаемость [7]. В целом за 1995 – 2008 гг. убыль населения России составила 5,7 млн. человек, а начиная с 2009 года отмечен прирост, который в 2014 году составил 0,9 млн. человек. Однако, экспертами Национального исследовательского университета Высшей школы экономики в дальнейшем прогнозируется неустойчивость тенденции естественного прироста, а перспективы изменения численности населения России, в большей мере, будут связаны с миграционными процессами [76].

В связи с этим концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года, утвержденная Указом Президента № 1351 от 9 октября 2007 года, определила укрепление репродуктивного здоровья и института семьи в качестве приоритетных направлений государственной политики, так как от них зависит не только уровень рождаемости, но и жизнеспособность будущих поколений [56].

Репродуктивное здоровье женщины подразумевает под собой отсутствие заболеваний репродуктивной системы, способность к воспроизведению потомства и определяет количество детей в семье: сегодня 65,5% семей среди россиян имеет одного ребенка и только 12,9% – трех и более детей. Среди всего населения России число женщин составляет более 53%, из которых 27,5% (36 млн.) находятся в репродуктивном возрасте. Однако по прогнозам численность женщин в самом активном репродуктивном возрасте (20-29 лет) может к 2021 году снизиться до 7,5 млн., по сравнению с 11 млн. в 2014 году. Также отмечается деформация возрастной структуры женщин фертильного возраста: увеличение среднего возраста как всех рождающих женщин (до 27,1 года), так и первородящих (до 24,7 лет) и смещение пика рождаемости с возрастной группы 20-24 года на возрастную группу 25-29 лет [7].

Тенденции факторов рождаемости в Российской Федерации соответствуют общемировым, но имеют свою специфику. Прежде всего, это обесценивание института семьи, о чем свидетельствует снижение брачности на 15% (с 10,6‰ в 1980г. до 9,2‰ в 2011г.) и высокий уровень разводов (4,7‰ в 2011г.). В современной России каждый второй брак распадается, и каждый третий ребенок рождается у незамужней женщины. Трансформация репродуктивного поведения, характеризующаяся распространением раннего начала половой жизни, лояльностью к смене партнеров, применением низкоэффективной контрацепции и снижением установок детности вплоть до сознательного отказа от рождений - «child free» - является последствием происходящей в России с конца 1980-х гг. сексуальной революции, описанной Питиримом Сорокиным в 1954г. для американского общества. Вследствие этого в современной России только 5% семей имеют трех и более детей [52].

Оценка компонентов репродуктивного здоровья и репродуктивного поведения неразрывно связана с воспроизводством населения. Для поддержания численности населения хотя бы на существующем уровне необходим коэффициент рождаемости 2,15. На сегодня он по России составляет лишь 1,17. Анализируя



уровень рождаемости, аборт, заболеваемости, нетрудно сделать вывод, что почти каждый регион России нуждается не просто в стабилизации и росте численности населения, а в создании условий для оздоровления демографической ситуации [66].

Многие из обозначенных проблем и тенденций, связанных рождаемостью и репродуктивным здоровьем населения, регистрируются не только на территории России, но и во многих других странах СНГ.

Так, демографические проблемы, вопросы репродуктивного здоровья из года в год все острее ощущаются в Центрально-Азиатском регионе и, особенно, в Республике Таджикистан [8]. Республика Таджикистан после приобретения независимости в 1999 году столкнулась с большими проблемами, присущими переходному периоду, которые еще больше усугубились в результате политической нестабильности и гражданской войны (1992 год). Таджикистан до приобретения своей независимости, среди всех других республик бывшего Союза был самой бедной страной. В стране за годы независимости, несмотря на значительные трудности в социально-экономическом статусе, при поддержке международных сообществ приняты серьезные меры по развитию всесторонних действий в области охраны здоровья женщин; ратифицированы важные международные документы в области защиты прав женщин и детей, получила развитие законодательная база охраны материнства и детства, создана служба репродуктивного здравоохранения. В 2002 году Правительством Республики Таджикистан принят Закон "О репродуктивном здоровье и репродуктивных правах". Проблемы охраны здоровья населения отражены в стратегических документах "Стратегия Республики Таджикистан по охране здоровья населения на период до 2010 года" и др. [56].

Снижение уровня рождаемости в разных странах ведет к сокращению населения и, следовательно, к уменьшению доли молодых людей в его структуре, что является значимым демографическим риском развития страны. Он проявляется, прежде всего, в снижении креативного потенциала, основным носителем которого является молодежь. Необходимость обеспечения демографической безо-

пасности, перехода на инновационное развитие определяет актуальность исследований репродуктивного поведения населения и факторов, его обуславливающих [52, 86, 323].

Женское репродуктивное здоровье зависит от многих факторов: наследственности, образа жизни, профессиональных вредностей, заболеваний различных органов и систем. В России, Таджикистане и других странах СНГ имеет место ухудшение репродуктивного здоровья женщин: абсолютное количество здоровых женщин не превышает 6%. Репродуктивная ситуация усугубляется увеличением частоты гинекологических заболеваний, в том числе, инфекций, передающихся половым путем, стабильно высоким уровнем абортот, бесплодия [7, 63, 253].

Важным социальным фактором, который может иметь глубокое воздействие на репродуктивное здоровье, является социально-экономический статус. Ряд социально-экономических факторов, таких как образовательный статус женщины, доход на душу населения, наличие работы, возраст в первом браке, продолжительность жизни и младенческая смертность, были зарегистрированы социологами как показатели, ассоциированные с рождаемостью [126, 273]. Как было установлено, низкий социально-экономический статус при отягчающих обстоятельствах, источниках стресса, таких как недоедание и финансовые трудности влияет на овариальный запас женщины, что следует помнить в подходе к бесплодным пациенткам [126].

Важную роль играет такой социальный фактор как рабочая занятость женщины до или во время беременности, которая ассоциировалась с целым набором других факторов, включая возраст женщины, индекс массы тела до беременности, намерения в отношении беременности, курение, потребление алкоголя, получаемый доход. Статус занятости значительно был ассоциирован со многими общими факторами риска неблагоприятных исходов беременности [278].

Учитывая такое разнообразие факторов влияния на репродуктивное здоровье женщины, ряд авторов делает вывод о необходимости междисциплинарных подхо-

дов к проблеме улучшения материнского и репродуктивного здоровья и исходов беременности у женщин, находящихся в неблагоприятном положении с точки зрения уровня образования, места проживания, фертильности и доступа к медицинскому обслуживанию [201].

Причины репродуктивных нарушений чрезвычайно разнообразны и не всегда четко определены. К ним, как уже упоминалось, можно отнести целый ряд факторов социальной среды: вредные привычки, негативные факторы производственной среды, несложившаяся семейная жизнь, изнурительный физический труд, стрессовые ситуации и др. [90]. К числу факторов риска нарушений репродукции в современных условиях принадлежат увеличение возраста матери, ожирение, курение, алкоголь, существующая патология и анатомические аномалии репродуктивной системы [120]. Отдельно выделяют медицинские факторы: генетические поломки кариотипов родителей, эмбриона, нарушения эндокринной системы, патологию развития матки, инфекционные заболевания, предшествующие аборт, мертворождения и др. [90].

В Российской Федерации среди всего женского населения бесплодием страдают 12 млн. женщин, а частота невынашивания беременности колеблется в пределах 10-25% от всех беременностей [65, 180]. Доля инфертильных браков составляет 12-30% и не имеет тенденции к снижению, поэтому необходимо осуществлять дальнейший поиск способов диагностики и лечения бесплодия и невынашивания беременности [57]. Авторы из Республики Казахстан указывают цифру 12% бесплодных браков, комментируя ее таким образом, что многие бесплодные индивиды оказываются вне брака, в связи с чем истинная частота бесплодия еще выше. При этом эксперты Всемирной организации здравоохранения считают, что 15%-ный уровень бесплодных браков являются серьезной проблемой здравоохранения [6].

По мнению О.И.Аполихина, Н.Г. Москалевой, В.А. Комаровой [7], возможны два пути решения проблемы улучшения репродуктивного здоровья

нации – экстенсивный и интенсивный. Экстенсивный путь предполагает лечение существующих заболеваний и их осложнений, так называемую третичную профилактику, требующую больших вложений на оказание медицинской помощи. Этот путь является затратным, но необходимым, и на сегодняшний день успешно реализуется в федеральных головных центрах, оказывающих высокотехнологичную и специализированную медицинскую помощь. Главный смысл интенсивного пути – сохранение здоровья, первичная профилактика, санитарно-просветительская работа, активное вовлечение самого человека в заботу о собственном здоровье. В условиях создания новых медицинских технологий оптимальным является одновременное усиление профилактики заболеваний. Раннее выявление заболеваний и формирование здорового образа жизни являются высокоэффективными и при этом малозатратными мерами. Подобная модель здравоохранения уже была создана в России в 1918 году Н.А. Семашко. В ее основу были положены единые принципы организации и централизация системы здравоохранения; равная доступность здравоохранения для всех граждан; первоочередное внимание детству и материнству; единство профилактики и лечения; ликвидация социальных основ болезней; привлечение общественности к делу здравоохранения. В настоящее время особое значение имеет повышение сознательности и ответственного отношения к здоровью, в том числе благодаря экономическим поощрительным мерам (например, индивидуализация страхования). Эффективными нужно считать именно те программы, которые при минимальных затратах дают максимальные социальные результаты, измеряемые в улучшении качества жизни населения страны и показателей его демографического здоровья [7].

Так, разработка экстенсивного пути решения проблемы улучшения репродуктивного здоровья в странах с низким и средним уровнем экономического развития показала, что, в отсутствие надлежащего медицинского обслуживания, заболевания матери и новорожденных способствуют высокой смертности. Серьезной проблемой является сочетание стратегий спроса и предоставления услуг.

Реализация этих мероприятий имела значительное влияние на сокращение мертворождаемости, перинатальной и неонатальной смертности [208].

В то же время для реализации имеющихся резервов регионам, помимо общих мер, предусмотренных государственными программами по охране репродуктивного здоровья, необходимо дополнительно акцентировать усилия на специфических задачах. Для каждой группы территорий характерны свои проблемы репродуктивного здоровья, приводящие, с одной стороны, к недореализации женщинами репродуктивных планов из-за бесплодия и, с другой стороны, к потере желанных детей вследствие самопроизвольных аборт, поздних аборт и мертворождаемости [47].

С учетом уже имеющихся знаний очерчен определенный круг приоритетных направлений в решении задач по сохранению репродуктивного здоровья. Это, прежде всего, снижение и профилактика материнской и перинатальной смертности, переориентация женщин с аборта как основного метода регулирования рождаемости на современные эффективные средства контрацепции, сексуальное воспитание, направленное на предупреждение нежелательной беременности и профилактика заболеваний, передающихся половым путем [106].

Следует учитывать и тот факт, что из 100 бездетных пар 40-46% не имеют детей по причине мужского бесплодия, что связано с генетикой, инфекциями, передаваемыми половым путем, влиянием на репродуктивное здоровье мужчины вредных факторов окружающей среды, условий работы и вредных привычек. Перечисленные факты убедительно доказывают важность бережного отношения к репродуктивному здоровью не только женщины, но и мужчины [106, 223].

Для выявления специфичных для регионов проблем, связанных с сохранением репродуктивных функций, особое внимание следует уделять анализу существующих и разработке новых критериев оценки репродуктивного здоровья.

По современным оценкам, характеристика репродуктивного здоровья женщины в качестве эколого-диагностического критерия включает в себя, как

минимум, 10 основных показателей: (1) угрозу прерывания беременности; (2) токсикоз 2-й половины беременности; (3) спонтанные аборт (прерывание беременности ранее 20 недель); (4) преждевременные роды (прерывание беременности до 37 недель); (5) преждевременное изгнание плодных вод; (6) аномалии родовой деятельности; (7) перинатальную патологию и смертность; (8) младенческую смертность; (9) патологию новорождённых; (10) врождённые пороки развития [62]. При этом важнейшим показателем репродуктивного здоровья населения следует считать материнскую и младенческую смертность [6].

Однако, по мнению А.К.Lawson, Е.Е.Marsh [209], клинические медицинские исследования, направленные на определение критериев нарушений репродуктивного здоровья, часто игнорируют индивидуальные характеристики женщин и, главное, их популяционную принадлежность.

## **1.2. Влияние этнических и климато-географических факторов на состояние репродуктивного здоровья женщин**

Исследование процессов адаптации различных этнических групп к климато-географическим условиям среды является приоритетным направлением в области медико-биологических исследований [2, 17, 45, 51, 189]. При этом этнос определяется как «группа людей, говорящих на одном языке, признающих свое единое происхождение, обладающих комплексом обычаев, укладом жизни, хранимых и освященных традицией и отличающих его от таковых у других групп» [33, 38].

Многочисленные исследования показывают, что жители различных географических регионов отличаются друг от друга особенностями морфофункциональных характеристик, показателями основного, белкового, липидного и минерального обмена, ферментативно-гормонального статуса, генетического аппарата клетки, реализацией репродуктивных функций. Особенно ярко эти признаки проявляются у жителей регионов с экстремальными условиями среды обитания [21, 30, 41, 68, 93, 139] или в случае глобальных изменений [173, 179, 199, 257, 285, 289].

Проведенные современными отечественными и зарубежными авторами многочисленные исследования свидетельствуют о том, что многовековое проживание человеческих популяций в привычных условиях среды обитания определило не только их внешний облик и культурные черты, но и специфические морфофункциональные характеристики, особенности жизнедеятельности организма в целом. Есть основания полагать, что большинство важнейших признаков у аборигенов различных климатогеографических регионов формировались на заре человеческой истории, то есть в те эпохи, когда зависимость человека от воздействия естественной среды обитания была еще очень велика [61, 102, 267].

Адаптивные изменения морфофизиологических структур, возникших в результате мутаций, полезных для жизнедеятельности в изменившихся условиях, закреплялись естественным отбором при сохранении основных генетических признаков, характеризующих человека. По мере развития общественного производства отношения между человеком и природой все более опосредуются социальными отношениями [50, 267].

В литературе имеются сведения о существовании этнических различий важнейших физиологических констант организма в функционировании не только отдельных ферментных систем, но и реакций нейроиммуноэндокринной системы на воздействие неадекватных экзогенных и эндогенных факторов [70, 154, 186].

В статье Н.А. Агаджаняна и И.И. Манаковой [2] представлен обзор данных о морфофункциональных особенностях и течении заболеваний у лиц с различной этнической и расовой принадлежностью. Показано, что эти особенности обусловлены генетическими, культурными, социо-экономическими и средовыми факторами.

Об этом же, в частности говорится в книге Н.Г.Гомбоевой [29] на примере анализа здоровья, демографической ситуации, адаптации различных этнических групп (русские, буряты) Восточного Забайкалья.

Репродуктивная функция женского организма особо чувствительна к воздействиям вредных факторов окружающей среды любой, даже малой, интенсивности, в том числе подпороговой [4, 64, 218].

С точки зрения выживания биологического вида репродуктивная система служит орудием естественного отбора в результате которого значительное число нежизнеспособных эмбрионов элиминируется [83, 166].

Результаты исследований Д.А.Ходжамуратовой и Т.А.Назаренко [101] подтверждают не только гетерогенность и сложность патологии с тяжёлой формой поражения репродуктивной системы, но и влияние на эти заболевания региональных особенностей. Подчеркивается, что в Республике Таджикистан эндокринные формы бесплодия у женщин встречались в виде гипоталамо-гипофизарной дисфункции (синдром поликистозных яичников - 24.7%), гиперпролактинемии - 18.5%, гипоталамо-гипофизарной недостаточности (гипогонадотропный гипогонадизм - 2.8%), яичниковой недостаточности (гипергонадотропный гипогонадизм - 1.6%), врожденных пороков развития репродуктивных органов - 7.7%, гипотиреоза (синдром Ван-Вик-Росс-Хеннеса) - 8.6% случаев. Преобладание врожденных пороков развития репродуктивных органов и гипотиреоза в структуре эндокринных форм бесплодия являются характерными для Таджикистана. Как в мено-, так и постменопаузальном периоде зафиксированы нарушения репродуктивной системы у таджикских женщин, имеющие региональные особенности и связанные с этническими, климато-географическими, социально-экономическими условиями репродуктивной функции и репродуктивного поведения [74]. Установленные особенности требуют новых подходов в профилактике и диагностике этих заболеваний у данного контингента больных в плане восстановления репродуктивной системы [101].

Л.В. Шолохов и соавт. [107] путем сравнения различных этнических групп Тофоларии (историко-культурного региона в центральной части Восточного Саяна на западе Иркутской области) показали, что у девочек этнических тофов и девочек-европеоидов уже в возрастной группе 7-11 лет имеются отличия в содержании активных фракций тиреоидных гормонов, свидетельствующих о различных механизмах поддержания тиреоидного гомеостаза. Данные различия сохраняются и в возрастной группе 12-14 лет, к имеющимся различиям добавляются изменения в гипофизарном отделе данной системы. Функционирование гипофизарно-тиреоид-



ного звена системы нейроэндокринной регуляции у девушек 15-18 лет, являющихся коренными жителями Тофаларии, протекает в более экономичном режиме. Это является, по-видимому, следствием генетически детерминированной долговременной адаптации организма коренных жителей к экстремальным климато-географическим факторам окружающей среды.

Научная оценка особенностей репродуктивного здоровья девочек-подростков Мордовии представлена в работе Н.А. Буралкиной [18], девушек разных этнических групп Алтая - в статье Э.С. Вемиляевой, Е.Г. Воронкова [20].

В статье Е.М.Александровой с соавт. [4] представлены результаты исследования акушерской патологии, темпов роста плода, морфометрических показателей женщин различных этнических групп. Определена перспективность этнического направления при разработке региональных стандартов.

В работе А.В. Лабыгиной и соавт. [64] установлена значимость изменений гормонов щитовидной железы при бесплодии у разных этносов: для бесплодных и фертильных русских женщин, проживающих в республике Бурятия, информативными признаками являются показатели уровня тиреотропного гормона, для бесплодных и фертильных буряток - показатели связанного тироксина, а для женщин европеоидов с бесплодием, миомой матки и эндометриозом, проживающим в Иркутской области, - уровни тироксина и трийодтиронина.

Л.Ф. Писаревой [81] изучено состояние гормонального статуса у женщин различных национальностей (алтайки, бурятки, русские, тувинки, хакаски), проживающих на территории Сибири и Дальнего Востока, показано, что каждая этническая группа уникальна, имеет присущий только ей гормональный статус. Выявлены этнические различия в физическом статусе (рост и вес) женщин. Предполагается, что риск развития рака молочной железы связан с нарушением баланса в гормональном гомеостазе, вызванным воздействием внешнесредовых факторов. Информация об особенностях распределения количественных показателей гормонального статуса и системном характере реакций эндокринных желез у коренных жителей Памира представлена также А.В.Степновой [100].

По данным И.В.Радыш и соавт. [83], имеются значительные внутригодовые колебания фертильности у всех женщин, проживающих в условиях Заполярья. Особенностью гормонального гомеостаза у женщин Крайнего Севера является высокий процент дополнительных подъемов пролактина и гонадотропинов в плазме крови, особенно лютеинизирующего гомона. Установлено, что у женщин полярных регионов наблюдается снижение фертильности в период полярной ночи. В частности, у эскимосок описано прекращение менструаций в этот период.

L.M.Christian et al. [147] в своих исследованиях показали, что, у афро-американских женщин количество преждевременных родов в два раза больше, чем у белых.

F.Wakeel et al. [335] изучали влияние расовых и этнических факторов на беременность. С использованием многопараметрических обобщенных линейных моделей была показана связь между расово-этническими факторами женщин Лос-Анджелеса и беременностью.

К важным факторам, оказывающим неблагоприятное влияние на женский организм и потомство, относятся экологические воздействия, которые определяются состоянием воздушного бассейна, почвы, составом питьевой воды и пищи, атмосферными явлениями, солнечной активностью [3, 9, 32, 109, 111, 309]. Характер и количество принимаемой пищи в отдельных регионах также нередко оказывается связанными с репродуктивным здоровьем женщин, как показано китайскими исследователями в работе по влиянию на эту важную функцию недостаточной и избыточной массы тела [185]. В связи с активно развивающимся сельским хозяйством в условиях рыночной экономики для повышения урожайности и сохранения продукции ежегодно вводится в широкую практику много новых химических **препаратов** различного действия (гербициды, фунгициды, инсектициды, протравители семян и другие). В литературе активно обсуждаются механизмы их воздействия на репродукцию живых организмов [1, 44, 339].

Именно с эколого-физиологическими особенностями женского организма коренных жительниц полярного региона связывают такие факты, что возраст менархе у девочек-эвенков - 13,2 года, у девочек Ненецкого округа - 12,6–13,0 лет. У

коренных жительниц Чукотки отмечается более поздний возраст менархе – 13,9 года [42].

Изучение С.М.Мухамадиевой [74] репродуктивной функции в условиях жаркого климата выявило, что средний возраст наступления менархе в Индии – в районах Дакамского плоскогорья – 13,5 лет, а в штате Бихар – 12,9 лет. У девочек Бирмы и Асамма – 13,2 года, Нигерии – 14,3 года Сирии – 12,1, Таджикистана – 13,5 лет. По данным Н.Б. Тимофеевой, (2007), в Узбекистане средний возраст менархе у городских девочек составил 13,2 года, а у сельских – 14,4 года.

Эколого-физиологические исследования коренного населения выявили более позднее наступление менархе у женщин, проживающих в горных условиях. Установлено, что у девушек высокогорных районов Кавказа первые месячные наступают на два года позже, чем у их сверстниц из равнинных областей. То же самое отмечено в условиях Восточного Памира (высота 3600 – 4000 м). Установлено более позднее созревание девочек-горянок Киргизии при наличии у них обильных (47,1 %) и болезненных (44%) месячных [42].

В ходе адаптации к конкретным природно-климатическим и социальным условиям формируется экологический портрет нового этноса с уникальной культурой и своеобразными морфофизиологическими признаками, в комплексе составляющих «тело» этноса, обеспечивающих длительные сохранения биологической и культурной определенности, влияние на репродуктивное здоровье [43, 104]. В современных условиях происходит процесс деградации этноса и обусловлено это цивилизацией, которая воздействует на этносы как мощный уничтожающий фактор [59]. Медицине надо менять свои устаревшие постулаты, вводить в практику новые научно обоснованные парадигмы, новые морально-нравственные и этические принципы с учетом индивидуальных, в том числе половозрастных, этнических особенностей человека. Это особенно важно, поскольку проблемы репродукции все активнее решаются с помощью экстракорпорального оплодотворения [316], которое требует обязательного учета этих особенностей. В связи с этим исследование этнических проблем адаптации лиц, проживающих в различных климато-географических регионах, представляется актуальным.

### **1.3. Роль генетических факторов в нарушениях репродуктивных функций**

Тот факт, что хромосомные нарушения могут лежать в основе бесплодия, невынашивания беременности и других проявлений нарушения репродуктивных функций сомнений ни у кого не вызывает [4, 37, 120, 124].

Многие исследователи считают, что потери плода чаще всего имеют иммунологическую природу, поэтому особую роль в репродуктивных неудачах отводят HLA-антигенам (HLA - human leukocyte antigens) [144, 146, 228]. Они расположены на поверхности всех клеток и осуществляют контроль иммунного ответа, а значит, играют важную роль в течении гестационного процесса. Антигены HLA представляют собой гликопротеиды (комплекс белков и углеводов), состав каждого из которых кодируется соответствующим HLA-геном 6-й хромосомы. Иначе говоря, индивидуальное сочетание HLA-антигенов у конкретного человека определяется индивидуальным сочетанием HLA-генов. Каждый из генов может иметь многие десятки вариантов (аллелей) - их разнообразные сочетания и формируют указанное выше множество комбинаций генов. Выделяют 2 класса антигенов HLA. К классу I относятся антигены локусов A, B и C, а к классу II - антигены локусов DR, DP и DQ. Антигены класса I присутствуют на поверхности всех ядерных клеток организма человека (а также - тромбоцитов), антигены класса II - на поверхности клеток, участвующих в иммунологических реакциях (B-лимфоцитов, активированных T-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток) [13, 50, 69].

Установлено, что у супружеских пар с невынашиванием плода общие антигены системы HLA встречаются чаще по сравнению с теми парами, где беременность протекает нормально [31, 97]. В частности, риск развития нарушения репродуктивной функции повышен в супружеских парах, если у потенциального отца в фенотипе присутствуют антигены HLA-B13 и/или DQB1\*0501 [57, 317].

Дело в том, на течение и исход беременности оказывают влияние иммунологические взаимоотношения между зародышем и материнским организмом. Организм матери может вырабатывать антитела к антигенам главного комплекса гистосовместимости эмбриона, что вызывает иммунные реакции несовместимости между организмом матери и эмбриона в период имплантации, следствием чего может быть невынашивание беременности. В связи с этим степень совместимости по аллелям HLA супругов может отражаться на течении беременности, а полное несовпадение HLA-генотипов, особенно II класса, является благоприятным фактором для развития беременности [11, 57].

О.Н.Беспаловой с соавт. [11], X.P.Wang, Q.D.Lin [338] было показано, что некоторые аллели изученных генов HLA II класса имеют протективный характер (аллели DRB1\*15, DQA1\*101, DQA1\*102, DQA1\*201) с точки зрения развития беременности, другие же могут предрасполагать как к единичному (спонтанному), так и к привычному невынашиванию беременности (аллели DRB1\*04, DQA1\*103, DQA1\*301 и DQB1\*302).

Определенные аллели HLA-генов II класса имеют отношение не только к невынашиванию плода, но и к серьезным осложнениям течения беременности [123, 277]. Так, исследование ассоциации между конкретными HLA класса Ia (HLA-A и -B) и класса II (HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1, -DPA1 и -DPB1) позволило установить, что, например, HLA-DPB1\*04: аллель встречалась значительно чаще среди женщин с тяжелой преэклампсией/эклампсией [169].

Не только полиморфная структура HLA-генов II класса играет важную роль для репродуктивного здоровья женщин. В последние годы HLA-антигены I класса привлекают все большее внимание с точки зрения их связи с осуществлением репродуктивных функций [5].

В связи с этим вполне можно согласиться с рассуждениями, выдвинутыми F.Grimstad, S.Krieg [180], согласно которым исследования последних лет показали, что чаще всего эти причины спорадического и привычного невынашивания бере-

менности носят иммуногенетический характер и связаны с аномальными реакциями естественных киллеров и Т-клеток эндометрия как лимфоцитов врожденного и адаптивного иммунного ответа. Именно в связи с этим проводится изучение аллельных вариантов генов, отвечающих за синтез человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) I класса и цитокинов, при этом были получены многообещающие результаты, хотя до настоящего времени они не настолько многочисленны, чтобы существенно повлиять на современное состояние иммуногенетики репродукции [73, 180].

Есть и еще один аспект, связанный с иммуногенетикой репродукции. Клетки иммунной системы с цитотоксической активностью несут на мембране рецепторы, способные распознавать молекулы HLA I класса и через полученный сигнал ингибировать или активировать названные клетки. К числу таких рецепторов принадлежат KIR - киллинговые иммуноглобулиновые рецепторы, и KLR - киллинговые лектиновые рецепторы [88, 183, 207]. Например, KIR, по мнению ряда исследователей, способствуют выполнению в организме двух функций - защите от инфекционных агентов (KIR A) и успеху репродукции (KIR B) через участие в ограничении врастания трофобласта [260] и формировании сосудистой сети плаценты [262].

Более детально охарактеризована роль лигандов KLR в реализации репродуктивного здоровья. В частности, молекула HLA-G относится к категории неклассических HLA класса Ib, определяет иммунотолерантность, распознается естественными киллерами и Т-лимфоцитами через KIR/KLR и поэтому играет важную роль в поддержании успешной беременности и материнской устойчивости к полуаллогенным антигенам плода. Было показано: определенные аллели гена HLA-G (14bp) встречались достоверно реже у женщин с привычным невынашиванием беременности, что позволяет предположить значение этого полиморфизма для реализации репродуктивной функции у женщин [112, 170]. Молекулы HLA-

МІСВ относятся к категории стресс-индуцированных, имеют популяционные особенности экспрессии и связаны с репродуктивным здоровьем [19].

Описана роль полиморфизма генов и других неклассических молекул гисто-совместимости I класса в развитии раннего невынашивания беременности - HLA-E и HLA-F [155].

Есть еще одна группа молекул в системе HLA - молекулы III класса, к которым относится, в частности, фактор некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ). Установлено, что один из механизмов предрасположенности к привычному невынашиванию беременности может быть обусловлен гиперсекрецией ФНО $\alpha$  на границе плодово-материнских тканей [95], но эта сторона иммуногенетики репродукции, пока еще мало раскрыта.

Исследование роли иммуногенетических факторов при нарушениях процессов репродукции в супружеской паре является одним из наиболее востребованных способов диагностики инфертильности. В настоящее время бесплодие и невынашивание беременности рассматриваются как мультифакторные заболевания, которые являются результатом совокупного влияния генетических и средовых факторов, роль которых различна для каждого клинического случая [57], а наши представления о роли генетических факторов в формировании репродуктивного здоровья постоянно расширяются.

#### **1.4. Роль эндокринных факторов в нарушениях репродуктивной функции у женщин**

Последние десятилетия ушедшего столетия характеризуются значительными достижениями в области диагностики и лечения, различных форм нарушения фертильности. Традиционно и вполне оправданно в структуре нарушений репродукции выделяют эндокринные факторы [28, 49, 190], поскольку в общей системе нейро-гормональной регуляции организма репродуктивным гормонам, обладающие широким спектром действия, высокой биологической активностью, выражен-

ным метаболическим эффектом, отводится особое место [120, 152]. Возможность адекватного приспособления организма женщины к окружающей среде во многом обеспечивается влиянием половых гормонов, изменение концентрации которых приводит к существенному различию в гуморальной регуляции функций организма [23, 49, 248].

Непосредственное участие в реализации репродуктивной функции принимают такие структуры ЦНС как гипоталамус и гипофиз, в котором образуются гонадотропные гормоны: лютеинизирующий и фолликулостимулирующий, а также пролактин, вовлеченный во многие физиологические процессы, в том числе в морфогенез, специфические клеточные функции, а также репродуктивное поведение в целом и гестационный процесс, в частности [84].

Следующим структурным звеном репродуктивной системы являются яичники, выполняющие в женском организме две важные функции: репродуктивную, выражающуюся в формировании женских половых клеток, и эндокринную, реализующуюся в продукции половых гормонов - преимущественно эстрогенов и прогестерона, а также их основного источника - андрогенов [39]. Яичник функционирует циклично и, следовательно, его строение и эндокринная продукция зависят от фазы менструального (овариального) цикла или наличия беременности [25, 58, 77].

Говоря о цикличности гормональной перестройки в организме женщины следует остановиться на следующем алгоритме. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), или фоллитропин, продуцируется гипофизом и вызывает рост и созревание фолликулов яичников, их подготовку к овуляции [82]. Важнейшим регулятором ФСГ в женском организме служит антимюллеров гормон (АМГ), вырабатываемый особыми клетками гранулезы растущих фолликулов и используемый в настоящее время для определения овариального резерва женщин [16, 82, 137, 160, 282], при этом фолликулярный окислительно-восстановительный баланс может иметь важное значение для качества эмбрионов во время экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [196].



Под влиянием фолликулостимулирующего гормона в яичниках значительно ускоряется рост фолликулов с размером от 2-х до 10 мм, который занимает около 7 дней [151]. Далее происходит селекция доминантного фолликула, у которого появляются рецепторы к лютеинизирующему гормону и начинается продукция эстрадиола в кровь [12, 175].

Если биологическое действие ФСГ прямо направлено на фолликулогенез, то влияние лютеинизирующего гормона (ЛГ) на развитие фолликулов связано с его способностью модулировать продукцию половых стероидов (стероидогенез) [226].

Так, под влиянием лютеинизирующего гормона в тека-клетках яичника из холестерина образуются андрогены. Андрогены из тека-клеток попадают в клетки гранулезы (клетки зернистого слоя фолликулярного эпителия), где под действием фолликулостимулирующего гормона на ароматазном ферментативном комплексе превращаются в эстрогены, в частности, тестостерон превращается в эстрадиол [67].

Тестостерон является наиболее важным андрогенным и природным анаболическим гормоном мужчин и женщин [67]. Нарушения репродуктивной функции женщины довольно часто наблюдаются при гиперандрогении – патологическом состоянии, обусловленном изменением секреции андрогенов, нарушением их метаболизма и связывания на периферии. Андрогены, являясь непосредственными предшественниками женских половых гормонов, необходимы в развитии репродуктивной функции и поддержании гормонального гомеостаза. Нарушение биосинтеза и метаболизма андрогенов оказывает длительное, стойкое влияние на различные звенья репродуктивной системы женского организма. При этом повышенный уровень тестостерона у женщин может иметь надпочечниковое или овариальное происхождение, а чтобы выявить причину гиперандрогении помогает диагностическое определение уровня дегидроэпиандростерона, который синтезируется, в основном, корой надпочечников и лишь частично - половыми железами. Гиперандрогению у женщин нередко называют болезнью века и связывают с

научно-техническим прогрессом, повышением психической и физической активности, урбанизацией, влиянием стрессовых ситуаций [90, 91].

Эстрадиол - главный эстроген, функционирующий с момента полового созревания до менопаузы; он несет ответственность более чем за четыреста функций в организме женщины. Эстрадиол, помимо яичников, в небольшом количестве может также вырабатываться в сетчатой зоне коркового вещества надпочечников. Многие исследователи считают избыточное содержание эстрогенов возможной причиной возникновения рака эндометрия и молочной железы, особенно у женщин, страдающих ожирением [67].

По мере формирования доминантного фолликула и усиления продукции эстрадиола идет снижение уровня ФСГ и, как следствие, обратное развитие остальных (нелидирующих) фолликулов, а лидирующий фолликул переходит с ФСГ-зависимого на ЛГ/ФСГ-зависимый этап. По мере развития доминантного фолликула он заполняется фолликулярной жидкостью, содержащей, в частности, эстрадиол и оттесняющей яйцеклетку к одному из полюсов, превращая фолликул в граафов пузырек [26]. Весь этот механизм входит в понятие "двухклеточная теория стероидогенеза" [91, 175]. Кульминацией нейрогуморальных процессов, обеспечивающих цикличность функций репродуктивной системы, является овуляция [25].

В ходе овуляции фолликул лопается, и яйцеклетка отправляется в маточную трубу, а на месте бывшего фолликула остается "желтое тело", являющееся важнейшим эндокринным образованием, продуцирующим уже другой гормон - прогестерон. Это приводит к значительному увеличению количества прогестерона в организме, уровень которого достигает максимума примерно за 7 дней до начала менструации [22, 260].

Прогестерон является не только одним из стероидных гормонов, но и практически родоначальником их подавляющего большинства [67]. Приоритетной функцией для прогестерона является поддержка беременности, поскольку его биологическая роль заключается в подготовке стимулированного эстрогенами эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки [54, 55, 263, 319].

Рецепторы к прогестерону (два типа) содержатся не только в эндометрии, миометрии, преовуляторных и лютеинизированных гранулезных клетках, желтом теле, яичках, молочных железах, но и в эндотелии, тимусе, остеобластах, бронхах, легких, поджелудочной железе. Дефект рецепторов приводит к отсутствию характерных для секреторной фазы менструального цикла изменений эндометрия. Полная резистентность рецепторов сопровождается женским бесплодием, частичная - возможным бесплодием и спонтанными выкидышами [67].

Что касается желтого тела как основного продуцента прогестерона, то, если яйцеклетка не была оплодотворена, желтое тело ещё функционирует в течение 12-15 дней. По окончании этого срока, оно погибает и у женщины наступает менструация [39].

При оплодотворении яйцеклетки желтое тело, как уже было сказано, способствует наступлению беременности. В этом случае оно остается активным в течение 13-15 недель с момента оплодотворения. После 15-той недели желтое тело передает свои «полномочия» плаценте. На этом желтое тело прекращает свою деятельность, а на его месте образуется едва заметный рубец [82, 84].

Определенного внимания требует процесс имплантации оплодотворенной яйцеклетки как таковой, а также паракринная и аутокринная регуляция этого процесса, инициируемая имплантацией [131, 161, 202, 315, 321, 322]. Процесс имплантации протекает в несколько стадий: (1) нестабильная адгезия оплодотворенной яйцеклетки (бластоцисты) к функциональному слою эндометрия (децидуальной оболочке), (2) стабильная адгезия, (3) стадия инвазии с формированием трофобласта последующими процессами ангиогенеза [142, 220, 250, 308, 327]. Во время стадии стабильной адгезии очень важная роль принадлежит молекулам адгезии - E-кадгеринам ворсинок (пинопод) бластоцисты [220, 269] и интегринам децидуальной оболочки [135, 211, 247, 310], регулируемые эстрадиолом [157], а также гликопротеинам матки MUC1, экспрессия которых регулируется прогестероном [162, 236]. Огромное значение в процессе имплантации для развития как трофобласта, так и децидуальной оболочки через пролиферативную активность

клеток имеют ростовые факторы - эпидермальный ростовой фактор [212, 229, 318, 319], фактор некроза опухолей  $\alpha$ , продуцируемый клетками и трофобласта, и эндометрия [239] и др. Важнейшее функциональное значение в реализации всех этих процессов принадлежит, в первую очередь, прогестерону [156, 165, 167, 178, 315].

Возвращаясь к регуляторной роли половых гормонов, можно добавить, что у женщин детородного возраста секреции гонадотропинов принадлежит весьма важная роль в регуляции менструального цикла. В период менопаузы выработка половых гормонов уменьшается и в силу отрицательной обратной связи секреция гонадотропинов гипофизом (в частности, ФСГ) значительно повышается, оказываясь более высокой по сравнению с таковой в детородном периоде [14, 24, 53, 105]. Низкие уровни гонадотропинов могут наблюдаться, например, при гипофизарной недостаточности [53, 105, 222]. При задержке полового развития диагностика гормональных нарушений у девочек проводится по схеме, соответствующей выявлению недостаточности функции яичников. Констатация повышенного уровня ФСГ в крови служит основанием для проведения полного эндокринологического и генетического обследования. В случаях раннего полового созревания концентрация гонадотропинов в крови бывает повышенной по сравнению с нормальным для данного возраста уровнем [53].

В передней доле гипофиза лактотрофными клетками синтезируется еще один важный для реализации репродуктивной функции гормон - пролактин. Число этих лактотрофных клеток резко возрастает при беременности под влиянием эстрогенов. Пролактин - один из наиболее древних гормонов гипофиза, так как он, кроме млекопитающих, содержится у животных, не имеющих систем лактации [56, 98, 126]. Рецепторы пролактина присутствуют в клетках многих тканей: в печени, почках, надпочечниках, яичках, яичниках, матке и других тканях. Основная функция пролактина - стимуляция лактации, кроме этого, поскольку по структуре он несколько похож на гормон роста, то может оказывать аналогичное действие на организм, хотя и в несколько меньшей степени [66].

Было установлено, что как гиперпролактинемия, так и гипопролактинемия способствуют репродуктивной дисфункции и нередко служит причиной бесплодия не только у женщин, но и у мужчин [163, 230].

В настоящее время выявлена тесная связь гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем, которая осуществляется благодаря наличию общих центральных механизмов регуляции. Функции половой и тиреоидной систем регулируются тропными гормонами передней доли гипофиза. Тиреотропин-рилизинг гормон (тиролиберин) гипоталамуса является стимулятором не только тиреотропного гормона (ТТГ), но и пролактина гипофиза, поэтому дисфункция гипофизарно-тиреоидной системы приводит к изменению не только гонадотропинов, но и пролактина [67].

Действительно, самой распространенной эндокринной патологией у женщин репродуктивного возраста являются заболевания щитовидной железы [79, 99]. Патология щитовидной железы может быть причиной преждевременного или позднего полового созревания, нарушений менструального цикла, бесплодия, галактореи, невынашивания беременности, патологии плода и новорожденного. В свою очередь, состояние репродуктивной системы оказывает значительное влияние на функцию щитовидной железы. Подтверждением этого является изменение тиреоидной функции во время беременности и лактации у пациенток с доброкачественными опухолями и гиперпластическими процессами женских половых органов. В настоящее время доказано, что эстрогены оказывают на щитовидную железу выраженное стимулирующее действие прежде всего за счет интенсификации синтеза тироксин-связывающего глобулина в печени. Кроме этого, эстрогены повышают чувствительность тиреотрофов гипофиза к тиролиберину. Напротив, в условиях длительной гипоестрогении снижается чувствительность тиреотрофов к тиролиберину, что можно рассматривать как один из возможных механизмов развития вторичного гипотиреоза у женщин с гипоестрогенными состояниями [79, 92, 99].

Экспериментальные работы, проведенные в последние десятилетия, представили доказательства присутствия рецепторов к тиреотропному гормону и трийодтирону в яичнике и, таким образом, прямого влияния тиреоидной дисфункции на стероидогенез и созревание ооцитов. Тиреоидные гормоны действуют однонаправленно с фолликулостимулирующим гормоном, оказывая прямое стимулирующее действие на функции гранулезных клеток (включая их морфологическую дифференциацию), стимулируют секрецию прогестерона и эстрадиола; влияют на способность ооцитов к оплодотворению, качество и жизнеспособность эмбрионов [79, 100].

Разнообразным нарушениям репродуктивной функции у женщин нередко сопутствуют изменения функции надпочечников, которые проявляются повышением в крови таких стероидов как кортизол, а также 17-гидроксипрогестерона как промежуточного продукта синтеза стероидов в корковом слое надпочечников и гонадах [72].

В клинической практике почти не встречаются изолированные нарушения эндокринных желез. Обычно имеет место преимущественное нарушение функций одной железы в сочетании с более или менее выраженными нарушениями других сопряженных функций. Это является следствием взаимодействия гормонов между собой, которое может проявляться уже на уровне их синтеза. В связи с этим изучение гормонов должно проводиться комплексно с учетом их перmissive действия [53, 92, 99, 108].

### **1.5. Роль иммунной системы в нарушении репродуктивной функции у женщин**

В настоящее время известно, что около 80% ранее необъяснимых случаев повторных потерь беременности связано с нераспознанными иммунологическими нарушениями [207].

Важным методом обследования у пациенток с нарушением репродуктивной функции представляется исследование иммунного статуса, поскольку иммунная

система женского репродуктивного тракта, по мнению S.K.Lee et al. [210] имеет две основные функции: защиту от микробов и сохранение беременности на определенный срок.

Исследование иммунологии репродуктивного процесса, происходящего в женском организме, довольно значительно продвинулось в последние годы [27, 225, 308], при этом довольно детально охарактеризованы при беременности и нарушениях репродуктивных функций все три основные популяции лимфоцитов - В-клетки, Т-клетки, естественные киллеры, а основным биотопом, где происходят все основные молекулярные [235, 246, 268, 288, 301] и клеточные [237, 243, 274, 275] иммунологические процессы, а также структурно-функциональные изменения [227, 241, 249, 279, 291], служит эндометрий [200]. Очень важная функция в этом биотопе принадлежит различным цитокинам иммунной системы, как, например, эпидермальному ростовому фактору в имплантации оплодотворенной яйцеклетки [305, 318], фактору некроза опухолей  $\alpha$  [127, 129, 141], интерлейкину-1 [191, 234, 304, 314, 333], интерлейкину-6 и рецептору к нему на эндометрии gp130 [150, 233], интерлейкину-10 [283], хемокинам [182].

Имунофенотипирование лимфоцитов периферической крови и оценка присутствия иммунокомпетентных клеток в тканях позволяет выявить отклонения от нормы и определить количественный состав клеток, ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов и аутоантител [332].

Естественные киллеры (ЕК, NK, CD16+CD56+), будучи лимфоцитами врожденного иммунитета, играют важную роль в механизмах иммунной защиты и способствуют либо репродуктивному успеху, либо невынашиванию беременности [214, 231, 232, 251, 256], о чем свидетельствует соответствие роста содержания ЕК в крови женщин развитию репродуктивных нарушений [145, 168, 192].

Это обусловлено способностью ЕК экспрессировать на своей поверхности особую категорию рецепторов – ингибирующих и активирующих, лигандами для которых служат молекулы HLA I класса. Большая часть рецепторов имеет иммуноглобулиновую природу (KIR) и определяется на поверхности ЕК с помощью маркеров CD158a-z. Лигандами для этих рецепторов чаще служат классические

[HLA-A,B,C] молекулы гистосовместимости I класса, хотя в единичных случаях KIR могут вступать во взаимодействие с некоторыми неклассическими молекулами гистосовместимости I класса, например, HLA-G. Помимо KIR, у ЕК есть ингибирующие и активирующие лектиновые рецепторы (KLR), основными лигандами для которых служат неклассические молекулы гистосовместимости I класса, а также стресс-индуцированные молекулы клеток. Таким образом, во взаимодействии с классическими HLA I класса на поверхности здоровых клеток принимают преимущественное участие ингибирующие рецепторы ЕК, в связи с чем здоровые клетки не подвергаются цитотоксическому воздействию со стороны ЕК. Если же клетка чужеродна (несет аллогенные HLA-молекулы), или повреждена патологическим процессом, или стресс-индуцирована, то через воздействие на активирующие рецепторы она вызовет атаку естественного киллера [88, 110, 22].

Естественные киллеры очень широко представлены в месте контакта организма матери и плода, где на ранних сроках беременности присутствуют клетки трофобласта плода, характеризующиеся выраженной экспрессией HLA-G (неклассических молекул гистосовместимости I класса) [88, 153, 240, 276, 307]. По мере формирования плаценты начинает преобладать экспрессия HLA-C (классических молекул гистосовместимости I класса) [149, 307]. На долю ЕК в децидуальной оболочке матки приходится около 20-30% от числа клеток костномозгового происхождения, где они ограничивают вращение трофобласта и контролируют развитие плаценты [110, 198].

Растворимые HLA-G взаимодействуют с KIR - иммуноглобулиновыми активирующими рецепторами естественных киллеров CD158d, которые инициируют сигнальные пути провоспалительных и проангиогенных реакций. В результате постоянной активации CD158d у ЕК наблюдаются морфологические изменения, которые указывают на старение этих клеток и формирование секреторного (а не цитотоксического) фенотипа. Программа секреторного фенотипа реализуется обычно в ответ на онкогены или повреждение ДНК, а выделяемые секреторные продукты способствуют ограничению роста клеток и репарации тканей. В матке беременной женщины секреторные продукты, индуцируемые сигнальными



системами от CD158d, стимулируют ремоделирование сосудов и ангиогенез через формирование трубок из эндотелиальных клеток, то есть играют существенную роль в развитии плаценты на ранних сроках беременности [271]. Есть данные, свидетельствующие о роли KIR-гаплотипа в нарушениях репродуктивных функций у женщин [116, 221, 258].

По мере формирования плаценты, как было указано, начинает преобладать экспрессия HLA-C, служащих индуктором преимущественно ингибирующих сигналов, при этом некоторые аллели генов, отвечающих за взаимодействие этих молекул с KIR естественных киллеров, могут сочетаться с нарушением плацентарного барьера и подавлять рост плода [149].

Есть также данные о том, что экспрессия KIR и KLR матки вне беременности зависит от фазы менструального цикла [193], хотя вопрос о биологическом значении этого феномена пока еще не решен.

Существуют данные о похожем механизме регуляции с участием ингибирующих и активирующих лектиновых рецепторов (KLR) у T $\gamma\delta$ -лимфоцитов [119], также заселяющих децидуальную оболочку.

Помимо ЕК и T $\gamma\delta$ , в слизистой оболочке матки повышено содержание еще одной категории лимфоцитов врожденного иммунитета - ЕКТ (CD3+CD56+) [110, 145, 176]. Эти клетки, заселяющие слизистые оболочки, обладают очень выраженным регуляторным эффектом через продукцию цитокинов и в зависимости от их субпопуляционной принадлежности могут регулировать соотношение Т-хелперов 1-го и 2-го типа (то есть соотношение реакций клеточного и гуморального типа), а могут оказывать иммуносупрессорное воздействие [89].

Среди клеток врожденного иммунитета определенная роль в формировании плаценты принадлежит макрофагам децидуальной оболочки матки. Среди них различают 2 фенотипа - CD11c high (20%) и CD11c low (68%). Экспрессия CD11c high ассоциирована с метаболизмом липидов, воспалением, презентацией антигенов плода, а CD11c low макрофаги связаны с образованием внеклеточного матрикса, регуляцией мышечной ткани и клеточного роста в процессе формирования плаценты [188].

Что касается вовлечения Т-лимфоцитов в иммунные процессы, связанные с репродуктивной функцией, то здесь очень велика роль пролактина. Этот гормон при контакте с клетками иммунной системы выполняет роль цитокина. В частности, анализ внутриклеточных сигнальных путей в процессе активации генов ИЛ-2 как Т-клеточного ростового фактора и пролактина, позволяет предположить, что действие этих двух цитокинов высоко скоординировано, когда они одновременно воздействуют на рецепторы Т-лимфоцитов [306].

Содержание Т-лимфоцитов в децидуальной оболочке достаточно высоко в начальный период после ее формирования, хотя и несколько ниже, чем ЕК, но к концу беременности их количество снижается до 5-8% от общего числа лейкоцитов. В состав Т-клеток этой локализации входят как CD4<sup>+</sup> (Т-хелперы), так и CD8<sup>+</sup> (цитотоксические Т-лимфоциты, ЦТЛ). Интересно, что в процессе беременности в децидуальной оболочке несколько преобладают Т-хелперы 1-го типа, а в крови - Т-хелперы 2-го типа [110].

В научной литературе обсуждается вопрос о роли Т-хелперов 17-го типа в нарушениях репродуктивного здоровья женщин. Эти клетки продуцируют цитокины выраженного провоспалительного действия. Сообщается, что содержание Тх17 клетки значительно увеличивается в децидуальной оболочке женщин с невынашиванием беременности [244, 336]. Однако оказалось, что это происходит только в при наличии кровотечения [244], и было предположено, что рост Тх17 является следствием, а не причиной выкидыша [261].

Как известно, в процессе гестации Т-лимфоциты матери вовлекаются в иммунные реакции, направленные против аллоантигенов отца, присутствующие в организме плода. В связи с этим в составе децидуальной оболочки матки при беременности постепенно все большую роль начинают играть клетки с иммуносупрессорной активностью, что и является основным механизмом обеспечения иммунологической толерантности матери к полуаллогенным антигенным структурам плода. Наибольшую долю составляют регуляторные Т-клетки (Трег, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>) [117, 176, 181, 206] - лимфоциты тимического или периферического происхождения, основная функция которых заключается в

секреции цитокинов иммуносупрессорного действия - трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ), ИЛ-35, ИЛ-10 и др. [110, 117]. Судя по экспериментальным данным, значение Трег в развитии иммунотолерантности матери к плоду формируется довольно рано, поскольку введение этих клеток экспериментальным животным непосредственно перед развитием беременности способствует возрастанию уровней цитокинов этих клеток - ТФР $\beta$  и ИЛ-10, а после наступления беременности не оказывает влияния [337]. Показано также, что при дефиците Трег, формирующихся из Т-лимфоцитов других субпопуляций (так называемые индуцибельные Т-рег) у женщин появляется склонность к спонтанным выкидышам на ранних сроках беременности [121].

Помимо Трег, в процессе иммуносупрессии при беременности принимают участие и регуляторные В-лимфоциты (Врег), секретирующие такой супрессорный цитокин как ИЛ-10 [176].

Установлено, что к формированию пула регуляторных Т- и В-клеток, то есть к развитию иммунотолерантности организма матери к антигенам плода, причастны гонадотропины, прогестерон, эстрадиол, если они действуют в физиологических концентрациях. Этот эффект не реализуется, если уровень половых гормонов превышает физиологическую норму [174].

Таким образом, развитие беременности при реализации репродуктивной функции требует толерантности организма женщины к генетически чужеродным отцовским антигенам развивающегося плода. Одним из основных эволюционно закрепленных механизмов такой иммунотолерантности является системное возрастание доли клеточной популяции материнских регуляторных Т-клеток (FoxP3+), специфичных к антигенам плода. Снижение или отсутствие этого эффекта сопряжено с развитием таких осложнений как эклампсия, преждевременные роды, спонтанное невынашивание беременности [143, 171, 194].

Однако судьба этих регуляторных Т-клеток после родов не ясна. Исчезают ли они после рождения ребенка и генерируются ли *de novo* с каждой беременностью или они поддерживаются в течение длительного периода времени? Если

они сохраняются, будут ли они способствовать реализации репродуктивной функции в дальнейшем и наносят ли они какой-либо вред организму женщины?

К настоящему времени стало известно, что материнские CD4<sup>+</sup> Т-клетки, специфичные к антигенам, сохраняются на повышенном уровне в течение первых 100 дней после рождения ребенка, а затем уровень материнских Трег этой специфичности после родов постепенно уменьшается. При последующих беременностях пул регуляторных клеток становится еще больше по сравнению с первоначальной беременностью. Эти наблюдения свидетельствуют о возможности формирования регуляторных клеток памяти [283]. Из этих данных следует очень важный вывод о том, что чем чаще у женщины развиваются беременности, тем лучше у нее реализуется репродуктивная функция.

Что касается роли В-лимфоцитов в реализации репродуктивной функции, то она связана с выработкой антител этими клетками и интерпретируется довольно неоднозначно, поскольку В-клетки играют определенную роль как в формировании иммуноtolерантности, так и при патологии беременности [243], при этом важное значение придают В1-лимфоцитам как лимфоцитам слизистых оболочек и их секреторным продуктам - иммуноглобулинам, обладающим множественной специфичностью и способным в связи с этим участвовать во взаимодействии с аутоантигенами [110].

Считается, что именно повышение уровня В1-лимфоцитов в сочетании с нарастанием числа естественных киллеров, осуществляющих реакции антителозависимой цитотоксичности, как раз и является решающим фактором запуска реакций, связанных с отторжением плаценты и невынашиванием беременности, в частности, при аутоиммунных процессах в щитовидной железе [177].

Соотношение фракций иммуноглобулинов крови (IgG, IgM, IgA), продуцируемых В-лимфоцитами, как и показатели фагоцитоза, во многом связанные с антителообразованием, тоже могут дать указания на возможные нарушения в течении иммунных процессов в организме пациентки [28, 121]. В то же время большинством современных исследований вопросы участия В-лимфоцитов и продуцируемых ими иммуноглобулинов разных классов (IgM, IgG, IgA, IgE) в

патогенезе нарушений репродукции рассматриваются, прежде всего, с позиций их роли в аутоиммунных процессах, нередко сопутствующих гестации [148, 255].

### **1.6. Аутоиммунные процессы и нарушения репродуктивной функции у женщин**

Как следует из представленных выше данных, нарушения репродуктивной функции у женщин довольно часто имеют иммунную природу, при этом одним из важнейших механизмов невынашивания беременности связан со срывом иммунологической толерантности к антигенам плода в связи с генетически детерминированной или фенотипически обусловленной недостаточностью системы Т- и В-регуляторных клеток. На этом фоне создаются условия развития аутоиммунного процесса, проявлениями которого служит повышение уровня ЕК клеток и В1-лимфоцитов, нарушение соотношения Т-хелперов 1-го и 2-го типа [158, 205].

Отношения между аутоиммунными заболеваниями и репродукцией, как представляется, двунаправленны: с одной стороны, аутоиммунных заболевания могут негативно повлиять на женщин репродуктивного возраста, и, наоборот, беременность может повлиять на проявления аутоиммунных заболеваний. Так. Аутоиммунные заболевания не только увеличивают риск невынашивания беременности, но также уменьшают женскую плодовитость в целом, как и успех лечения бесплодия. В то же время беременность может иметь влияние на улучшение в течении аутоиммунного заболевания или его ухудшение. Во время беременности многие аутоиммунные заболевания переходят в стадию ремиссии только для того, чтобы снова вспыхнуть в раннем послеродовом периоде [177, 261, 325].

Было замечено, что примерно 20% женщин с привычным невынашиванием беременности имеют аутоиммунные нарушения, вызванные антифосфолипидными антителами. Кроме того, при патологии репродукции женщины часто имеют место высокий показатель наличия антиядерных антител, а также антител к компонентам щитовидной железы - тиреопероксидазе и тиреоглобулину [36, 114, 204, 205].

Аутоиммунный тиреоидит имеет важные последствия для зачатия, возникновения осложнений беременности, исхода беременности. Кроме того аутоиммунный тиреоидит может усугубить течение послеродового периода, неблагоприятно влияет на исходы экстракорпорального оплодотворения [197]. Наконец, последствия аутоиммунного тиреоидита могут иметь важные последствия для потомства. A.F.Muller, A.Berghout [242] показали связь между аутоиммунной гипо- и гиперфункцией во время беременности и акушерскими осложнениями. Послеродовой тиреоидит, по мнению авторов, связан с наличием аутоантител к тиреопероксидазе, то есть является аутоиммунным тиреоидитом.

В ходе исследований ученым удалось достоверно показать связь между уровнем аутоантител к тиреопероксидазе и наличием женского бесплодия. Дисфункция щитовидной железы при наличии антител к тиреопероксидазе является условием нарушения функции яичников. У женщин с указанным аутоиммунным проявлением, прежде всего, наблюдается снижение уровня свободного тироксина, что при беременности сопровождается дисфункцией урогенитального тракта, нарушением развития плода и риском спонтанного аборта [264]. При аутоиммунном тиреоидите в эндометрии значительно снижается продукция Т-клетками ИЛ-4 и ИЛ-10 - цитокинов, столь важных для гестационного процесса, и происходит индукция поликлональных В-лимфоцитов, не обладающих органоспецифичностью, что может нарушать иммунотолерантность, сопутствующую беременности [213, 284, 328]. Клиническая практика подтверждает, что одновременному многократному росту уровня антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину у беременных женщин довольно часто сопутствовали преждевременные роды и невынашивание беременности [132].

Как утверждают K.Porpe et al. [265], аутоиммунный тиреоидит может не влиять на нормальную имплантацию эмбриона, но риск ранних репродуктивных потерь при этом значительно увеличивается. В то же время J.Bellver et al. [128] под-

твердили высокую распространенность тиреоидных аутоантител при нарушениях репродуктивных функций.

Еще большее распространение в качестве причины нарушения репродуктивной функции у женщин получил антифосфолипидный синдром [71, 125, 140, 203, 245].

Антифосфолипидный синдром является аутоиммунным состоянием гиперкоагуляции, которое связано с антифосфолипидными антителами [287].

Согласно современным представлениям, в основе антифосфолипидного синдрома лежит образование в организме в высоком титре аутоантител, взаимодействующих с отрицательно заряженными плазменными фосфолипидными мембранами и связанными с ними белками-гликопротеинами. Основными мишенями антифосфолипидных антител являются несущие отрицательный заряд кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидиловая кислота, а из белковых компонентов -  $\beta$ 2-гликопротеин-1, аннексин V и протромбин [35, 75, 324].

Антитела, участвующие в патогенезе антифосфолипидного синдрома представляют собой семейство гетерогенных ауто- и аллоиммунных иммуноглобулинов, принадлежащих различным классам: IgG, IgA, IgM [94, 248].

Взаимосвязь между различными по специфичности аутоантителами и патогенезом антифосфолипидного синдрома неравнозначна. Так, в развитии патологии беременности большую роль отводят IgG-антителам к  $\beta$ 2-гликопротеину-1, а точнее, аутоантителам к первому домену этого белка [118, 159], поскольку именно они провоцируют потерю плода в результате стимуляции тромбообразования [113].

С проявлениями антифосфолипидного синдрома очень тесно связаны и IgG-аутоантитела к протромбину [130, 286, 298, 334]. Особенно велико диагностическое значение этих аутоантител в распознавании антифосфолипидного синдрома, когда параллельно с ними обнаруживают анти- $\beta$ 2-гликопротеин-1 и волчаночный антикоагулянт [297].

Антифосфолипидные антитела, к которым относятся так называемые антикардиолипиновые антитела и волчаночный антикоагулянт, представляют собой группу гетерогенных антител, связывающих фосфолипид-белковые комплексы. Гораздо чаще определяют аутоантитела к фосфолипидам (АФА), которые включают суммарные антитела к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте. В то же время в клинической практике иммуноферментное определение антител к кардиолипину, которые являются основной фракцией АФА, служит одним из наиболее ценных и стандартизованных тестов для диагностики антифосфолипидного синдрома [85, 215].

Определенное значение в диагностике антифосфолипидного синдрома имеет и наличие аутоантител к аннексину V. Аннексины - это семейство, состоящее из 12 белков, способных к кальций-зависимому взаимодействию с фосфолипидами [292], при этом аннексин V конкурирует с факторами коагуляции, нарушая процессы свертывания крови [134]. Поскольку аннексин в довольно большом количестве экспрессируется плацентой [136], то наличие в организме женщины антител к нему будет способствовать тромбообразованию в плацентарной ткани [329].

Наличие совокупности аутоантител против фосфолипидов, носящих название волчаночного антикоагулянта, можно обнаружить по удлинению времени свертывания крови с использованием самых различных тестов [266], а его выявление в крови является качественным проявлением действия определенных уровней аутоантител к фосфолипидам на систему гемостаза [87, 172].

Патогенез антифосфолипидного синдрома заключается в следующем. Тромбозы, являющиеся ключевым фактором болезни, могут быть результатом различных механизмов, включая участие эндотелиальных клеток, моноцитов, тромбоцитов, компонентов свертывающей системы, а также блокирование фибринолитического и антисвертывающего путей. Пусковым моментом является связывание антифосфолипидных антител с рецепторами на клетках-мишенях, вызывающее их активацию и ведущее к тромбозам в крупных сосудах [164].



Рецепторы, присоединяющие такие аутоантитела, чрезвычайно разнообразны по своему составу. К ним относятся аннексин А2 на эндотелиальных клетках [224, 281, 313, 341], аполипопротеин Е рецептор 2 на моноцитах, эндотелии, клетках трофобласта [272, 280, 330], рецептор к липопротеинам низкой плотности [259] и мегалин [238] на эндотелиальных клетках, Toll-подобные рецепторы 2 и 4 на моноцитах и эндотелиальных клетках [115, 262, 290, 313]. Показано также, что  $\beta$ 2-гликопротеин-1 может находиться на поверхности тромбоцитов и присоединять соответствующие антитела [302, 303, 331]. Результатом всех этих взаимодействий является гиперплазия сосудов с развитием хронической васкулопатии с нарушениями процессов свертывания крови [138].

Антифосфолипидный синдром проявляется артериальными или венозными тромбозами в сосудах различного калибра и очень тесно связан с нарушениями репродукции [130, 133] и осложнениями беременности в виде преэклампсии/эклампсии [216, 340]. По мнению M.Sugiura-Ogasawara et al. [320], причиной невынашивания беременности на более поздних сроках при прогрессировании антифосфолипидного синдрома является развитие тромботической васкулопатии спиральных артерий плаценты. Помимо патологии беременности, синдром характеризуется гангреной и язвами конечностей, инфарктами органов, неврологической симптоматикой (инсультами, рассеянным склерозом, судорожным синдромом), некоторыми психическими заболеваниями и прочими симптомами, нарушений свертывания крови. В результате повышается опасность микротромбозов, а у беременных нарушается формирование плаценты и происходит выкидыш [122].

Антикардиолипиновые антитела, анти- $\beta$ 2-гликопротеины 1 и волчаночный антикоагулянт, как упоминалось, являются основными группами аутоантител, определяющими развитие этого синдрома [283, 293]. При одноплодной беременности с первичным антифосфолипидным синдромом антикардиолипиновые антитела являются наиболее распространенным признаком антифосфолипидного синдрома [270]. В то же время антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I служили основным

признаком, связанным с низким коэффициентом рождаемости, высокой частотой преэклампсии, внутриутробного ограничения роста плода и мертворождения по сравнению с присутствием только антикардиолипидных антител или волчаночного антикоагулянта. Если же регистрируются все три признака, то, по данным G.Saccone et al. [283], несмотря на терапию, шанс удачного завершения беременности составляет лишь 30%.

В последние годы многие исследователи сосредоточили свои усилия на разработке методов количественной оценки риска развития тромбозов и потери плода при антифосфолипидном синдроме [130, 254, 294, 295]. Для этой цели предлагаются шкалы, расчет которых основан на сочетании различных лабораторных признаков антифосфолипидного синдрома. Примером могут служить такие шкалы, внедренные, в частности, в Объединенном королевстве (Великобритания), как, например, шкала aPL-S, включающая 6 показателей на основе аутоантител (IgG/IgM антитела к кардиолипину, IgG/IgM антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину-1, IgG/IgM к фосфолипидам/ протромбину) и 5 показателей определения волчаночного антикоагулянта [253, 293], с также шкала GAPSS, основанная на 16 показателях [252, 296, 299, 343].

### **Резюме к главе 1**

1. Охрана репродуктивного здоровья женщин является одной из важнейших медико-социальных проблем государственного значения, поскольку женское репродуктивное здоровье является главным потенциалом воспроизводства населения страны, ее демографическим ресурсом, без которого невозможен ни экономический, ни социальный рост государства.
2. Как физиологические показатели репродуктивного здоровья, так и характер его нарушений зависят от климато-географических и экологических условий, в которых проживает женщина, от ее этнической принадлежности.

3. Исследование роли иммуногенетических факторов при нарушении процессов репродукции являются чрезвычайно перспективным с точки зрения прогнозирования нарушений репродукции и борьбы с бесплодием, но этот аспект исследования проблемы еще далек от окончательного раскрытия роли иммуногенетики в формировании репродуктивного здоровья.
4. Значение гормонального статуса в формировании репродуктивного здоровья сомнений не вызывает, интенсивно изучается, при этом одним из актуальных направлений исследования остаются популяционные особенности гормонального обеспечения репродуктивных функций.
5. Иммунология репродукции, с одной стороны, требует углубленной расшифровки иммунологических механизмов, а с другой стороны, нуждается в надежных маркерах иммунопатологических состояний, ассоциированных с нарушениями репродукции.
6. Частота сочетания аутоиммунной патологии и нарушений репродукции требует оценки с популяционной точки зрения.
7. Все причины и условия нарушений репродуктивного здоровья тесно связаны между собой и реализуются, как правило, в сложных сочетаниях друг с другом.
8. На примере антифосфолипидного синдрома показана перспективность разработки шкал для количественной оценки риска нарушений репродуктивного здоровья, что позволило бы приступить к созданию и широкому внедрению системы эффективных мер их профилактики.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Объекты исследования

Работа выполнялась в рамках Международных научных исследований СНГ, проводимых ФГБОУ ВО «Липецкий государственный педагогический университет», кафедра медико-биологических дисциплин, г. Липецк, Россия, и Таджикским государственным медицинским университетом (Республика Таджикистан).

Для проведения такого исследования была подобрана группа клинически здоровых женщин в возрастном диапазоне от 20 до 43 лет. За период с 2010 года по 2015 включительно было обследовано 1025 женщин – 515 женщин, проживающих в Липецкой области (Россия), и 510 женщин, проживающих в г. Файзабад (Республика Таджикистан).

Согласно современной классификации возрастных категорий, возрастной диапазон 15-49 лет оценивается у женщин как фертильный возраст [23]. В рамках этого довольно широкого возрастного промежутка, в свою очередь, выделяют несколько категорий: (1) женщины, находящиеся в возрасте ранней репродуктивной активности - 15-19 лет; (2) женщины, находящиеся в возрасте наивысшей репродуктивной активности - 20-34 лет; (3) женщины, находящиеся в возрасте затухающей репродуктивной активности - 35-44 лет; (4) женщины, находящиеся в возрасте поздней репродуктивной активности - 45-49 лет [96]. Учитывая тот факт, что основной контингент исследуемых должен быть сформирован из рожавших женщин, в настоящее исследование вошли женщины двух возрастных категорий - второй и третьей, то есть от 20 до 44 лет.

Таким образом, все женщины, находящиеся под наблюдением, находились в фертильном возрасте - от 20 до 44 лет, их средний возраст составлял  $28,1 \pm 0,7$  лет. При этом обследованные женщины в соответствии с этническими особенностями и климато-географическими факторами мест проживания принадлежали двум популяциям - российской и таджикской.

У всех 1025 женщин проводился забор венозной крови с целью HLA-типирования методом молекулярно-генетического анализа и определения диапазона

нормативных значений показателей гормонального и иммунного статуса, ауто-иммунного компонента в каждой популяции. После уточнения референсных популяционных значений женщины подвергались дальнейшему отбору с целью окончательного формирования групп исследования в соответствии с критериями включения и невключения в исследование, а также исключения из исследования с учетом данных акушерского анамнеза.

Критерии включения в исследование предусматривали:

- 1) отсутствие любых хронических заболеваний;
- 2) отсутствие на момент исследования выраженных сдвигов (за пределы референсных значений) со стороны гормонального статуса, иммунного статуса, ауто-иммунного компонента крови, а также результатов общеклинических лабораторных исследований крови и мочи;
- 3) возраст 20-44 года.

Критериями невключения в исследование были:

- 1) наличие у женщины на момент исследования острых заболеваний любой этиологии;
- 2) наличие у женщины в анамнезе тяжелой соматической патологии, в том числе гинекологических заболеваний, эндокринной патологии, иммунопатологических состояний;
- 3) наличие у женщины психического заболевания;
- 4) беременность и лактация на момент исследования.

Критерии исключения из исследования:

- 1) отказ от исследования (отсутствие информированного согласия) и/или несоблюдения программы исследования;
- 2) соматическая или иная тяжелая патология, развившаяся в процессе проведения исследований.

В процессе проведения исследований кровь женщин, входящих в группы наблюдения, подвергалась анализу на состояние гормонального статуса, иммунного статуса, наличие аутоиммунного компонента, проводился молекулярно-генетический анализ.

## **2.2. Популяционная характеристика групп исследования**

Одной из важнейших характеристик женщин, входящих в группы исследования, служили их популяционные признаки, включающие как различную субрасовую и этническую принадлежность, так и разные климато-географические условия проживания.

*Популяция российских женщин* включала представителей восточно-славянского этноса европеоидной расы, проживающих на территории Липецкой области. Липецкая область входит в состав Российской Федерации, находится в центральной части Восточно-Европейской равнины, характеризуется умеренно континентальным климатом (по классификации климатов Кёппена:Dsb) с теплым летом и умеренно холодной зимой. Все сезоны года четко выражены. Средняя температура января  $-10^{\circ}\text{C}$ , июля  $+19^{\circ}\text{C}$ . Осадков около 500 мм в год. Вегетационный период 180-190 дней.

*Популяция таджикских женщин* содержала представителей памиро-ферганской расы Среднеазиатского междуречья - самой восточной субрасы европеоидной расы, распространенной в Средней Азии. Женщины на момент исследования проживали в Файзабаде. Этот район Республики Таджикистан является областью типичной горной страны, находится в окружении гор, относящихся к высочайшим горным системам Средней Азии - Тянь-Шаньской и Памирской. Район расположен в густонаселенной и плодородной Гиссарской долине на высоте 750-930 метров над уровнем моря. Климат района расположения г. Файзабад субтропический резкоконтинентальный (по классификация климатов Кёппена:Dsb), несколько смягчается горным положением города. Лето в Файзабаде длительное и жаркое, осадки очень редки. Зима сравнительно короткая, сопровождается обильными осадками, чем отдаленно напоминает средиземноморский климат.

## **2.3. Методы исследования**

### **2.3.1. Метод молекулярно-генетического анализа (ПЦР)**

Образцы ДНК получали из лимфоцитов периферической крови, используя наборы реагентов и протокол для выделения ДНК из различного биологического материала фирмы "DLAtom<sup>TM</sup> DNAPrep 100" (Россия).

Распределение антигенов HLA I класса (A, B, C), а также определение полиморфных аллелей локусов HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1 проводили с использованием набора реагентов фирмы "ДНК-технология" в соответствии с инструкцией по применению, рекомендуемой фирмой-изготовителем.

Исследование носительства генов HLA I класса и генотипирование аллельных вариантов HLA II класса (локусы DRB1, DQA1, DQB1) проводилось модификацией метода полимеразной цепной реакции в виде аллель-специфической ПЦР с учетом полиморфизма длины амплифицированных фрагментов (ПДАФ) и полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ) с использованием термоциклера для амплификации нуклеиновых кислот iCycler с оптическим модулем iCycler iQ5 в соответствии с инструкциями по применению, а также на термоциклере производства ООО «НПО ДНК-Технология» ДТпрайм с использованием программного обеспечения, поддерживающего автоматическую обработку данных.

Принцип определения аллельных вариантов с учетом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов заключается в том, что, используя ПЦР, амплифицируют определенный генетический локус. Далее продукт амплификации расщепляют рестрикционными эндонуклеазами. При этом образуются фрагменты различного размера, которые при проведении электрофореза образуют профили, различные для разных аллельных вариантов локуса.

Принцип метода определения полиморфизма длины амплифицированных фрагментов отличается от предыдущего метода тем, что рестрикцию проводят до неачала ПЦР. ДНК лейкоцитов крови с использованием рестриктазы нарезают на фрагменты, затем проводят ПЦР. В результате образуются фрагменты различного размера, которые при проведении электрофореза образуют профили, различные у разных аллельных вариантов локуса генов HLA I и II класса.

Сочетание указанных методов позволило идентифицировать:

- гены HLA-A - A1, A2, A3, A9, A10, A11, A19, A28, A29;
- гены HLA-B - B5, B7, B8, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B21, B22, B27, B35, B40;
- гены HLA-C - Cw2, Cw3, Cw4, Cw5;

- в составе локуса гена HLA-DRB1 аллельные варианты DRB1\*01, DRB1\*04, DRB1\*07, DRB1\*08, DRB1\*09, DRB1\*11, DRB1\*12, DRB1\*13, DRB1\*14, DRB1\*15, DRB1\*16, DRB1\*17;
- в составе локуса гена HLA-DQA1 аллельные варианты DQA1\*0101, DQA1\*0102, DQA1\*0103, DQA1\*0201, DQA1\*0301, DQA1\*0302, DQA1\*0401, DQA1\*0501;
- в составе локуса гена HLA-DQB1 аллельные варианты DQB1\*7, DQB1\*15, DQB1\*0201, DQB1\*0301, DQB1\*0302, DQB1\*0303, DQB1\*0308, DQB1\*0401-2, DQB1\*050, DQB1\*0501, DQB1\*0502, DQB1\*0503, DQB1\*0601, DQB1\*0602, DQB1\*0602-8.

### 2.3.2. Методы оценки гормонального статуса

При получении характеристик гормонального статуса дана оценка показателей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой, тиреоидной, кортикостероидной систем у женщин различных этнических групп с учетом климато-географических условий проживания. Изучали концентрацию гонадотропинов – фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола, прогестерона, 17-ОН-прогестерона (17-ОП); тиреоидных гормонов - тиреотропного гормона (ТТГ), общего трийодтиронина (Т3), общего тироксина (Т4); андрогенов - тестостерона, дигидроэпиандростерона (ДГЭА-С); стероидного гормона - кортизола.

Женщины обследовались в соответствии с рекомендациями по лабораторному исследованию женских половых гормонов натощак, с 8 до 10 часов утра. Забор венозной крови проводился в процедурном кабинете в объеме 10 мл трехкратно, через каждые 30 минут. С целью исключения вариабельности данных обследование проводилось на 3-5-й дни менструального цикла: лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол, пролактин, тестостерон и на 20-22-ой день цикла прогестерон. После получения сыворотки крови ее образцы хранили при -20°C.

Уровни гормонов определяли *методом твердофазного иммуноферментного анализа*, используя наборы иммобилизованных моноклональных антител и других реактивов производства DRG и комплекта аппаратуры (планшетный фотометр «OPSYS MR» (ридер) фирмы «THERMOLABSYSTEMS», планшетный вошер ПП2-428 фирмы «ИММЕДТЕХ», принтер «EPSON») в соответствии с



инструкциями по применению приборов и реактивов. Обработку результатов проводили в автоматическом режиме с помощью прибора DRGELIZAMAT с его компьютерным обеспечением DRGRegressionProgram.

**Определение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).** На поверхности лунок микротитровального планшета, выполняющих роль твердой фазы, иммобилизованы моноклональные антитела, специфичные к уникальной антигенной детерминанте  $\beta$ -субъединицы ФСГ. При добавлении в лунки образцов сыворотки, содержащих эндогенный ФСГ, а также ферментного конъюгата (поликлональные антитела к ФСГ, меченные пероксидазой хрена), в результате инкубации образуется тройной иммунный комплекс типа «сэндвич», иммобилизованный на твердой фазе. После удаления несвязанного материала промыванием, количество связавшегося конъюгата (пропорциональное концентрации ФСГ в образце) определяют путем добавления субстрата пероксидазы (тетраметилбензидина), который инициирует реакцию образования окрашенного в синий цвет продукта реакции. Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации ФСГ в образце. Ферментативную реакцию останавливают добавлением в каждую лунку 50 мкл стоп-раствора.

Оптическую плотность считывают при длине волны  $450 \pm 10$  нм на микропланшетном ридере в течение 10 минут после остановки реакции. Обработку и подсчет результатов проводят путем построения стандартной кривой с учетом средней величины абсорбции от каждого референс-стандарта против его концентрации в нг/мл с величиной абсорбции и концентрацией. Концентрацию ФСГ оценивают количественно в мМЕ/мл относительно ряда референс-стандартов.

**Определение лютеинизирующего гормона (ЛГ).** На поверхности лунок микротитровального планшета, выполняющих роль твердой фазы, иммобилизованы моноклональные антитела, специфичные к уникальной антигенной детерминанте  $\beta$ -субъединицы ЛГ. При добавлении в лунки образцов сыворотки, содержащих эндогенный ЛГ, а также ферментного конъюгата (поликлональные антитела к ЛГ, меченные пероксидазой хрена), в результате инкубации образуется тройной иммунный комплекс типа «сэндвич», иммобилизованный на твердой фазе. После

удаления несвязанного материала промыванием количество связавшегося конъюгата (пропорциональное концентрации ЛГ в образце) определяют путем добавления субстрата пероксидазы (тетраметилбензидина), который инициирует реакцию образования окрашенного в синий цвет продукта реакции. Останавливают ферментативную реакцию добавлением в каждую лунку 50 мкл стоп-раствора в те же интервалы времени.

Оптическую плотность считывают при длине волны  $450\pm 10$  нм на микропланшетном ридере в течение 10 минут после остановки реакции. Обработку и подсчет результатов проводили автоматизированным путем. Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации ЛГ в образце. Эту концентрацию оценивают количественно в мМЕ/мл относительно ряда референсных стандартов.

**Определение лактогенного гормона – пролактина.** На поверхности лунок микротитровального планшета, выполняющих роль твердой фазы, иммобилизованы моноклональные антитела, специфичные к уникальному антигенному участку молекулы пролактина. При добавлении в лунки образцов сыворотки содержащих эндогенный пролактин, а также ферментного конъюгата (поликлональные антитела к пролактину, меченные пероксидазой хрена), в результате инкубации образуется тройной иммунный комплекс типа «сэндвич», иммобилизованный на твердой фазе. После удаления несвязанного материала промыванием, количество связавшегося конъюгата (пропорциональное концентрации пролактина в образце), определяют путем добавления субстрата пероксидазы, который инициирует реакцию образования окрашенного в синий цвет продукт реакции.

Оптическую плотность считывают при длине волны  $450\pm 10$  на микропланшетном ридере в течение 10 минут после остановки реакции. Обработку и подсчет результатов проводят путем построения стандартной кривой с учетом средней величины абсорбции от каждого референс - стандарта против его концентрации в нг/мл с величиной абсорбции и концентрацией.

**Определение эстрадиола.** Поисковое количество эстрадиола в крови и фиксированное его количество в конъюгате эстрадиола с пероксидазой хрена конкурируют за активные центры поликлональной антиэстрадиоловой сыворотки, которое сорбировано на микропанелях. Через 2 часа инкубации проводится

отмывание для остановки реакции конкуренции. После добавления раствора фермент-субстрата концентрация эстрадиола определяется как величина обратно пропорциональная интенсивности возникающего окрашивания по оптической плотности. Останавливают реакцию добавлением в каждую лунку по 50 мкл останавливающего раствора с равными временными интервалами и измеряют оптическую плотность (ОП) в лунках при длине волны  $450 \pm 10$  нм. Измерения ОП проводят не позднее 10 минут после завершения работы с останавливающим раствором. Обработку результатов проводят в автоматическом режиме с помощью прибора DRGELIZAMAT с его компьютерным обеспечением DRGRegressionProgram.

**Определение прогестерона.** Поисковое количество прогестерона в крови и фиксированное его количество в конъюгате прогестерона с пероксидазой хрена конкурируют за активные центры поликлональной антипрогестероновой сыворотки, которое сорбировано на микропанелях. Через 2 часа инкубации проводится отмывание для остановки реакции конкуренции. После добавления раствора фермент-субстрата концентрация прогестерона определяется как величина обратно пропорциональная интенсивности возникающего окрашивания по оптической плотности при длине волны  $450 \pm 10$  нм. Измерения ОП проводят не позднее 10 минут после завершения работы с останавливающим раствором. Обработку результатов проводят в автоматическом режиме с помощью прибора DRGELIZAMAT с его компьютерным обеспечением DRGRegressionProgram.

**Определение тестостерона.** Определение свободного тестостерона основано на использовании конкурентного иммуноферментного анализа. На внутренней поверхности лунок планшета иммобилизованы мышинные моноклональные антитела к тестостерону. Свободный тестостерон из образца конкурирует с конъюгированным тестостероном за связывание с антителами. В результате образуется связанный с пластиком «сэндвич», содержащий пероксидазу. Во время инкубации с раствором тетраметилбензидина (ТМБ) происходит окрашивание растворов в лунках. Интенсивность окраски обратно пропорциональна концентрации свободного тестостерона в исследуемом образце. Измерение ОП содержимого лунок планшета производят в течение 15 мин после внесения стоп-реагента на фотометре вертикального сканирования при длине волны 450 нм. Концентрацию свободного

тестостерона в исследуемых образцах определяют по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания свободного тестостерона в калибровочных пробах.

**Определение дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С).** Принцип метода основан на конкуренции ДГЭА-С из измеряемой пробы и ДГЭА-С, меченного пероксидазой, за центры связывания специфичных к дегидроэпиандростерон-сульфату антител, иммобилизованных на поверхности лунок полистиролового планшета. Количество связавшегося конъюгата выявляют с помощью субстрата 3,3',5,5'-тетраметилбензидина (ТМБ). Интенсивность окраски продуктов ферментативной реакции окисления субстрата обратно пропорциональна концентрации дегидроэпиандростерон-сульфата, содержащегося в анализируемом образце. Измерение ОП содержимого лунок планшета производят в течение 15 мин после внесения стоп-реагента на фотометре вертикального сканирования при длине волны 450 нм. Концентрацию свободного тестостерона в исследуемых образцах определяют по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания свободного тестостерона в калибровочных пробах.

**Определение тиреотропного гормона (ТТГ).** Реагенты, требующиеся для иммуноферментного анализа, включают высокоочищенные и специфичные антитела в избыточном количестве (фермент-конъюгированные и иммобилизованные) для распознавания различных индивидуальных эпитопов и естественный антиген. В процессе анализа на поверхности микрочаек происходит иммобилизация при взаимодействии стрептавидина, покрывающего ячейки, и добавленных экзогенных биотинилированных анти-ТТГ антител. При смешивании моноклональных биотинилированных антител, ферментного конъюгата и сыворотки, содержащей естественный антиген, между нативным антигеном и антителами происходит реакция (без конкуренции или пространственных затруднений) с образованием растворимого сэндвичевого комплекса. Взаимодействие иллюстрируется следующим уравнением:  $k_a \text{EnzAb}(p) + \text{AgTSH} + \text{BtAb}(m) \rightarrow \text{EnzAb}(p) - \text{AgTSH} - \text{BtAb}(m)$  где  $\text{BtAb}(m)$  = биотинилированные моноклональные антитела (избыточное количество);  $\text{AgTSH}$  = нативный антиген (переменное количество);  $\text{EnzAb}(p)$  = фермент-меченые поликлональные антитела (избыточное количество);  $\text{EnzAb}(p) - \text{AgTSH} -$

$B_{tn}Ab(m)$  = сэндвичевый комплекс антиген- антитело;  $k_a$  = константа скорости ассоциации;  $k_{-a}$  = константа скорости диссоциации. Одновременно комплекс образуется в ячейках благодаря высокой аффинности реакции стрептавидина и биотинилированных антител.

Это взаимодействие иллюстрируется уравнением:  $EnzAb(p) + AgTSHB_{tn}Ab(m) + StreptavidinC.W. \Rightarrow immobilized\ complex$  где  $StreptavidinC.W.$  = стрептавидин, иммобилизованный на ячейках  $Immobilized\ complex$  = сэндвичевый комплекс, связанный с твердой поверхностью. После достижения равновесия фракция, связанная с антителами, отделяется от несвязавшихся антигенов декантацией или промывкой. Активность фермента во фракции связанных антител прямо пропорциональна концентрации нативного антигена. Измерение величины поглощения содержимого ячеек производят при 450 нм (референсная длина волны 620-630 нм). Измерения должны быть проведены в пределах 30 минут после добавления стоп-раствора.

**Определение общего трийодтиронина (ТЗ).** Используют конкурентный ИФА с применением иммобилизованных ТЗ-антител, ТЗ-ферментного конъюгата и нативного ТЗ-антигена. При смешивании иммобилизованных антител, ферментного ТЗ-конъюгата и сыворотки, содержащей свободный антиген ТЗ, между нативным свободным ТЗ антигеном и ферментным конъюгатом происходит конкурентная реакция за ограниченное число мест связывания.

Взаимодействие иллюстрируется следующим уравнением:  $k_a EnzAg + Ag + AbC.W. \rightleftharpoons EnzAgAbC.W. + AgAbC.W.$   $k_{-a} Abc.w$  - моноспецифичные иммобилизованные антитела (постоянное количество)  $Ag$  - нативный свободный антиген (переменное количество)  $EnzAg$  – антиген-ферментный конъюгат (постоянное количество)  $AgAbc.w.$  - комплекс антиген-антитело  $EnzAgAbc.w.$  – комплекс антиген-ферментный конъюгат - антитело  $K_a$  - константа скорости ассоциации  $K_{-a}$  - константа скорости диссоциации  $K = K_a / K_{-a}$  = константа равновесия После достижения равновесия фракция связанных антител отделяется от несвязанных антигенов декантацией или аспирацией. Активность фермента во фракции связанных антител обратно пропорциональна концентрации нативного свободного антигена.

Измерение величины поглощения содержимого ячеек проводят в течение 30 минут после добавления стоп-раствора при длине волны 450 нм. При использовании нескольких стандартов с известным значением концентрации антигена строится калибровочная кривая, по которой вычисляется концентрация неизвестных образцов.

**Определение общего тироксина (Т4).** Принцип метода: при смешивании иммобилизованных антител, ферментного конъюгата и сыворотки, содержащей нативный свободный антиген, между нативным свободным антигеном и конъюгатом фермент-антиген происходит конкурентная реакция за иммобилизованные места связывания антител. Взаимодействие иллюстрируется следующим уравнением:  $k_a \text{ EnzAg} + \text{Ag} + \text{AbC.W.} \rightleftharpoons \text{AgAbC.W.} + \text{EnzAgAbC.W.}$   $k_a$  -  $\text{AbC.W.}$  = моноспецифические иммобилизованные антитела (постоянное количество)  $\text{Ag}$  = нативный антиген (переменное количество)  $\text{EnzAg}$  = конъюгат фермент-антиген (постоянное количество)  $\text{AgAbC.W.}$  = комплекс антиген-антитело  $\text{EnzAg AbC.W.}$  = комплекс конъюгат фермент-антиген -антитело  $k_a$  = константа скорости ассоциации  $k_a$  = константа скорости диссоциации  $K = k_a / k_a =$  константа равновесия. После достижения равновесия фракция, связанная антителами, отделяется от не связавшегося антигена декантацией или промывкой. Активность фермента во фракции, связанной антителами, обратно пропорциональна концентрации нативного антигена. При использовании нескольких стандартов с известным значением концентрации антигена строится калибровочная кривая, по которой вычисляется концентрация тестируемых образцов.

**Определение стероидного гормона кортизола.** Метод определения основан на твердофазном конкурентном иммуноферментном анализе с применением моноклональных антител. В лунках планшета, при добавлении исследуемого образца и конъюгата, происходит конкурентное связывание сывороточного кортизола и кортизола, конъюгированного с пероксидазой, с моноклональными антителами к кортизолу, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. Во время инкубации с раствором тетраметилбензидина, происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски обратно пропорциональна концентрации кортизола в анализируемых пробах. Измеряют величину оптической плотности

растворов в лунках стрипов на спектрофотометре вертикального сканирования при длине волны 450 нм. Измерение проводят через 2 – 3 мин после остановки реакции. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика рассчитывается концентрация кортизола в анализируемых образцах.

### 2.3.3. Методы оценки иммунного статуса

Исследованию подвергалась венозная кровь. Подготовка крови к исследованию осуществлялась аппаратным методом с использованием станции автоматической пробоподготовки BD FACS Sample Prep Assistant II (Becton Dickinson, США).

Изучение *фенотипического состава лимфоцитов* проводилось с использованием *проточного цитофлуориметра* BD FACSCanto II (Becton Dickinson, США). Определение проводилось на основе стандартизированного комплекта моноклональных антител (МКАТ) BD Multitest 6-Color TBNK Reagent (BD Biosciences), который позволял одновременно установить содержание в крови CD45+CD3+, CD45+CD3+CD4+, CD45+CD3+CD8+, CD45+CD3+CD56+, CD45+CD16+CD56+, CD45+CD19+ лимфоцитов. Определение числа В1-лимфоцитов крови проводилось в отдельной пробе крови; в каждом случае использовался комплект из двух моноклональных антител: меченные PE-Cy5 anti-CD19 МКАТ (IOTest, Beckman Coulter, США) и меченные PE anti-CD5 МКАТ (IOTest, Beckman Coulter, США). Исследование проводилось в полном соответствии с инструкцией по использованию приборов и моноклональных антител.

Основу метода проточной цитометрии составляет проведение оптического и флюоресцентного измерения различных клеток крови, которые пересекают в последующем порядке вместе с потоком реакционной жидкости лучи монохроматического лазерного света. При этом физические свойства всех клеток, их размерность, цитоплазматическая гранулярность измеряются на отдельной клетке, не подлежащей окраске. Клетки крови исследуются при помощи набора флюорохромных конъюгированных антител, которые направлены к внутриклеточным и мембранным компонентам клеток. Монодисперсную суспензию с окрашенными при помощи флюоресцирующих маркеров клеток помещали в специальный

контейнер проточного цитометра, из которого образец пробы через специальной конструкции наконечник под определенным давлением поступала в центр потока жидкости, которая двигалась в том же направлении с высокой скоростью. Клетки, которые подхватывались потоком специальной жидкости, образовывали цепочку, при этом у каждой клетки образовывалась жидкая «оболочка». Обработанные данные автоматически записывались, подлежали анализу и были представлены в виде специальных одномерных гистограмм где на оси абсцисс отображалась интенсивность флюоресценции гематологических клеток, а на оси ординат было обозначено число гематологических клеток с определенной флюоресцирующей интенсивностью, как

Изучение *уровней иммуноглобулинов классов IgM, IgG, IgA* осуществлялось *методом твердофазного иммуноферментного анализа*, используя наборы соответствующих иммобилизованных моноклональных антител и других реактивов производства "ВекторБест" (Россия) и комплекта аппаратуры (планшетный фотометр «OPSYS MR» (ридер) фирмы «THERMOLABSYSTEMS», планшетный вошер ПП2-428 фирмы «ИММЕДТЕХ», принтер «EPSON») в соответствии с инструкциями по применению приборов и реактивов.

На первой стадии калибровочные образцы с известной концентрацией IgA, IgG, IgM и анализируемые образцы инкубируются в лунках стрипированного планшета с иммобилизованными моноклональными антителами (МКАТ) к IgA, IgG, IgM. Затем планшет отмывается. На второй стадии, связавшийся в лунках IgA, IgG, IgM обрабатывают конъюгатом МКАТ к легким (лямбда и каппа) цепям иммуноглобулинов человека с пероксидазой. После отмывания избытка конъюгата образовавшиеся иммунные комплексы «иммобилизованные МКАТ- IgA, IgG, IgM – конъюгат» выявляют ферментативной реакцией пероксидазы с перекисью водорода в присутствии хромогена (тетраметилбензидина). Интенсивность окраски хромогена пропорциональна концентрации IgA, IgG, IgM в анализируемом образце. После остановки пероксидазной реакции стоп-реагентом результаты учитываются спектрометрически. Концентрацию IgA, IgG, IgM в образцах определяют по калибровочному графику.



### **2.3.4. Методы оценки уровней аутоантител и других маркеров антифосфолипидных реакций**

При оценке роли аутоиммунного компонента в нарушении репродуктивного здоровья изучались уровни аутоантител к тиреоглобулину, тиреопероксидазе, а также суммарная концентрация антифосфолипидных антител класса IgG к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу и фосфатидиоловой кислоте, антител к кофакторам:  $\beta$ -2-гликопротеину-I и аннексину-V, протромбину. Параллельно проводилось определение в плазме крови антикоагулянтов волчаночного типа.

Определение уровней аутоантител к различным компонентам собственных биологических жидкостей и тканей проводилось *методом непрямого иммуноферментного анализа* с использованием принципа непрямого твердофазного ИФА-ELISA на анализаторе BioRad, производства SanofiDiagnosticsPasteur (Франция – США) с помощью набора реактивов и моноклональных фирмы «Orgentec» в соответствии с инструкциями по применению приборов и реактивов.

*Определение уровней аутоантител к компонентам щитовидной железы - тиреоглобулину и тиреопероксидазе.* Метод основан на принципе непрямого двухстадийного иммуноферментного анализа. Специфические антитела к тиреоглобулину, находящиеся в исследуемом образце сыворотки или калибраторе, связываются с очищенным тиреоглобулином, иммобилизованным на поверхности лунок микропланшета. Несвязавшиеся белки сыворотки удаляются в процессе промывки. После этого в лунки добавляется конъюгат, представляющий собой антитела козы к IgG человека, меченые пероксидазой хрена, который связывается с комплексом «антиген-антитело», иммобилизованным на поверхности лунок. Несвязавшийся конъюгат удаляется в результате промывки.

Добавление субстрата приводит к появлению окраски, интенсивность которой прямо пропорциональна концентрации специфических антител к тиреоглобулину или тиреопероксидазе. Концентрация антител к тиреоглобулину или тиреопероксидазе в исследуемых пробах рассчитываются по калибровочной кривой.

*Определение суммарных аутоантител класса IgG к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу и фосфатидиоловой кислоте.*

Использовались планшеты, ячейки которой покрыты высокоочищенными человеческими фосфолипидами (кардиолипином, фосфатидилсеринном, фосфатидилинозитолом и фосфатидиловой кислотой). Антитела к фосфолипидам требуют в качестве кофактора  $\beta$ 2-гликопротеин-I, поэтому ячейки были насыщены высокоочищенным человеческим  $\beta$ -2-гликопротеином-I. Планшет разделяли на 12 стрипов по 8 ячеек каждый. В ходе анализа происходило связывание присутствующих аутоантител.

Образование сэндвичего комплекса и ферментная цветная реакция происходили в следующих фазах реакции.

Фаза 1— калибраторы, контроли и предварительно разбавленные пробы сыворотки пациентов вносили в микроячейки. Любые присутствующие антитела связывались с иммобилизованными в микроячейках антигенами. После 30-минутной инкубации ячейки промывали, при этом промывочный раствор удалял несвязавшиеся компоненты сыворотки.

Фаза 2: раствор конъюгата анти-человеческого-IgG с пероксидазой добавляли в ячейки для определения аутоантител, связанных с иммобилизованными антигенами. После 15-минутной инкубации избыток ферментного конъюгата удаляли промывочным раствором.

Фаза 3: раствор хромогенного субстрата, содержащий ТМБ, добавляли в ячейки. В течение 15-минутной инкубации цвет раствора становился голубым. Развитие окраски останавливали добавлением 1М соляной кислоты в качестве стоп-раствора и выдерживали 15 минут. Раствор менял цвет на жёлтый. Интенсивность окраски была прямо пропорциональна концентрации IgG-антител в образце, а оптическую плотность определяли при длине волны 450 нм спектрометра и рассчитывали результаты.

**Определение аутоантител класса IgG к  $\beta$ 2-гликопротеину I.** Метод разработан для полуколичественного определения суммарных аутоантител класса G к  $\beta$ 2-гликопротеину I. Ячейки планшета были покрыты высокоочищенным  $\beta$ -2 – гликопротеином I. Планшет используется сразу для 96 определений. В ходе анализа происходит связывание присутствующих аутоантител.

Образование сэндвичевого комплекса и ферментная цветная реакция в следующих фазах реакции: фаза 1 – контроли и предварительно разбавленные пробы сыворотки пациентов вносили в микроячейки. Любые присутствующие антитела связывались с иммобилизованными в микроячейках антигенами. После 30-минутной инкубации ячейки промывали. При этом промывочный раствор удалял несвязавшиеся компоненты сыворотки. Фаза 2: смешанный раствор конъюгата античеловеческого-IgG с пероксидазой добавляли в ячейки для определения аутоантител, связанных с иммобилизованными антигенами. После 15-минутной инкубации избыток ферментного конъюгата удаляли промывочным раствором. Фаза 3: раствор хромогенного субстрата, содержащий ТМБ, добавляли в ячейки. В течение 15-минутной инкубации цвет раствора становился голубым. Развитие окраски останавливали добавлением 1М соляной кислоты в качестве стоп-раствора. Раствор менял цвет на желтый. Интенсивность окраски, определяемая спектрофотометром при длине волны 450 нм, прямо пропорциональна концентрации IgG антител, присутствующих в образце.

***Определение аутоантител класса IgG к аннексину V.*** В ходе анализа происходит связывание присутствующих в крови аутоантител с высокоочищенным человеческим рекомбинантным аннексину V, покрывающим ячейки планшета.

Реакция протекает в три фазы.

Фаза 1 – калибраторы, контроли и предварительно разбавленные пробы сыворотки пациентов вносят в микроячейки. Присутствующие антитела связываются с иммобилизованными в микроячейках антигенами. После 30-минутной инкубации ячейки промывают. При этом промывочный раствор удаляет несвязавшиеся компоненты сыворотки.

Фаза 2: раствор конъюгата анти-человеческого-IgG с пероксидазой добавляют в ячейки для определения аутоантител, связанных с иммобилизованными антигенами. После 15-минутной инкубации избыток ферментного конъюгата удаляют промывочным раствором.

Фаза 3: раствор хромогенного субстрата, содержащий ТМБ, добавляют в ячейки. В течение 15-минутной инкубации цвет раствора становился голубым. Развитие окраски останавливают добавлением 1М соляной кислоты в качестве

стоп-раствора. Раствор менял цвет на жёлтый. Интенсивность окраски, прямо пропорциональную концентрации IgG антител в образце, определяют спектрометрически при длине волны 450 нм.

**Определение аутоантител класса IgG к протромбину.** Используют ячейки планшета, покрытые высокоочищенным человеческим рекомбинантным протромбином. В ходе анализа происходит связывание присутствующих аутоантител и образование сэндвичевого комплекса с последующей ферментной цветной реакцией в следующих фазах.

Фаза 1 – калибраторы, контроли и предварительно разбавленные пробы сыворотки пациентов вносят в микроячейки для связывания аутоантител сыворотки крови с иммобилизованными в микроячейках антигенами. После 30-минутной инкубации ячейки промывают. При этом промывочный раствор удаляет несвязавшиеся компоненты сыворотки.

Фаза 2: раствор конъюгата античеловеческого-IgG с пероксидазой добавляют в ячейки для определения аутоантител, связанных с иммобилизованными антигенами. После 15-минутной инкубации избыток ферментного конъюгата удаляют промывочным раствором.

Фаза 3: раствор хромогенного субстрата, содержащий ТМБ, добавляют в ячейки. В течение 15-минутной инкубации цвет раствора становился голубым. Развитие окраски останавливают добавлением 1М соляной кислоты в качестве стоп-раствора. Раствор меняет цвет на желтый. Интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации IgG антител в образце при исследовании лунок с помощью спектрофотометра при длине волны 450 нм. Затем рассчитывают результаты.

Для скрининга антикоагулянтов волчаночного типа использовали Экспресс-Люпус-тест<sup>TM</sup> и протромбиновый тест с разведенным ядом гюрзы (лебетоксовый тест).

Определение антикоагулянта волчаночного типа в оригинальном скрининговом варианте (*Экспресс-Люпус-тест*<sup>TM</sup>) основано на сравнительной оценке результатов по регистрации в плазме испытуемого человека активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) с двумя реагентами:

высокочувствительным к волчаночному антикоагулянту (АПТВВА+) и низкочувствительным к нему (АПТВВА-).

Наличие в плазме ВА ведет к сравнительно большему удлинению времени свертывания в тесте с АПТВВА+, чем с АПТВВА- -реагентом. Различие времени свертывания, полученное при выполнении АПТВ с разными АПТВ-реагентами (чувствительными к действию ВА и низко чувствительными к действию ВА), дает возможность вычислить показатель NR [10]., который в наших исследованиях при значениях 1,5 ЕД свидетельствует о наличии в исследуемой плазме волчаночного антикоагулянта.

Ход работы включает несколько этапов:

*Этап 1:* в кювету коагулометра вносят 0,1 мл плазмы больного; инкубируют при температуре +37 °С в течение 1 мин.; добавляют 0,1 мл АПТВ<sub>ВА+</sub>-реагента, имеющего комнатную температуру; инкубируют при температуре +37 °С в течение 3 мин.; к смеси добавляют 0,1 мл рабочего раствора кальция хлорида (предварительно подогретого до +37 °С) и регистрируют время свертывания; аналогично (с применением АПТВ<sub>ВА+</sub>-реагента) определяют время свертывания в контрольной нормальной плазме (или РНП-плазме).

*Этап 2:* в кювету коагулометра вносят 0,1 мл плазмы больного; инкубируют при температуре +37 °С в течение 1 мин.; добавляют 0,1 мл разведенного АПТВ<sub>ВА-</sub>-реагента, имеющего комнатную температуру; инкубируют при температуре +37 °С в течение 3 мин.; к смеси добавляют 0,1 мл рабочего раствора кальция хлорида (имеющего температуру +37 °С) и регистрируют время свертывания; аналогично (с использованием АПТВ<sub>ВА-</sub>-реагента) определяют время свертывания в контрольной нормальной плазме (или РНП-плазме ООО фирмы "Технология-Стандарт", кат. № 012).

Вычисляют показатель NR по формулам:

$$R_1 = \frac{t_1}{t_2}; \quad R_2 = \frac{t_3}{t_4}; \quad NR = \frac{R_1}{R_2},$$

где:  $t_1$ - время свертывания плазмы больного с реагентом АПТВ<sub>ВА+</sub>;

$t_2$ - время свертывания контрольной нормальной плазмы с реагентом АПТВ<sub>ВА+</sub>;

$t_3$ - время свертывания плазмы больного с реагентом АПТВ<sub>ВА-</sub>;

$t_4$ - время свертывания контрольной нормальной плазмы с реагентом АПТВ<sub>ВА-</sub>;

$R_1$  - показатель удлинения времени свертывания у больного, в сравнении с контролем, в тесте с АПТВ<sub>ВА+</sub>-реагентом;

$R_2$  - показатель удлинения времени свертывания у больного, в сравнении с контролем, в тесте с АПТВ<sub>ВА-</sub>-реагентом;

$NR$  - отношение, которое количественно оценивает гипокоагуляционный эффект ВА.

Принцип *лебетоксового теста* заключается в определении времени свертывания богатой тромбоцитами рекальцифицированной цитратной плазмы под влиянием раствора яды гюрзы (лебетокса). Для получения богатой тромбоцитами плазмы венозную кровь забирают в пробирку, содержащую 3,8% цитрата натрия в соотношении объемов крови и цитрата натрия - 9:1.

Кровь центрифугируют при 1000 об/мин (240 g) в течение 7 мин., получая богатую тромбоцитами плазму. Удлинение лебетоксового времени может быть обусловлено, в частности, наличием в крови антикоагулянта волчаночного типа. Параллельно определяют лебетоксовое время в контрольной нормальной плазме [10]. В наших исследованиях лебетоксовое время свертывания при мануальном исследовании не должно превышать 3 минуты.

Ход определения включает следующие процедуры. К 0,1 мл исследуемой плазмы, взятой в пробирку, добавляют 0,1 мл раствора лебетокса. Пробирку встряхивают и помещают на 30 секунд в водяную баню при температуре +37°C. К смеси добавляют 0,1 мл 0,277% раствора хлорида кальция (предварительно прогретого на водяной бане при +37°C) и включают секундомер. Отмечают время свертывания (образования фибрина) при периодическом покачивании пробирки. Параллельно определяют лебетоксовое время в контрольной нормальной плазме. Замедление свертывания по сравнению с контролем более, чем в 1,2 раза, может быть связано с действием волчаночного антикоагулянта.

## 2.4. Математическая обработка и статистический анализ данных

При сопоставлении показателей, имеющих различные единицы измерения рассчитывался процент отклонения показателей в группах риска от контроля (ПО, принятого за 100%) по формуле 1:

Формула 1

$$\text{ПО} = \frac{\text{Показатель в группе риска} - \text{Показатель в группе контроля}}{\text{Показатель в группе контроля}} \times 100\% + 100\%$$

Статистическая обработка данных проводилась на основе пакета статистических программ SPSS (версия 21) в соответствии с инструкцией по его применению.

При определении диапазона референсных значений использовался интерактивный анализ всей совокупности полученных данных OLAP-куб.

Для определения степени информативности изучаемых факторов и количественных показателей проводился дисперсионный анализ с вычислением стандартизованного канонического коэффициента дискриминантной функции (СККДФ).

С целью формирования групп исследования по анализируемым данным использовался кластерный анализ с учетом наиболее информативных показателей.

Для статистической обработки количественных данных применялись методы дискриптивной статистики с определением медианы, минимума и максимума показателей.

Сравнение величин в связи с отсутствием нормального распределения данных осуществлялось приемами непараметрической статистики. При анализе частотных данных использовался однофакторный дисперсионный анализ (ONE WAY ANOVA), устанавливающий с помощью критерия Фишера однородность или гетерогенность распределения частоты встречаемости признака в сравниваемых группах. При анализе количественных показателей определялся критерий Манна-Уитни. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Для разработки методики расчета интегральных маркеров нарушений репродуктивного здоровья применялся регрессионный анализ с получением уравнения линейной регрессии в рамках каждой популяции и соответствующих групп риска.

Для определения прогностически значимого диапазона значений лабораторных показателей и маркеров рассчитывался их 95% доверительный интервал.

Соотношение чувствительности и специфичности полученных критериев при оценке прогностической точности каждого информативного признака или показателя устанавливалось методом линейной регрессии с построением ROC-кривой и расчетом площади под кривой – AUROC [80, 219, 342].



## **ГЛАВА 3. ДОНОЗОЛОГИЧЕСКИЙ И ПОПУЛЯЦИОННО- КЛАСТЕРНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН**

### **3.1. Методологические основы донозологической оценки репродуктивного здоровья женщин различных популяций**

Поскольку целью исследования служило исследование репродуктивного здоровья женщин на донозологическом этапе, прежде всего, была сделана попытка уточнить физиологические нормы (референсные значения) изучаемых показателей для женщин фертильного возраста, относящихся к российской и таджикской популяциям.

С этой целью был использован интерактивный анализ данных (**On-Line Analytical Processing - OLAP-куб**), в соответствии с которым интервал референсных значений находился в диапазоне  $X \pm \sigma$  (среднее значение  $\pm$  среднеквадратичное отклонение).

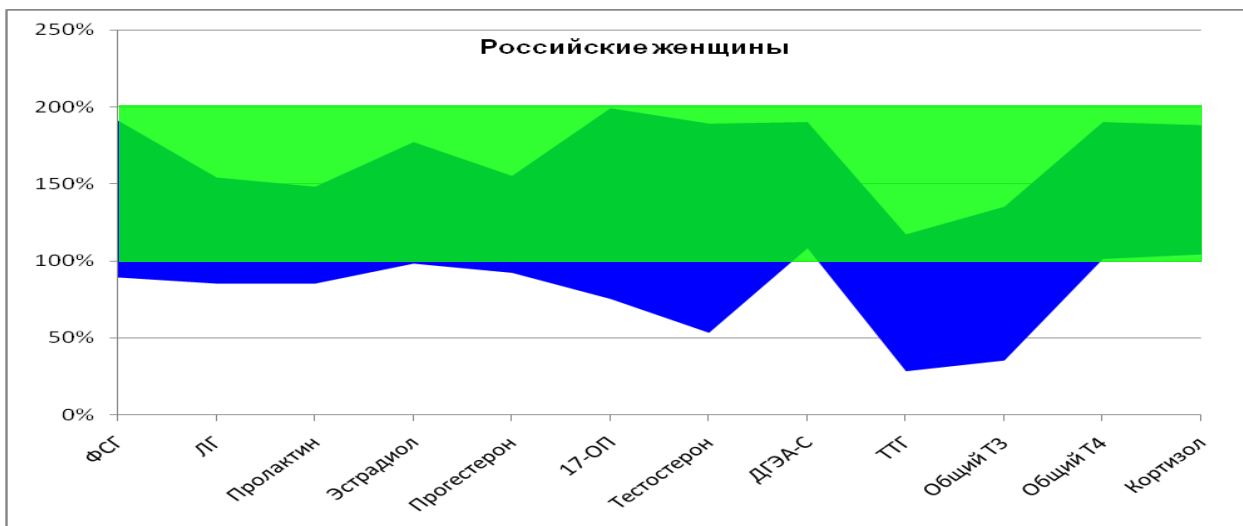
В соответствии с этими сведениями анализировались данные 510 клинически здоровых женщин, проживающих на территории Средне-Черноземного региона России (российская популяция), а также 515 здоровых женщин, проживающих на территории Таджикистана (таджикская популяция).

У всех этих женщин в рамках каждой популяции, прежде всего, определялся гормональный статус, а на основании полученных данных формировался диапазон референсных значений для каждой исследуемой популяции, как это представлено в таблице 1. На рисунках 1 и 2 показаны проценты отклонения полученных диапазонов референсных значений показателей гормонального статуса для каждой популяции от диапазонов референсных значений тех же показателей, рекомендуемых в современных источниках литературы.

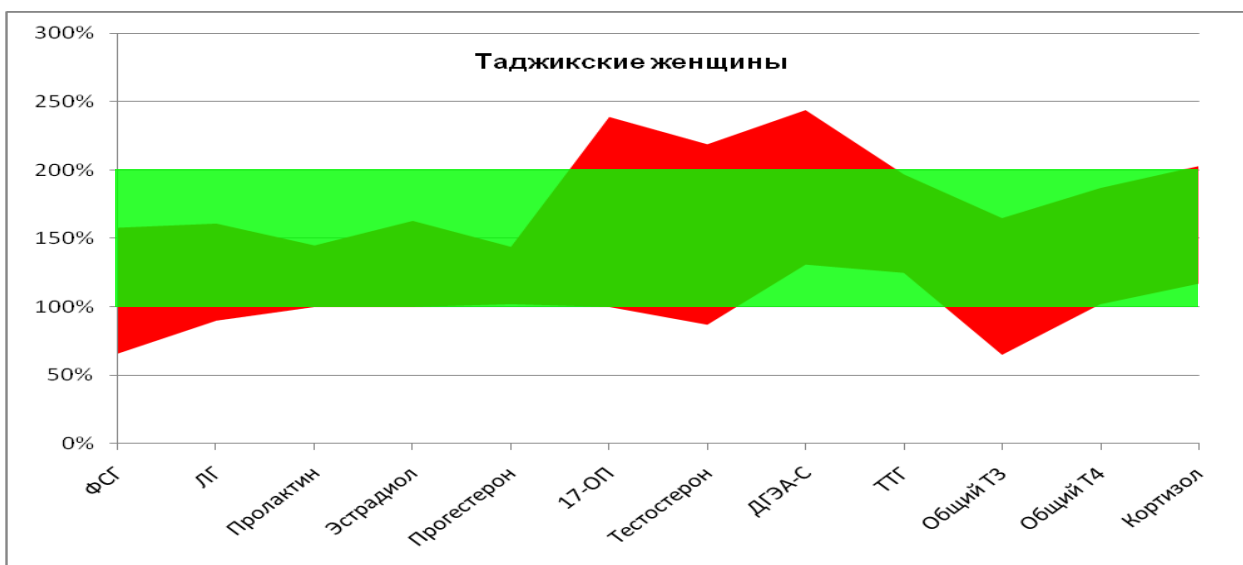
Как следует из таблицы и рисунка, в целом диапазон колебаний референсных значений показателей в наших исследованиях был несколько уже, чем это указывается в источниках литературы, что вполне объяснимо ограничениями популяционной принадлежности женщин.

**Таблица 1.** Диапазоны референсных значений показателей гормонального статуса в крови у женщин разных популяций

| Тестируемый лабораторный показатель       | Референсные значения, рекомендуемые в литературе | Уточненные референсные значения |                                      |
|---|--|---------------------------------|--------------------------------------|
|   |  | $X \pm \sigma$                  | Установленный популяционный диапазон |
| <b>Популяция российских женщин</b>        |  |                                 |                                      |
| Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), МЕ/л | 3,5 - 6,0  | $4,8 \pm 1,7$                   | 3,1 - 6,1                            |
| Лютеинизирующий гормон (ЛГ), МЕ/л         | 4,0 - 9,0  | $4,8 \pm 1,4$                   | 3,4 - 6,2                            |
| Пролактин, нмоль/л                        | 120 - 500  | $208,9 \pm 107,4$               | 101,5 - 316,3                        |
| Эстрадиол, пмоль/л                        | 228 - 400  | $268,6 \pm 46,0$                | 222,6 - 314,6                        |
| Прогестерон, нмоль/л                      | 20 - 90  | $37,4 \pm 18,9$                 | 18,5 - 56,3                          |
| 17-ОН-прогестерон (17-ОП), нмоль/л        | 2,0-3,3  | $2,8 \pm 1,3$                   | 1,5 - 4,1                            |
| Тестостерон, нмоль/л                      | 1,5 - 2,5  | $2,1 \pm 1,3$                   | 0,8 - 3,4                            |
| Дигидроэпиандростерон (ДГЭА-С), нмоль/л   | 1,3 - 6,0  | $4,5 \pm 1,8$                   | 2,7 - 6,3                            |
| Тиреотропный гормон (ТТГ), мМЕ/л          | 0,4 - 4,0  | $1,8 \pm 1,77$                  | 0,03 - 3,57                          |
| Общий трийодтиронин (общий Т3), нмоль/л   | 2,0 - 3,3  | $2,0 \pm 1,3$                   | 0,7 - 3,3                            |
| Общий тироксин (общий Т4), нмоль/л        | 77 - 142   | $101,9 \pm 24,2$                | 77,7 - 126,1                         |
| Кортизол, нмоль/л                         | 200 - 400  | $272,0 \pm 63,6$                | 208,4 - 335,6                        |
| <b>Популяция таджикских женщин</b>        |  |                                 |                                      |
| Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), МЕ/л | 3,5 - 6,0  | $3,9 \pm 1,6$                   | 2,3 - 5,5                            |
| Лютеинизирующий гормон (ЛГ), МЕ/л         | 4,0 - 9,0  | $5,0 \pm 1,4$                   | 3,6 - 6,4                            |
| Пролактин, нмоль/л                        | 120 - 500  | $172,6 \pm 51,6$                | 121,0 - 224,2                        |
| Эстрадиол, пмоль/л                        | 228 - 400  | $240,8 \pm 12,8$                | 228,0 - 253,6                        |
| Прогестерон, нмоль/л                      | 20 - 90  | $29,2 \pm 8,8$                  | 20,4 - 38,0                          |
| 17-ОН-прогестерон (17-ОП), нмоль/л        | 2,0-3,3  | $3,1 \pm 1,0$                   | 2,0 - 4,6                            |
| Тестостерон, нмоль/л                      | 1,5 - 2,5  | $2,3 \pm 1,0$                   | 1,3 - 3,3                            |
| Дигидроэпиандростерон (ДГЭА-С), нмоль/л   | 1,3 - 6,0  | $4,9 \pm 1,9$                   | 3,0 - 6,8                            |
| Тиреотропный гормон (ТТГ), мМЕ/л          | 0,4 - 4,0  | $1,6 \pm 1,3$                   | 0,3 - 2,9                            |
| Общий трийодтиронин (общий Т3), нмоль/л   | 2,0 - 3,3  | $2,3 \pm 1,0$                   | 1,3 - 3,3                            |
| Общий тироксин (общий Т4), нмоль/л        | 77 - 142   | $104,4 \pm 25,5$                | 78,8 - 120,0                         |
| Кортизол, нмоль/л                         | 200 - 400  | $278,0 \pm 63,9$                | 214,3 - 341,9                        |



**Рис. 1. Референсные значения показателей гормонального статуса у женщин российской популяции (синий цвет) в сравнении с данными литературы (зеленый цвет)**



**Рис. 2. Референсные значения показателей гормонального статуса у женщин таджикской популяции (красный цвет) в сравнении с данными литературы (зеленый цвет)**

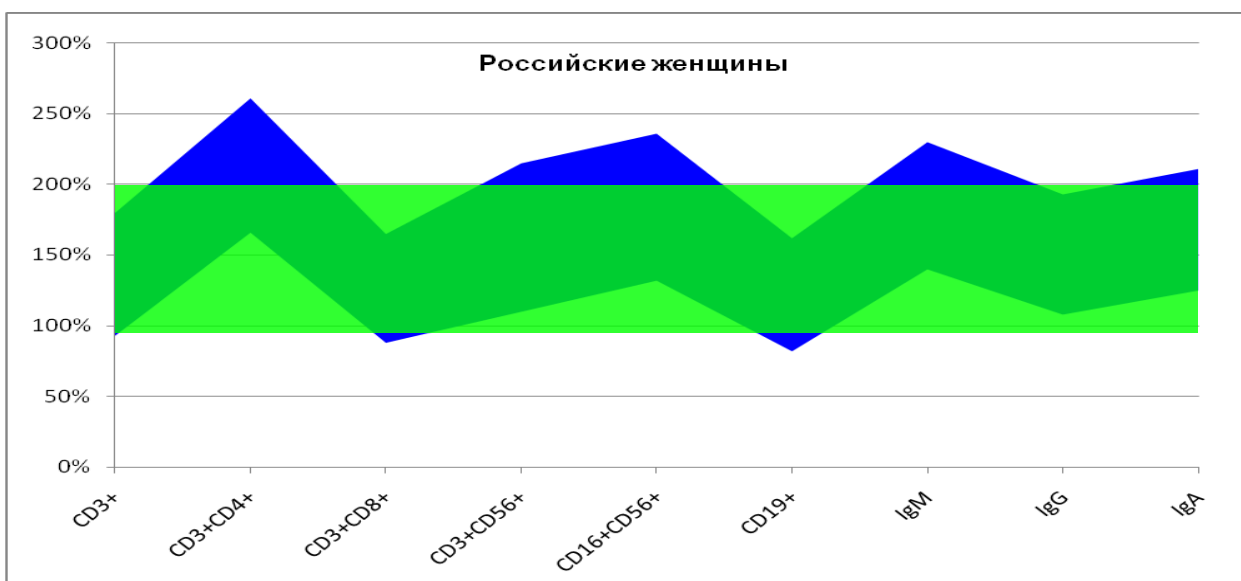
В популяции российских женщин референсные значения показателей для андрогенов крови и гормонов щитовидной железы были несколько ниже общепринятых величин, а в популяции таджикских женщин уровень андрогенов в крови, наоборот, был значительно выше, а содержание гормонов щитовидной железы, за исключением общего трийодтиронина, соответствовало общепринятым стандартам.

Аналогичным образом, используя интерактивный анализ данных OLAP-куб, были получены диапазоны референсных значений для иммунологических показателей, которые

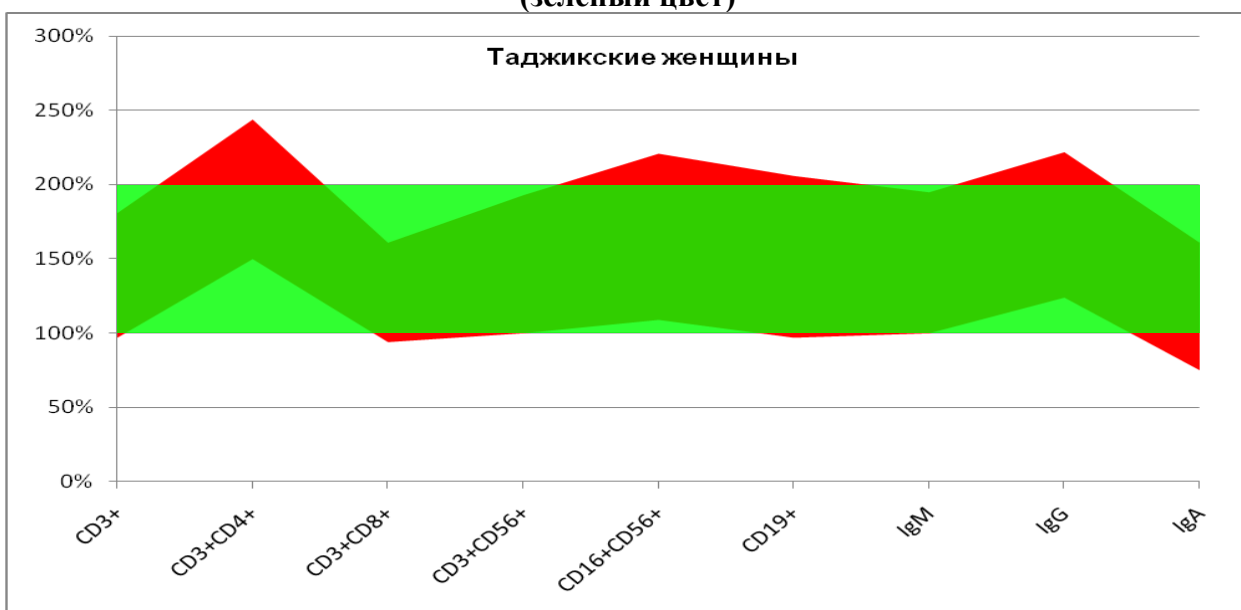
представлены и в виде абсолютных значений в таблице 2 и в виде процентов отклонения от стандартных показателей на рисунках 3-4.

**Таблица 2.** Диапазоны референсных значений показателей иммунного статуса в крови у женщин разных популяций

| Тестируемый лабораторный показатель       | Референсные значения, рекомендуемые в литературе | Уточненные референсные значения |                                      |
|---|--|---------------------------------|--------------------------------------|
|   |  | $X \pm \sigma$                  | Установленный популяционный диапазон |
| <b>Популяция российских женщин</b>        |  |                                 |                                      |
| Т-лимфоциты (CD3+), %                     | 61 - 85  | $69,8 \pm 4,4$                  | 65,4 - 74,2                          |
| Т-хелперы (CD3+CD4+), %                   | 20 - 40  | $35,7 \pm 2,4$                  | 33,3 - 38,1                          |
| Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), % | 19 - 35  | $21,8 \pm 5,0$                  | 16,8 - 26,8                          |
| ЕКТ (CD3+CD56+), %                        | 1 - 6  | $4,2 \pm 2,1$                   | 2,1 - 6,3                            |
| Естественные киллеры (CD16+CD56+), %      | 8 - 18   | $13,5 \pm 2,9$                  | 10,6 - 18,8                          |
| В-лимфоциты (CD19+), %                    | 7 - 17   | $9,5 \pm 4,1$                   | 5,4 - 13,6                           |
| В1-лимфоциты (CD19+CD5+), %               | 0,5 - 2,1  | $1,3 \pm 0,3$                   | 1,0 - 1,6                            |
| IgM, мг/мл                                | 0,5 - 1,9  | $1,2 \pm 0,5$                   | 0,7 - 1,7                            |
| IgG, мг/мл                                | 8 - 16   | $11,1 \pm 2,5$                  | 8,6 - 13,6                           |
| IgA, мг/мл                                | 0,8 - 2,8  | $1,7 \pm 0,7$                   | 1,0 - 2,4                            |
| <b>Популяция таджикских женщин</b>        |  |                                 |                                      |
| Т-лимфоциты (CD3+), %                     | 61 - 85  | $67,7 \pm 4,1$                  | 59,0 - 71,8                          |
| Т-хелперы (CD3+CD4+), %                   | 20 - 40  | $34,8 \pm 2,1$                  | 30,1 - 37,5                          |
| Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), % | 19 - 35  | $20,4 \pm 2,6$                  | 17,8 - 23,6                          |
| ЕКТ (CD3+CD56+), %                        | 1 - 6  | $3,8 \pm 2,8$                   | 1,0 $\pm$ 6,6                        |
| Естественные киллеры (CD16+CD56+), %      | 8 - 18   | $13,0 \pm 3,7$                  | 8,7 - 20,1                           |
| В-лимфоциты (CD19+), %                    | 7 - 17   | $12,7 \pm 5,9$                  | 6,8 - 18,6                           |
| В1-лимфоциты (CD19+CD5+), %               | 0,5 - 2,1  | $1,8 \pm 0,6$                   | 1,2 - 2,4                            |
| IgM, мг/мл                                | 0,5 - 1,9  | $1,2 \pm 0,4$                   | 0,5 - 1,8                            |
| IgG, мг/мл                                | 8 - 16   | $11,7 \pm 1,8$                  | 9,9 - 15,6                           |
| IgA, мг/мл                                | 0,8 - 2,8  | $1,6 \pm 0,6$                   | 0,6 - 2,4                            |



**Рис. 3. Референтные значения показателей иммунного статуса у женщин российской популяции (синий цвет) в сравнении с данными литературы (зеленый цвет)**



**Рис. 4. Референтные значения показателей иммунного статуса у женщин таджикской популяции (красный цвет) в сравнении с данными литературы (зеленый цвет)**

Как следует из представленных данных, отклонения по референтным значениям полученных нами показателей иммунного статуса от стандартного диапазона референтных значений не были очень значительными. В российской популяции женщин несколько выше были показавтели процента Т-хелперов, ЕКТ, естественных киллеров, уровня IgM при более узком диапазоне их колебаний. В таджикской

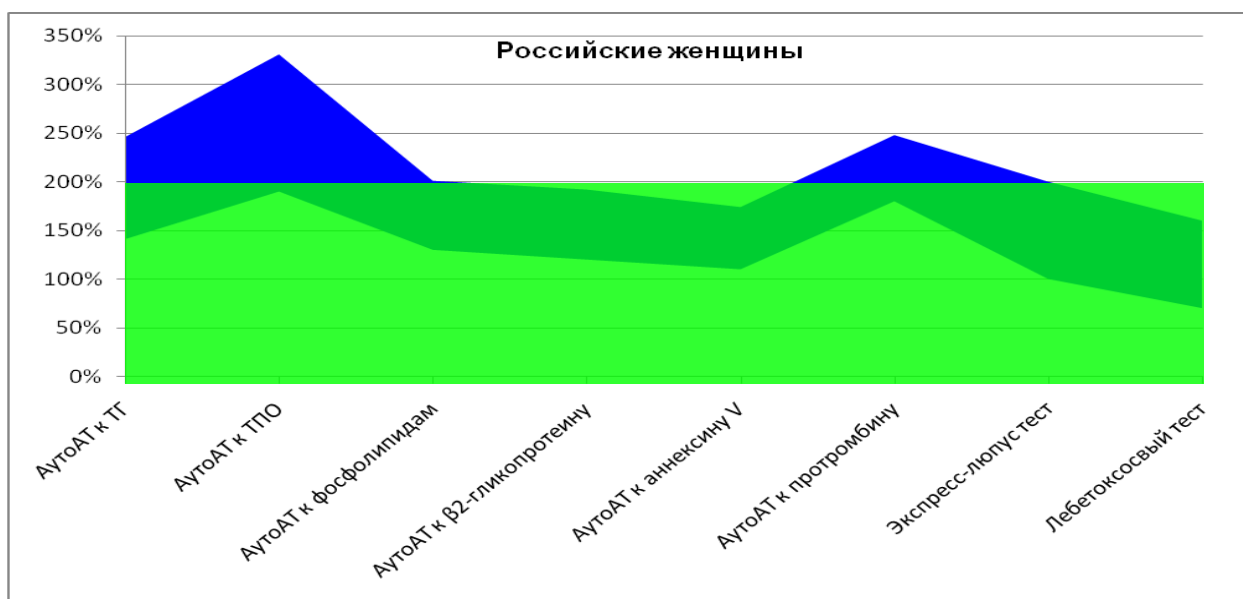
популяции наиболее значительное отклонение в пользу повышения давала только доля Т-хелперов в крови.

**Таблица 3.** Диапазоны референсных значений показателей аутоиммунного статуса в крови у женщин разных популяций

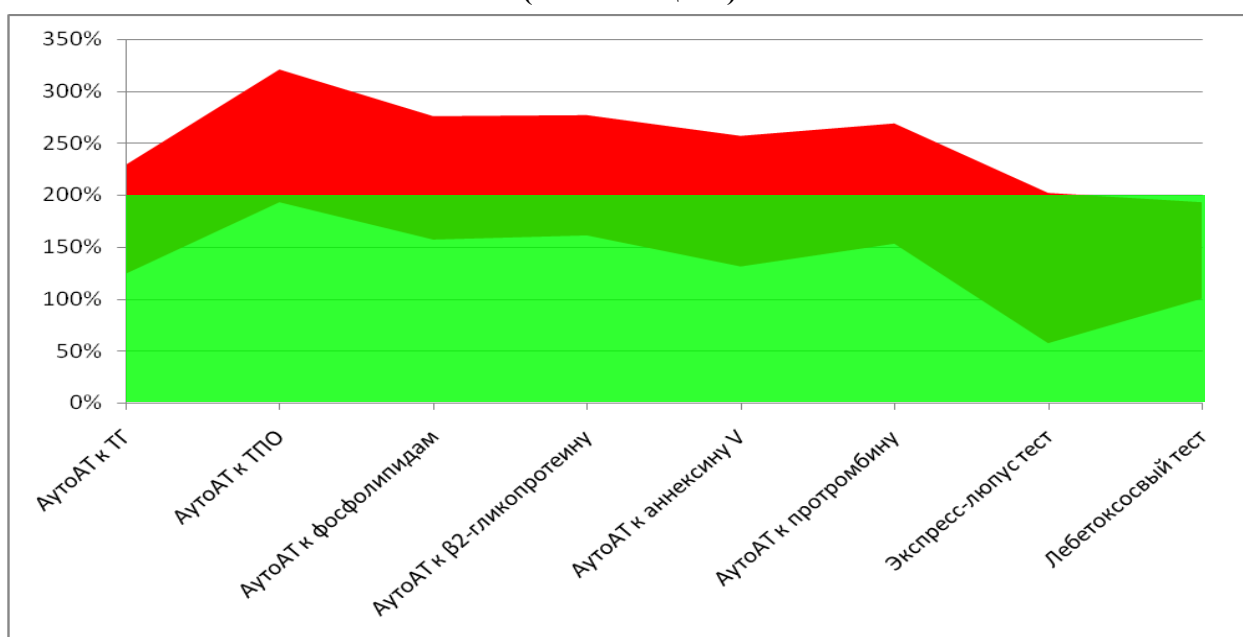
| Тестируемый лабораторный показатель           | Референсные значения, рекомендуемые в литературе | Уточненные референсные значения |                                      |
|---|--|---------------------------------|--------------------------------------|
|   |  | $X \pm \sigma$                  | Установленный популяционный диапазон |
| 1   | 2  | 3                               | 4                                    |
| <b>Популяция российских женщин</b>            |  |                                 |                                      |
| IgG-аутоантитела к тиреоглобулину, МЕ/мл      | $\leq 4,1$                                       | $4,5 \pm 0,4$                   | 4,1 - 4,9                            |
| IgG-аутоантитела к тиреопероксидазе, МЕ/мл    | $\leq 18$  | $22,2 \pm 3,2$                  | 19,0 - 25,4                          |
| IgG-аутоантитела к суммарным фосфолипидам     | $\leq 10$ ЕД/мл                                  | $4,2 \pm 2,9$                   | 1,3 - 7,1                            |
| IgG-аутоантитела к $\beta_2$ -гликопротеину I | $\leq 10$ ЕД/мл                                  | $4,6 \pm 2,6$                   | 2,0 - 7,2                            |
| IgG-аутоантитела к аннексину V                | $\leq 5$ ЕД/мл                                   | $2,1 \pm 1,1$                   | 1,0 - 3,2                            |
| IgG-аутоантитела к протромбину                | $\leq 10$ ЕД/мл                                  | $4,3 \pm 2,5$                   | 1,8 - 6,8                            |
| Волчаночный аниткоагулянт (Люпус-тест)        | 0,7 - 1,1 ЕД                                     | $0,95 \pm 0,25$                 | 0,7 - 1,2                            |
| Волчаночный аниткоагулянт (Лебетоксовый тест) | $\leq 3$ мин.                                    | $1,7 \pm 1,0$                   | 0,7 - 2,7                            |
| <b>Популяция таджикских женщин</b>            |  |                                 |                                      |
| IgG-аутоантитела к тиреоглобулину             | $\leq 4,1$ МЕ/мл                                 | $3,35 \pm 0,95$                 | 2,4 - 4,3                            |
| IgG-аутоантитела к тиреопероксидазе           | $\leq 18$ МЕ/мл                                  | $16,2 \pm 6,9$                  | 9,3 - 23,1                           |
| IgG-аутоантитела к суммарным фосфолипидам     | $\leq 10$ ЕД/мл                                  | $8,8 \pm 3,1$                   | 5,7 - 11,9                           |
| IgG-аутоантитела к $\beta_2$ -гликопротеину I | $\leq 10$ ЕД/мл                                  | $8,85 \pm 2,75$                 | 6,1 - 11,6                           |
| IgG-аутоантитела к аннексину V                | $\leq 5$ ЕД/мл                                   | $4,7 \pm 1,6$                   | 3,1 - 6,3                            |
| IgG-аутоантитела к протромбину                | $\leq 10$ ЕД/мл                                  | $8,45 \pm 3,15$                 | 5,3 - 11,6                           |
| Волчаночный аниткоагулянт (Люпус-тест)        | 0,7 - 1,1 ЕД                                     | $1,0 \pm 0,6$                   | 0,4 - 1,6                            |
| Волчаночный аниткоагулянт (Лебетоксовый тест) | $\leq 3$ мин.                                    | $1,9 \pm 0,9$                   | 1,0 - 2,8                            |

Последний этап данного раздела исследований касался определения диапазона референсных значений IgG-аутоантител крови к отдельным компонентам

щитовидной железы и белково-липидным компонентам системы гемостаза. Эти данные отражены в таблице 3, в которой показаны числовые значения показателей, и на рисунках 5-6, на которых в графическом виде представлены проценты отклонения показателей аутоиммунного компонента крови в российской и таджикской популяциях женщин от общепринятых стандартов, освещаемых в современной научной литературе.



**Рис. 5. Референсные значения показателей аутоиммунного компонента у женщин российской популяции (синий цвет) в сравнении с данными литературы (зеленый цвет)**



**Рис. 6. Референсные значения показателей аутоиммунного компонента у женщин таджикской популяции (красный цвет) в сравнении с данными литературы (зеленый цвет)**

Как видно из таблицы и рисунков, референсные значения аутоиммунного компонента как в популяции российских женщин, так и у таджикских женщин несколько превышали таковые, показанные в рекомендациях других авторов с той только разницей, что у российских женщин были более высокими уровни аутоантител к компонентам щитовидной железы и к протромбину, а у таджикских женщин был отмечен рост уровней всех тестируемых аутоантител.

Таким образом, проведенные исследования позволили уточнить референсные значения показателей гормонального статуса, иммунного статуса, аутоиммунного компонента у женщин исследуемых популяций. Эти исследования создали основу для отбора в каждой популяции женщин в группы исследования, лабораторные показатели которых не выходили за рамки референсных значений более чем по 80% тестов, но имели различия в акушерском анамнезе.

В соответствии с акушерским анамнезом в каждой популяции женщин фертильного возраста планировалось сформировать следующие группы:

- 1) рожавшие женщины, у которых беременность/беременности закончились рождением в срок здоровых детей - группа контроля с сохранной репродуктивной функцией;
- 2) рожавшие женщины, у которых в анамнезе имелись беременность/беременности, закончившиеся преждевременными родами, невынашиванием плода, мертворождением - группа риска с нарушениями репродуктивной функции;
- 3) нерожавшие женщины, планирующие беременность и предназначенные для наблюдения акушером-гинекологом в течение последующих трех лет после лабораторного обследования - группа для апробации предлагаемых в работе способов прогнозирования риска нарушений репродуктивной функции.

Следует дополнительно подчеркнуть, что, несмотря на наличие в группе риска анамнестических данных по нарушениям репродуктивной функции, у женщин, входящих в состав этих групп, не было признаков этих нарушений, поскольку результаты клинического анализа и лабораторных исследований их крови не отклонялись в значительной степени от референсных значений, то есть нарушения репродукции, если и имелись, то находились на донологическом уровне. Именно



в этих случаях в наибольшей степени требовался прогноз риска нарушений репродукции.

Результаты проведенного отбора и характеристика сформированных групп исследования представлены в таблице 4.

**Таблица 4.** Качественный и количественный состав групп исследования в российской и таджикской популяциях

| Исследуемая популяция | Группа исследования                                 | Характеристика группы исследования |                 |                        |
|-----------------------|---|------------------------------------|-----------------|------------------------|
|                       |   | Численный состав                   | Средний возраст | % референсных значений |
| Российская популяция  | Контроль без нарушений репродукции                  | 28 чел.                            | 29,3 ± 3,9 лет  | 82,8% - 100%           |
|                       | Группа риска с нарушениями репродукции              | 53 чел.                            | 29,8 ± 2,6 лет  | 82,8% - 100%           |
|                       | Контроль эффективности прогноза у нерожавших женщин | 26 чел.                            | 22,1 ± 1,1 лет  | 82,8% - 96,6%          |
| Таджикская популяция  | Контроль без нарушений репродукции                  | 28 чел.                            | 30,0 ± 2,7 лет  | 82,8% - 100%           |
|                       | Группа риска с нарушениями репродукции              | 57 чел.                            | 31,4 ± 5,2 лет  | 82,8% - 96,6%          |
|                       | Контроль эффективности прогноза у нерожавших женщин | 29 чел.                            | 21,3 ± 0,9 лет  | 82,8% - 96,6%          |

Как следует из таблицы, в рамках каждой популяции, пользуясь критериями включения/невключения в исследование и исключения из исследования, удалось сформировать по три группы наблюдения, в которых отклонения от референсных значений не были ниже 80% от набора тестов.

В российскую популяцию при этом вошли 107 женщин из 510, в том числе 28 женщин контрольной группы, 53 женщины группы риска и 26 женщин группы контроля эффективности прогноза. В первых 2-х группах средний возраст женщин примерно соответствовал друг другу, а группа нерожавших женщин была достоверно моложе.

В таджикской популяции для дальнейших исследований было отобрано 113 женщин из 515. Среди них было 28 женщин с сохранной репродуктивной функцией (контроль), 57 женщин с признаками нарушений репродуктивной функции, 28 нерожавших женщин для контроля эффективности прогноза риска нарушений репродукции примерно тех же возрастных категорий, как и в популяции россиянок.

### 3.2. Популяционные особенности у женщин фертильного возраста

На данном этапе исследования определялись популяционные различия у женщин с разной этнической принадлежностью и регионами проживания по набору гормональных, иммунных признаков, наличию аутоиммунного компонента, иммуногенетическим особенностям.

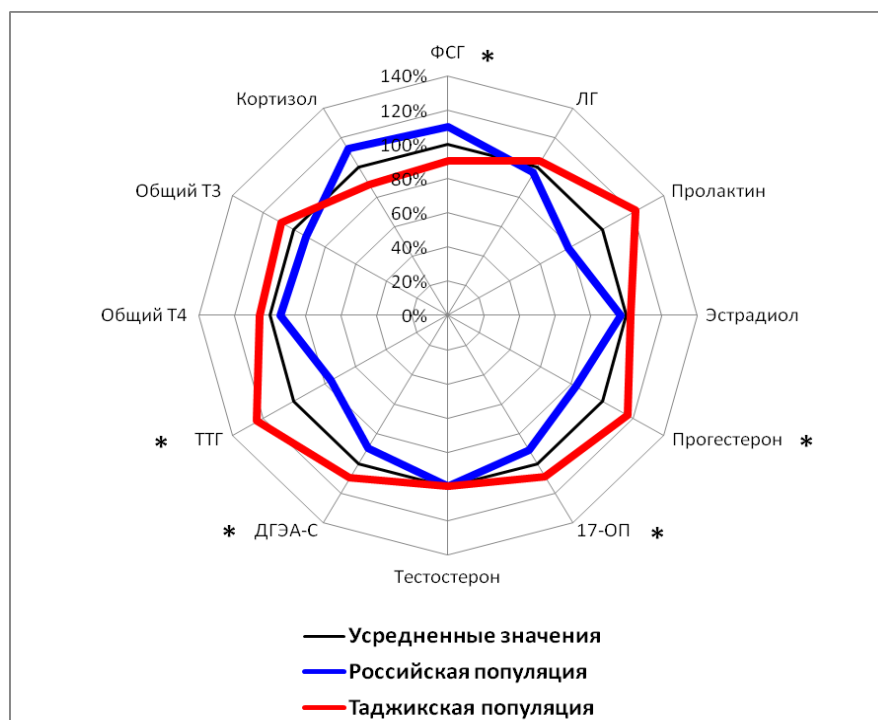
Прежде всего, проводился анализ гормонального статуса у женщин различных популяций, результаты которого представлены в таблице 5 и на рисунке 7.

**Таблица 5.** Показатели гормонального статуса в крови женщин, принадлежащих разным популяциям

| Показатели<br>гормонального статуса  | Медиана показателя [минимум, максимум] |                                | P      |
|--------------------------------------|--|--------------------------------|--------|
|                                      | российские<br>женщины, n = 107         | таджикские<br>женщины, n = 113 |        |
| Фолликулостимулирующий гормон (МЕ/л) | 4,8 [1,1; 7,7]                         | 3,9 [0,4; 8,5]                 | <0,001 |
| Лютеинизирующий гормон (МЕ/л)        | 4,5 [1,7; 8,5]                         | 4,9 [1,4; 8,9]                 | 0,121  |
| Пролактин (мМЕ/мл)                   | 132,2 [125,8; 321,0]                   | 208,8 [121,0; 220,0]           | 0,146  |
| Эстрадиол (пмоль/л)                  | 233,5 [200,9; 302,4]                   | 249,0 [220,3; 253,4]           | 0,140  |
| Прогестерон (нмоль/л)                | 24,5 [19,1; 56,7]                      | 34,7 [17,9; 39,3]              | 0,019  |
| 17-ОП (нмоль/л)                      | 2,6 [0,2; 6,6]                         | 3,1 [0,7; 5,0]                 | 0,015  |
| Тестостерон (нмоль/л)                | 2,0 [0,2; 6,6]                         | 2,0 [0,1; 5,2]                 | 0,643  |
| ДГЭАс (нмоль/л)                      | 3,6 [1,7; 6,4]                         | 4,4 [2,0; 8,9]                 | <0,001 |
| Тиреотропный гормон (мМЕ/л)          | 0,8 [0,1; 5,2]                         | 1,3 [0,1; 3,1]                 | 0,007  |
| Общий трийодтиронин (нмоль/мл)       | 1,7 [0,1; 7,0]                         | 1,9 [0,1; 3,8]                 | 0,660  |
| Общий тироксин (нмоль/л)             | 85,5 [81,7; 127,2]                     | 99,7 [78,0; 120,0]             | 0,102  |
| Кортизол (нмоль/л)                   | 317,4 [207,4; 350,0]                   | 251,0 [244,1; 350,0]           | 0,310  |

Примечание: n - число женщин в группе; p - вероятность различий показателей в группах сравнения; серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Манна-Уитни при  $p < 0,005$

На рисунке 7 показаны проценты отклонения показателей у российских и таджикских женщин от усредненных значений.



**Рис. 7. Проценты отклонения от усредненных значений показателей гормонального статуса у женщин различных популяций**  
 (\* - различия между значениями показателей статистически достоверны)

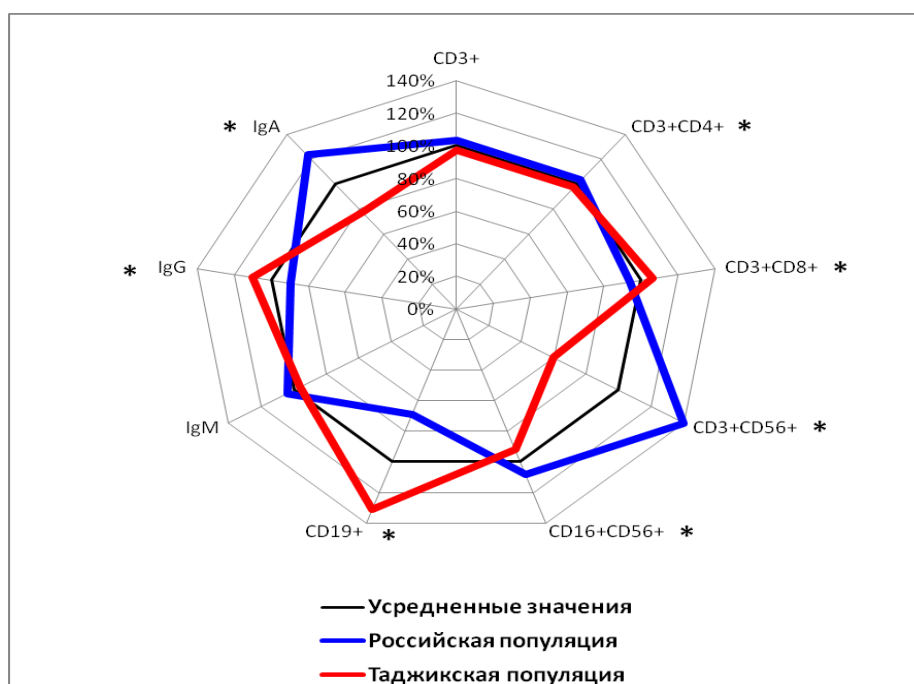
Как показали полученные данные, между популяциями российских и таджикских женщин существуют достоверные различия в гормональном статусе, которые распространялись, в первую очередь, на уровень фолликулостимулирующего гормона, который был достоверно выше у российских женщин. Кроме того, значимые различия были отмечены для уровней прогестерона, 17-ОН-прогестерона, дигидроэпиандогена сульфата, тиреотропного гормона, которые были выше у женщин таджикской популяции.

В таблице 6 (абсолютные величины) и на рисунке 8 (процент отклонений от усредненных значений) представлены результаты анализа по выявлению межпопуляционных различий по показателям иммунного статуса у российских и таджикских женщин.

**Таблица 6.** Показатели иммунного статуса в крови женщин, принадлежащих разным популяциям

| Показатели иммунного статуса              | Медиана показателя [минимум, максимум] |                             | p       |
|---|--|-----------------------------|---------|
|   | российские женщины, n = 107            | таджикские женщины, n = 113 |         |
| T-лимфоциты (CD3+), %                     | 70,4 [64,3; 74,5]                      | 66,1 [55,6; 75,2]           | 0,156   |
| T-хелперы (CD3+CD4+), %                   | 35,7 [31,0; 40,2]                      | 33,6 [29,9; 39,8]           | 0,112   |
| Цитотоксические T-лимфоциты (CD3+CD8+), % | 18,7 [16,1; 28,3]                      | 21,2 [13,2; 24,3]           | < 0,001 |
| ЕКТ (CD3+CD56+), %                        | 3,7 [2,1; 7,0]                         | 1,6 [0,9; 6,0]              | < 0,001 |
| Естественные киллеры (CD16+CD56+), %      | 12,5 [10,0; 20,4]                      | 10,6 [3,2; 22,9]            | < 0,001 |
| B-лимфоциты (CD19+), %                    | 7,0 [4,5; 13,6]                        | 13,2 [7,9; 19,9]            | < 0,001 |
| IgM, мг/мл                                | 1,2 [0,1; 2,1]                         | 1,1 [0,1; 2,7]              | 0,173   |
| IgG, мг/мл                                | 10,3 [7,9; 13,9]                       | 12,7 [9,9; 16,3]            | < 0,001 |
| IgA, мг/мл                                | 1,9 [0,9; 3,5]                         | 1,2 [0,1; 3,0]              | < 0,001 |

Примечание: n - число женщин в группе; p - вероятность различий показателей в группах сравнения; серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Манна-Уитни при  $p < 0,005$



**Рис. 8.** Проценты отклонения от усредненных значений показателей иммунного статуса у женщин различных популяций (\* - различия между значениями показателей статистически достоверны)

В результате определения возможных различий между иммунным статусом женщин различных популяций было установлено, что содержание в крови Т-лимфоцитов, Т-хелперов, уровень IgM достоверно не различались. Относительное число цитотоксических Т-лимфоцитов, В-клеток, уровень IgG были выше в популяции таджикских женщин, а число ЕКТ и естественных киллеров, уровень IgA довольно значительно отклонялись в сторону более высоких значений у российских женщин.

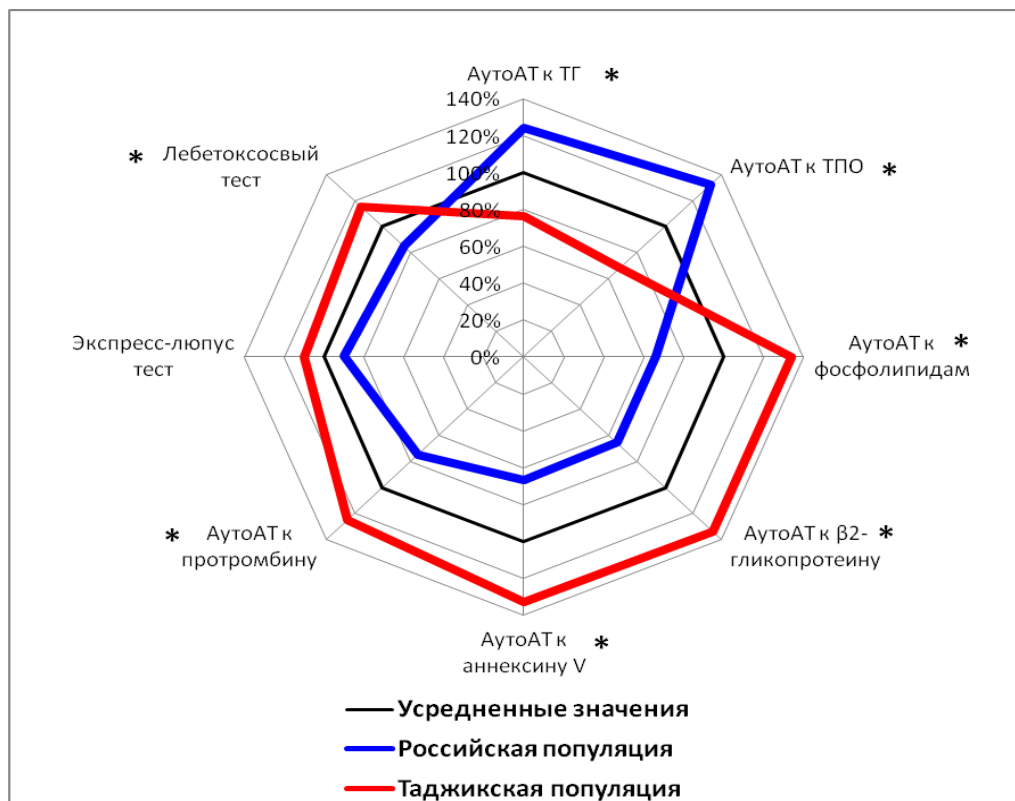
Таким же образом исследовались признаки аутоиммунного компонента в крови женщин обеих популяций (таблица 7, рисунок 9).

**Таблица 7.** Показатели аутоиммунного компонента в крови женщин, принадлежащих разным популяциям

| Показатели<br>иммунного статуса                      | Медиана показателя [минимум, максимум] |                                | р       |
|--|--|--------------------------------|---------|
|  | российские<br>женщины, n = 107         | таджикские<br>женщины, n = 113 |         |
| 1  | 2                                      | 3                              | 4       |
| IgG-аутоантитела к тиреоглобулину, МЕ/мл             | 4,6 [4,1; 5,0]                         | 2,8 [2,6; 4,2]                 | < 0,001 |
| IgG-аутоантитела к тиреопероксидазе, МЕ/мл           | 24,0 [10,8; 26,0]                      | 12,3 [10,8; 41,3]              | < 0,001 |
| Суммарные IgG-аутоантитела к фосфолипидам, ЕД/мл     | 3,5 [1,0; 7,1]                         | 7,1 [5,0; 13,8]                | < 0,001 |
| IgG-аутоантитела к $\beta_2$ -гликопротеину I, ЕД/мл | 3,6 [1,2; 8,6]                         | 7,3 [5,6; 12,6]                | < 0,001 |
| 1  | 2                                      | 3                              | 4       |
| IgG-аутоантитела к аннексину V, ЕД/мл                | 2,3 [1,0; 4,3]                         | 4,6 [1,9; 7,5]                 | < 0,001 |
| IgG-аутоантитела к протромбину, ЕД/мл                | 4,2 [1,2; 8,7]                         | 7/0 [4,7; 13,6]                | < 0,001 |
| Волчаночный аниткоагулянт (Люпус-тест), ЕД/мл        | 0,9 [0,6; 1,5]                         | 1,1 [0,1; 3,9]                 | 0,063   |
| Волчаночный аниткоагулянт (Лебетоксовый тест), мин.  | 1,4 [0,4; 3,7]                         | 1,9 [0,1; 4,2]                 | < 0,001 |

Примечание: n - число женщин в группе; р - вероятность различий показателей в группах сравнения; серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Манна-Уитни при  $p < 0,005$

Как следует из таблицы и рисунка, достоверность различий между популяциями для показателей аутоиммунного компонента была довольно выраженной и касалась практически каждого параметра, кроме волчаночного антикоагулянта в экспресс люпус-тесте.

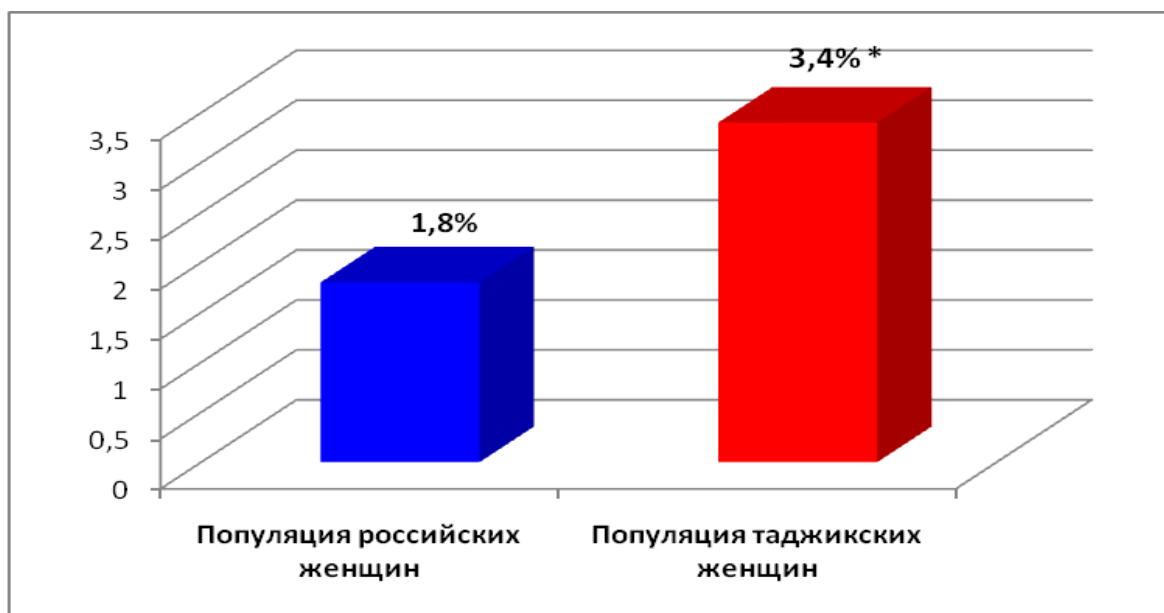


**Рис. 9. Проценты отклонения от усредненных значений показателей аутоиммунного компонента у женщин различных популяций**  
 (\* - различия между значениями показателей статистически достоверны)

При этом уровень аутоантител к компонентам щитовидной железы был достоверно выше в популяции российских женщин, а уровни аутоантител к белково-липидным компонентам системы гемостаза, характеризующим антифосфолипидные реакции, были выше в таджикской популяции.

Поскольку основным источником аутоантител служит  $V_1$ -субпопуляция лимфоцитов [306], было бы интересно установить, как эти клетки представлены в крови женщин различной популяционной принадлежности и можно ли с помощью этих количественных показателей охарактеризовать различия в отклонении уровней аутоантител к компонентам щитовидной железа и системы гемостаза в разных популяциях.

Результаты определения процентного содержания В1-лимфоцитов в крови женщин российской и таджикской популяции представлены на рисунке 10.



**Рис. 10. Содержание В<sub>1</sub>-лимфоцитов в крови женщин различной популяционной принадлежности**

Как следует из рисунка, содержание В<sub>1</sub>-лимфоцитов в крови таджикских женщин почти в 2 раза выше, чем у представительниц российской популяции, что патогенетически можно связать с более высоким уровнем антител к компонентам гемостаза и большей предрасположенностью таджикских женщин к развитию антифосфолипидной реакции с ее возможностью влиять на репродуктивное здоровье.

Отдельную категорию популяционных исследований составлял масштабный анализ особенностей изучаемых категорий женщин на генетическом уровне. Исследованию подвергалось носительство генов системы HLA I и II класса у женщин изучаемых популяций - у 515 россиянок и 510 таджичек.

Для исследования частоты встречаемости генов главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС-I) в популяциях российских и таджикских женщин кровь каждой из них была подвергнута молекулярно-генетическому анализу с использованием метода ПЦР. Результаты исследования по сравнению носительства этих генов у представителей разных популяций отражены в таблице 8.

**Таблица 8.** Частота встречаемости различных генов главного комплекса гистовместимости I класса в популяциях российских и таджикских женщин

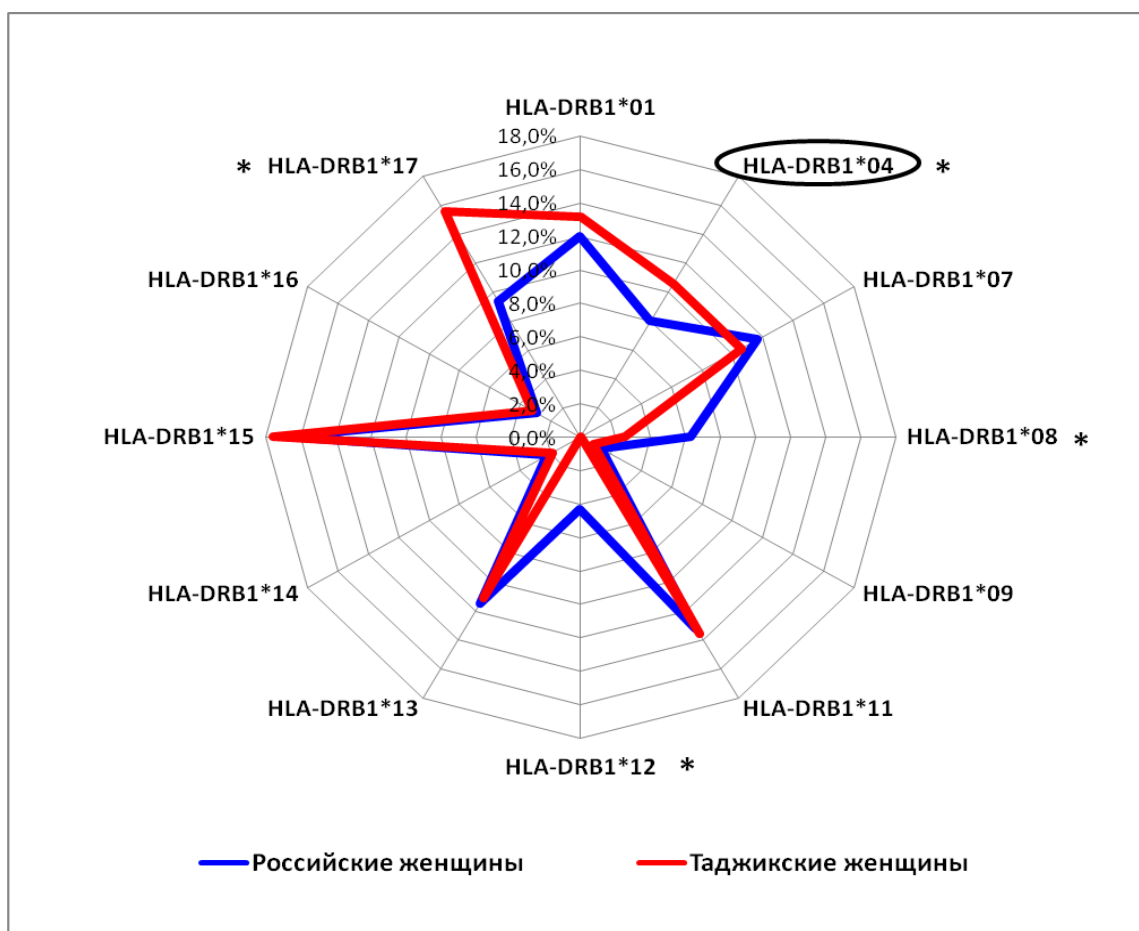
| Варианты генов МНС-I |                 | Частота встречаемости вариантов генов МНС-I в популяции российских женщин (n =515) | Частота встречаемости вариантов генов МНС-I в популяции таджикских женщин (n =510) | p     |
|----------------------|-----------------|--|--|-------|
| 1                    |                 | 2  | 3  | 4     |
| HLA-A                | A1              | 89 чел. / 17,3%  | 93 чел. / 18,1%  | 0,734 |
|                      | A2              | 149 чел. / 28,6%   | 116 чел. / 22,8%   | 0,421 |
|                      | A3              | 67 чел. / 13,0%  | 74 чел. / 14,5%  | 0,389 |
|                      | A9              | 63 чел. / 12,3%  | 68 чел. / 13,2%  | 0,416 |
|                      | A10             | 83 чел. / 16,2%  | 87 чел. / 17,1%  | 0,289 |
|                      | A11             | 14 чел. / 2,8%   | 12 чел. / 2,4%   | 0,754 |
|                      | A19             | 21 чел. / 4,1%   | 21 чел. / 4,2%   | 0,920 |
|                      | A28             | 22 чел. / 4,3%   | 25 чел. / 4,9%   | 0,511 |
| A29                  | 7 чел. / 1,4%   | 14 чел. / 2,8%   | 0,034  |       |
| 1                    |                 | 2  | 3  | 4     |
| HLA-B                | B5              | 37 чел. / 7,1%   | 36 чел. / 7,1%   | 0,946 |
|                      | B7              | 20 чел. / 3,9%   | 17 чел. / 3,4%   | 0,564 |
|                      | B8              | 36 чел. / 7,0%   | 37 чел. / 7,3%   | 0,328 |
|                      | B12             | 53 чел. / 10,1%  | 53 чел. / 10,2%;   | 0,710 |
|                      | B13             | 28 чел. / 5,5%   | 30 чел. / 5,9%   | 0,345 |
|                      | B14             | 14 чел. / 2,8%   | 15 чел. / 2,8%   | 0,879 |
|                      | B15             | 25 чел. / 4,9%   | 27 чел. / 5,3%   | 0,253 |
|                      | B16             | 36 чел. / 7,0%   | 42 чел. / 8,3%   | 0,212 |
|                      | B17             | 26 чел. / 5,1%   | 24 чел. / 4,7%   | 0,187 |
|                      | B18             | 59 чел. / 11,5%  | 53 чел. / 10,2%;   | 0,266 |
|                      | B21             | 15 чел. / 3,0%   | 16 чел. / 3,2%   | 0,719 |
|                      | B22             | 11 чел. / 2,2%   | 12 чел. / 2,4%   | 0,692 |
|                      | B27             | 37 чел. / 7,1 %  | 36 чел. / 7,1%   | 0,963 |
|                      | B35             | 65 чел. / 12,7%  | 66 чел. / 13,0%  | 0,895 |
| B40                  | 53 чел. / 10,1% | 46 чел. / 9,1%   | 0,289  |       |
| HLA-C                | Cw2             | 175 чел. / 34,0%   | 108 чел. / 21,1%   | 0,044 |
|                      | Cw3             | 211 чел. / 41,0%   | 235 чел. / 46,1%   | 0,217 |
|                      | Cw4             | 12 чел. / 2,4%   | 17 чел. / 3,3%   | 0,059 |
|                      | Cw5             | 117 чел. / 22,6%   | 150 чел. / 29,5%   | 0,128 |

Примечание: n - число женщин; p - вероятность межпопуляционных различий; серым цветом обозначена достоверность различий по критерию  $\chi^2$  при  $p < 0,05$



Как следует из таблицы, различия по частоте встречаемости различных вариантов генов, кодирующих молекулы HLA I класса, в популяциях российских и таджикских женщин были минимальными. Удалось зафиксировать только два достоверное отличие: в популяции российских женщин в 1,6 раз чаще встречалось присутствие гена HLA-Cw1, а в популяции таджикских женщин в 2 раза чаще обнаруживали HLA-A29.

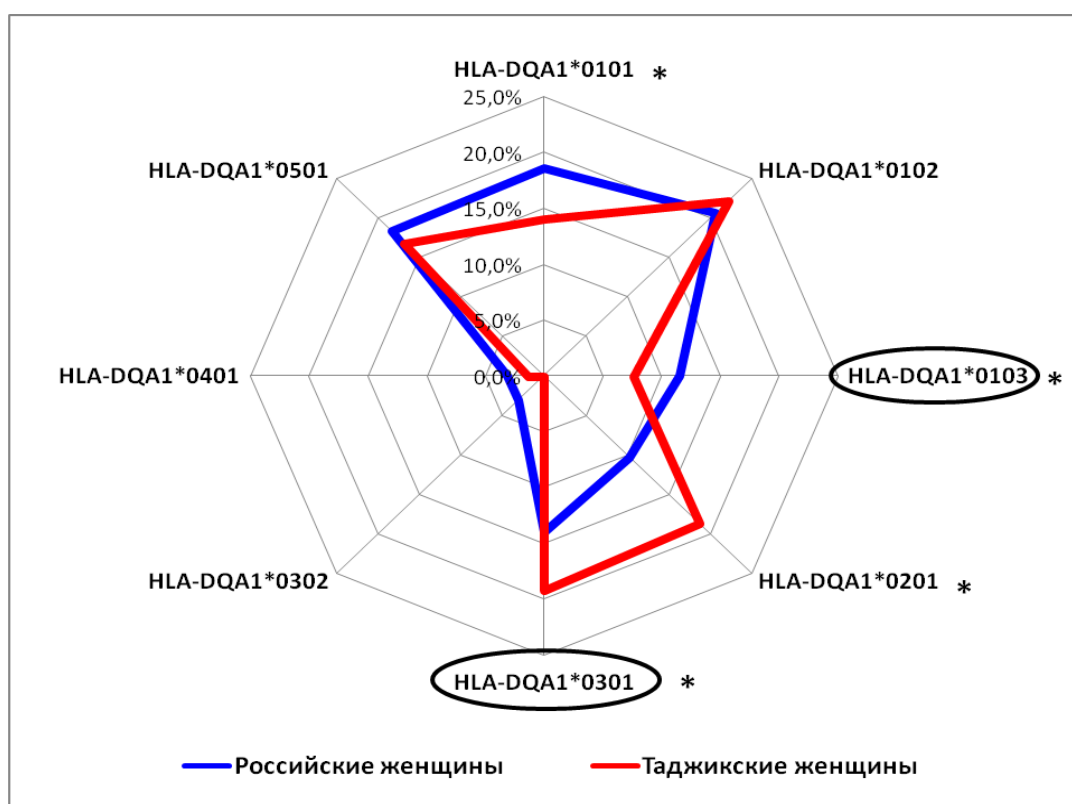
Далее исследованию подвергались аллельные варианты по трем локусам генов HLA-D (HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1), контролирующим иммунный ответ. При этом особого внимания заслуживали гены, ассоциированные с нарушениями у женщин репродуктивной функции - аллели HLA-DRB1\*04, HLA-DQA1\*103, HLA-DQA1\*301, HLA-DQB1\*302. Полученные результаты по частоте встречаемости аллелей, принадлежащих трем разным локусам генов HLA-D, отражены на рисунках 11-13.



**Рис. 11. Частота встречаемости различных аллелей локуса HLA-DRB1 у женщин российской и таджикской популяций**  
 (\* - различия между значениями показателей статистически достоверны, овалом отмечены аллели с неблагоприятным прогнозом по репродуктивному здоровью)

Как показано на рисунке 11, существуют определенные популяционные различия по локусу гена HLA-DRB1. В популяции российских женщин чаще встречаются аллели HLA-DRB1\*08 и HLA-DRB1\*12, а в популяции таджикских женщин достоверно чаще регистрировалась аллель HLA-DRB1\*17.

Что касается аллели HLA-DRB1\*04, ассоциированной с более высокой частотой невынашивания беременности [11, 338], то она встречалась достоверно чаще у женщин таджикской популяции (в 1,4 раза), что позволяет предполагать, что у представительниц таджикской популяции генетическая природа невынашивания беременности могла отмечаться несколько чаще.

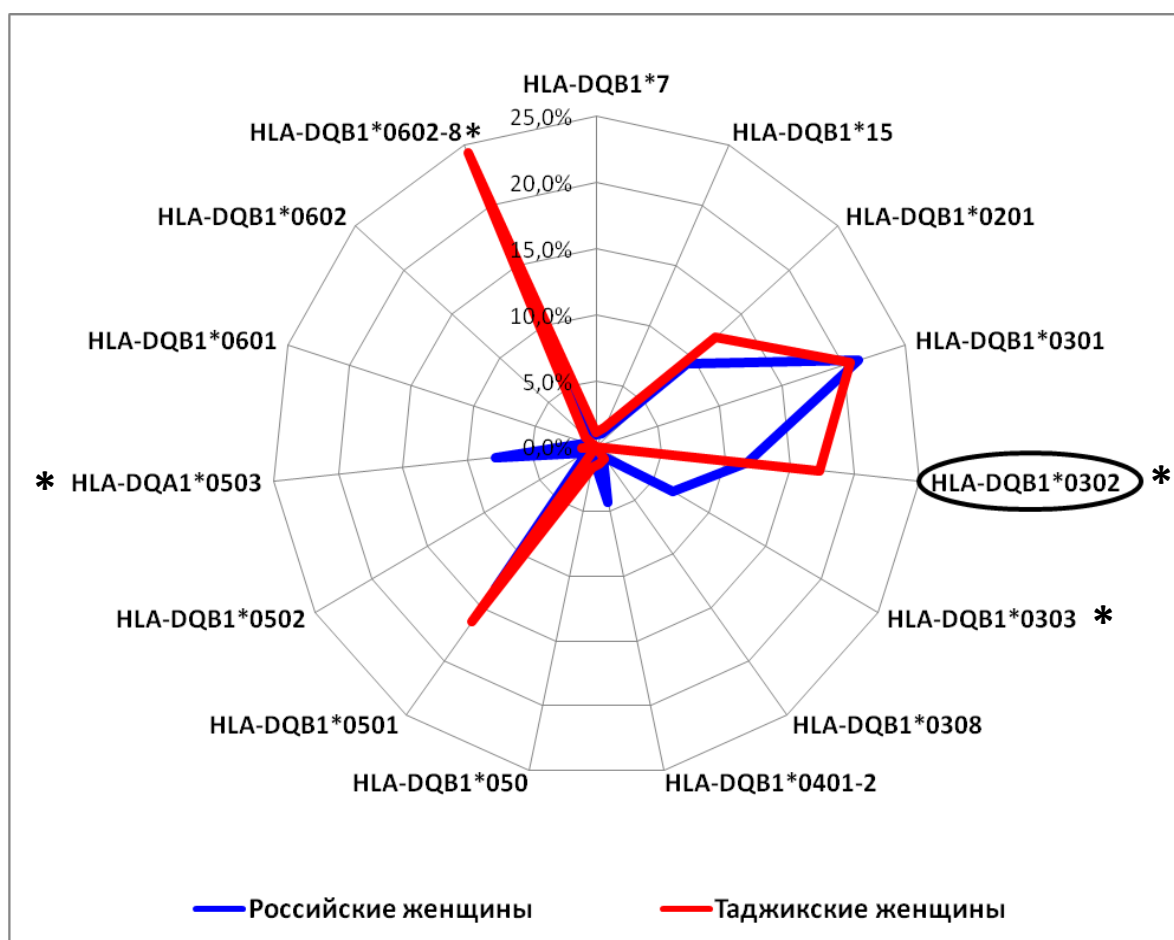


**Рис.12. Частота встречаемости различных аллелей локуса HLA-DQA1 у женщин российской и таджикской популяций**

(\* - различия между значениями показателей статистически достоверны, овалом отмечены аллели с неблагоприятным прогнозом по репродуктивному здоровью)

Из рисунка 12 следует наличие популяционных особенностей и по локусу гена HLA-DQA1. В группе женщин российской популяции была достоверно выше частота встречаемости аллелей HLA-DQA1\*0101 (в 1,3 раза) и HLA-DQA1\*0103 (в 1,6 раза), из которых первая ассоциирована с протективными свойствами в отношении патологии репродукции, а вторая, наоборот, с невынашиванием

беременности. В то же время в сравниваемой с ними популяции таджикских женщин достоверно чаще отмечены аллели HLA-DQA1\*0201 (в 1,9 раза) и HLA-DQA1\*0301 (в 1,5 раза). Как и в предыдущем случае, для аллели HLA-DQA1\*0201 нарушения репродуктивного здоровья не характерны, а в случае аллели HLA-DQA1\*0301 они сопутствуют ей. Иными словами, варианты преобладания нежелательных аллелей по данному локусу регистрировались в обеих изучаемых популяциях - как в российской, так и таджикской.



**Рис. 13. Частота встречаемости различных аллелей локуса HLA-DQB1 у женщин российской и таджикской популяций**  
 (\* - различия между значениями показателей статистически достоверны, овалом отмечены аллели с неблагоприятным прогнозом по репродуктивному здоровью)

Выявленные отличия между популяциями по локусу гена HLA-DQB1 (рис. 13) включали более высокую встречаемость у российских женщин аллелей HLA-DQB1\*0303 (в 7 раз) и HLA-DQB1\*0503 (в 8 раз), хотя в целом она была невелика. В популяции таджикских женщин с довольно высокой и достоверно отличающейся частотой регистрировались аллели HLA-DQB1\*0302 (в 1,5 раза) и HLA-

DQB1\*0602-8 (в 1,4 раза), первая из которых считается неблагоприятной по ассоциации с нарушением репродуктивной функции (невынашиванием беременности).

Таким образом, данный фрагмент исследования позволил установить, что между популяциями российских и таджикских женщин существуют различия по ряду параметров гормонального и иммунного статуса, а также на уровне аллельных вариантов генов, контролирующих иммунный ответ. При этом благоприятные и неблагоприятные с точки зрения нарушений репродукции аллели встречаются с примерно одинаковой частотой внутри популяций, но у таджикских женщин они регистрировались все-таки несколько чаще.

Полученные данные показывают также, что в разных популяциях при оценке репродуктивного здоровья необходим дифференцированный подход не только при установлении физиологических норм (референсных значений) по данным категориям параметров, но и к оценке репродуктивного здоровья женщин в целом.

### **3.3. Кластерный подход к оценке репродуктивного здоровья женщин, проживающих в Центрально-Черноземном регионе России**

В данном разделе исследований была сделана попытка разработать принцип группировки женщин, проживающих в Центрально-Черноземном регионе России, который позволял бы формировать группу риска по угрозе репродуктивному здоровью женщин и создавал бы на основе такого прогноза перспективу разработки системы надежных лечебно-профилактических мероприятий.

В популяции российских женщин репродуктивного возраста, как уже указывалось, наблюдению подвергались 107 человек, из них у 28 человек все предшествующие беременности заканчивались рождением здоровых детей, то есть это были женщины с сохраненным репродуктивным здоровьем.

У 53 женщин имелись признаки нарушения репродуктивного здоровья, поскольку в их акушерском анамнезе отмечались либо невынашивание беременности, либо преждевременные роды, либо задержка роста плода, либо наличие мертворожденных детей.

В число обследуемых входили также 26 нерожавших женщин, однако эта категория в данной серии исследований не участвовала.

Именно признак сохранности или нарушения репродуктивного здоровья был положен в основу дискриминантного анализа результатов обследования 81 российской женщины названных категорий. Целью дискриминантного анализа было выявление наиболее информативных признаков, характеризующих различия между сохранным и нарушенным репродуктивным здоровьем, а степень расхождения данных по исследуемым группам устанавливалась в соответствии с величиной стандартизированного канонического коэффициента дискриминантной функции (СККДФ). Дискриминантный анализ позволял выявить признаки, установленные в процессе лабораторных исследований крови и обладающие наибольшей информативностью. За условную величину наибольшей информативности был принят СККДФ  $> 0,5$ .

Признаки такого разделения по степени их информативности, ранжированные по величине СККДФ, представлены в таблице 9, при этом первые 8 показателей имели значения СККДФ в диапазоне выше условной величины 0,5.

Информативных параметров разграничения по признаку репродуктивного здоровья в данном фрагменте исследования оказалось 8 из 29, при этом наиболее значимыми оказались уровни тироксина Т4 и эстрадиола, а также такие иммунологические показатели как содержание в крови естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. Далее следовали такие показатели как уровни IgG-аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1, прогестерона, аутоантител к тиреоглобулину, пролактина.

**Таблица 9.** Стандартизированные канонические коэффициенты дискриминантной функции информативных показателей крови у российских женщин с разным состоянием репродуктивного здоровья

| <b>Информативные показатели крови</b>                      | <b>[СККДФ]</b> |
|--|----------------|
| <b>1</b>   | <b>2</b>       |
| Уровень общего тироксина, Т4 (нмоль/л)                     | 2,602          |
| Уровень эстрадиола (пмоль/л)                               | 2,601          |
| Число естественных киллеров, CD16+CD56+ (%)                | 2,035          |
| Число цитотоксических Т-лимфоцитов, CD3+CD8+ (%)           | 1,471          |
| Уровень IgG-аутоантител к $\beta_2$ -гликопротеину (ЕД/мл) | 1,005          |
| Уровень прогестерона (нмоль/л)                             | 0,917          |
| Уровень аутоантител к тиреоглобулину (МЕ/мл)               | 0,699          |
| Уровень пролактина (мМЕ/мл)                                | 0,515          |
| Число В-лимфоцитов, CD19+ (%)                              | 0,458          |
| Число Т-лимфоцитов, CD3+ (%)                               | 0,429          |
| Число ЕКТ, CD3+CD56+ (%)                                   | 0,419          |
| Уровень IgG-аутоантител к тиреоглобулину, МЕ/мл            | 0,352          |
| Уровень фолликулостимулирующего гормона, МЕ/л              | 0,249          |
| Уровень IgG, мг/мл   | 0,226          |
| Уровень лютеинизирующего гормона, МЕ/л                     | 0,210          |
| Уровень дигидроэпиандростерона сульфата, нмоль/л           | 0,209          |
| Уровень тестостерона, нмоль/л                              | 0,208          |
| Уровень волчаночного антикоагулянта, ЕД/мл                 | 0,189          |
| Уровень 17-ОН прогестерона, нмоль/л                        | 0,184          |
| Время свертывания крови в лебетоксовом тесте, мин.         | 0,159          |
| Уровень IgG-аутоантитела к протромбину, ЕД/мл              | 0,154          |
| Уровень общего трийодтиронина, нмоль/л                     | 0,135          |
| Уровень тиреотропного гормона, мМЕ/л                       | 0,094          |
| Уровень IgM, мг/мл   | 0,074          |
| <b>1</b>   | <b>2</b>       |
| Уровень IgA, мг/мл   | 0,048          |
| Уровень суммарных IgG-аутоантител к фосфолипидам, ЕД/мл    | 0,041          |
| Уровень IgG-аутоантител к тиреопероксидазе, МЕ/мл          | 0,012          |
| Уровень IgG-аутоантител к аннексину V, ЕД/мл               | 0,009          |
| Уровень кортизола, нмоль/л                                 | 0,006          |

Примечание: серым цветом отмечены величины СККДФ > 0,5

Используя указанные информативные признаки, далее был проведен кластерный анализ исследуемых лабораторных показателей. Наиболее рациональным оказалось деление на 3 кластера, а признаки, характерные для каждого кластера, а также наличие этих признаков в группах исследования отражены в таблице 10.

**Таблица 10.** Результаты кластерной обработки информативных показателей крови у российских женщин

| Информативные показатели                        | Центры значений кластеров |                     |                     | Соответствие групп исследования кластерам                   |  |   |
|---|---------------------------|---------------------|---------------------|---|--|---|
|   | Кластер 1<br>n = 28       | Кластер 2<br>n = 27 | Кластер 3<br>n = 26 | Кластер 1   | Кластер 2  | Кластер 3   |
| Прогестерон (нмоль/л)                           | 23,2                      | 23,2                | 55,0                | 28 женщин с сохраненным репродуктивным здоровьем (группа 1) | 27 женщин с нарушенным репродуктивным здоровьем (группа 2) | 26 женщин с нарушенным репродуктивны здоровьем (группа 3) |
| Эстрадиол (пмоль/л)                             | 232,0                     | 232,0               | 300,4               |   |  |   |
| Пролактин (мМЕ/мл)                              | 131,1                     | 131,1               | 310,5               |   |  |   |
| Общий тироксин Т4 (нмоль/л)                     | 85,2                      | 85,2                | 124,9               |   |  |   |
| Аутоантитела к тиреоглобулину (МЕ/мл)           | 95,6                      | 95,6                | 85,0                |   |  |   |
| ЦТЛ, CD3+CD8+ (%)                               | 18,2                      | 21,4                | 18,2                |   |  |   |
| ЕК, CD16+CD56+ (%)                              | 12,0                      | 15,1                | 12,0                |   |  |   |
| IgG-антитела к $\beta_2$ -гликопротеину (ЕД/мл) | 3,2                       | 5,0                 | 3,2                 |   |  |   |

Как следует из таблицы, проведенное сопоставление значений информативных показателей в разных кластерах показало, что по первым 5 признакам, связанным с гормональным статусом женщины, кластеры 1 и 2 полностью совпадали, но отличались по этим показателям от кластера 3. По остальным 3 признакам, характеризующим иммунный статус, совпадали уже кластеры 1 и 3, чем отличались от кластера 2.

В результате оказалось, что группа из 28 здоровых женщин (в дальнейшем группа 1) по всем тестируемым показателям полностью соответствовала количественным значениям кластера 1.

Что касается группы из 53 российских женщин с патологическими сдвигами в репродуктивном здоровье, то она в процессе кластеризации разделилась на 2 подгруппы в составе 27 и 26 человек.

Одна из подгрупп (в дальнейшем группа 2) по диапазону значений информативных показателей полностью соответствовала кластеру 2 и характеризовалась отличиями по иммунологическим показателям. Вторая подгруппа (в дальнейшем группа 3) полностью соответствовала кластеру 3, который отличался наличием особенностей в гормональном статусе.

Таким образом, с позиций проводимого исследования и по результатам кластерного анализа среди 81 женщины, отобранных для исследования, целесообразно выделить 3 группы исследования в популяции российских женщин: (1) группу 1 из 28 здоровых женщин с сохраненным репродуктивным здоровьем; (2) группу 2 с нарушениями репродуктивной функции, предположительно связанными с отклонениями по иммунологическим признакам; (3) группу 3 с нарушениями репродуктивной функции, предположительно связанными с отклонениями в гормональном статусе.

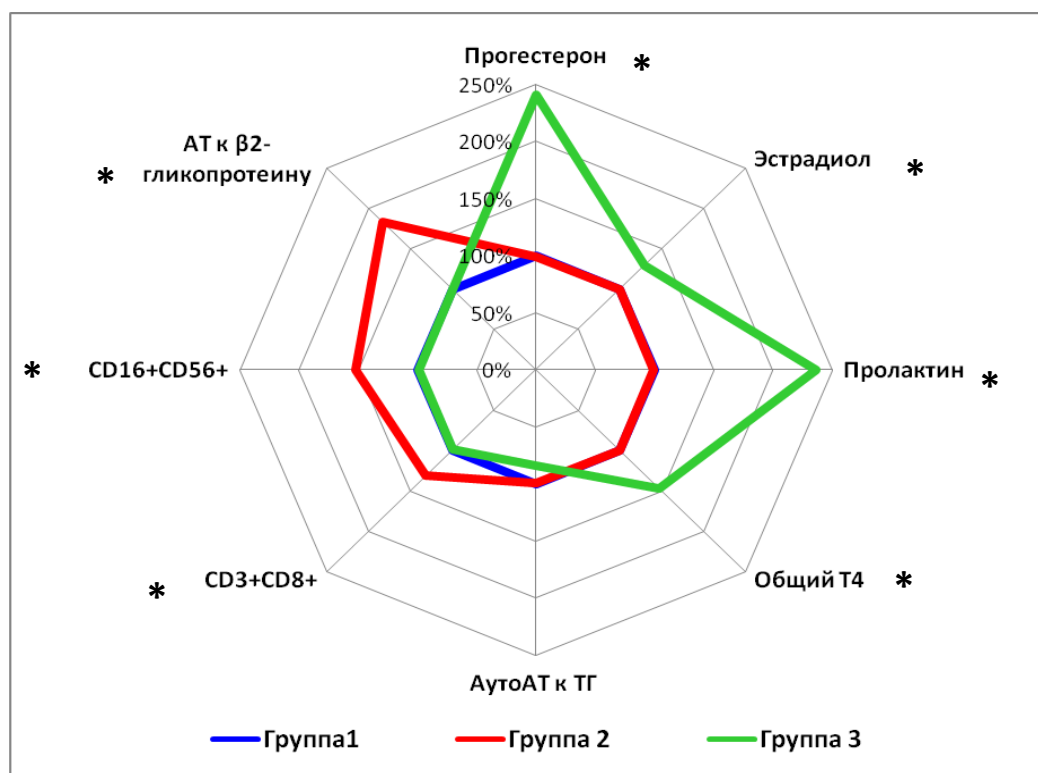
Для подтверждения правомочности проведенной группировки и высказанных предположений по оценке ее характера в популяции российских женщин был установлен процент отклонений информативных показателей в группах с нарушением репродуктивных функций от показателей у здоровых женщин, как это показано на рисунке 14.

Представленные данные в полной мере подтверждают тот факт, что каждая сформированная группа обладает выраженными статистически подтвержденными особенностями, клинико-физиологическое значение которых еще требует дальнейшей расшифровки.

Особого внимания заслуживает тот факт, что в группе 2 наиболее выраженные сдвиги наблюдаются со стороны иммунологических показателей - более высокое число клеток с цитотоксической активностью (цитотоксических Т-



лимфоцитов и естественных киллеров), а также более высокое содержания антител класса IgG к  $\beta$ 2-гликопротеину. В группе 3 с патологией репродукции среди выявленных отклонений показателей преобладают гормональные сдвиги - более высокое содержание в крови эстрадиола и, особенно, прогестерона и пролактина, в то время как уровень аутоантител к тиреоглобулину был ниже, чем у женщин контрольной группы.



**Рис. 14. Процент отклонения информативных показателей у российских женщин с патологией репродукции от таковых у здоровых женщин**

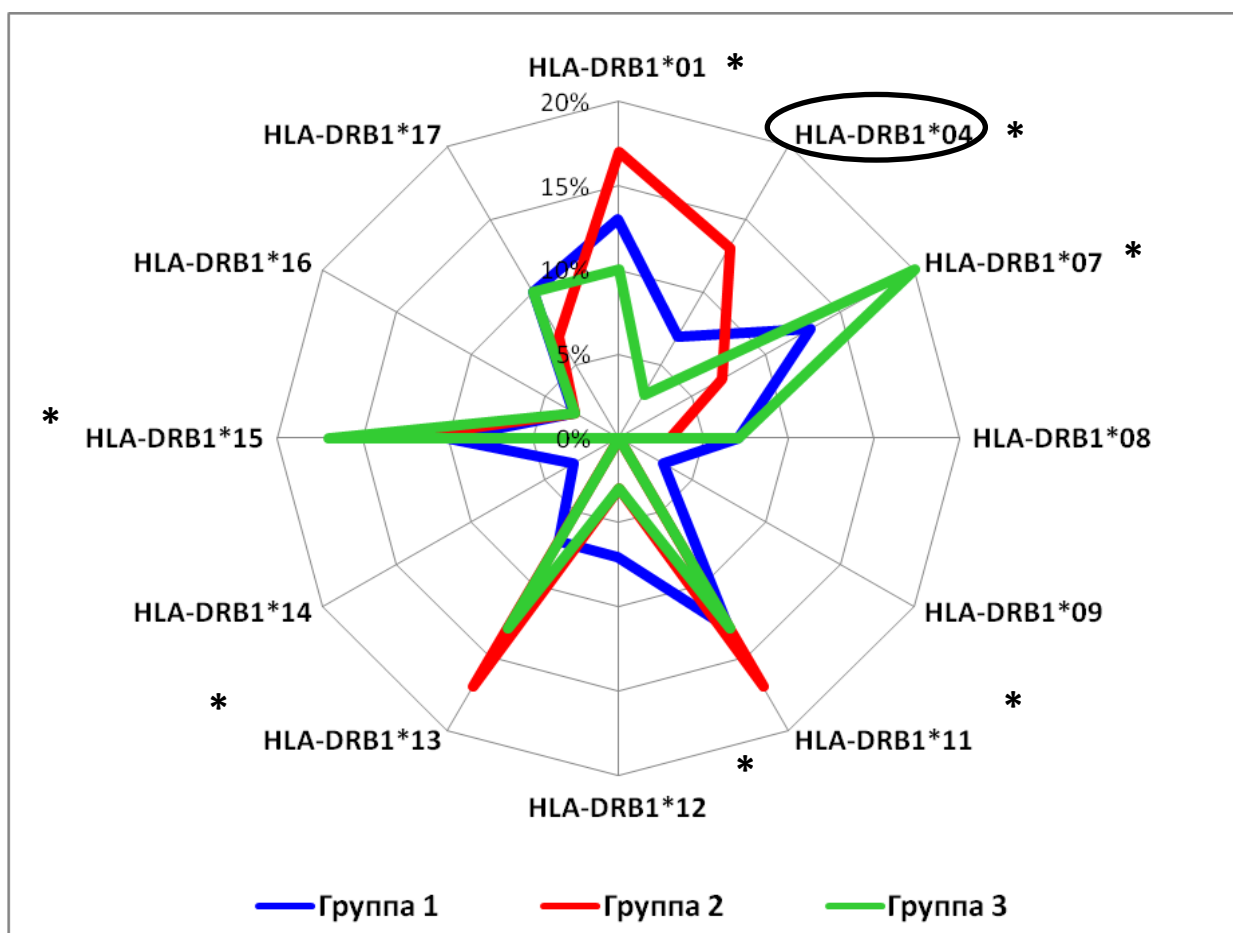
(\* - различия между значениями показателей статистически достоверны)

Для завершения данного фрагмента исследований желательно было бы еще определить, существуют ли между выделенными подгруппами различия на генетическом уровне, в частности, по наличию аллелей, характерных для невынашивания беременности.

Результаты подобного генетического анализа по отдельным локусам генов, контролирующим иммунный ответ, представлены на рисунках 15-17.

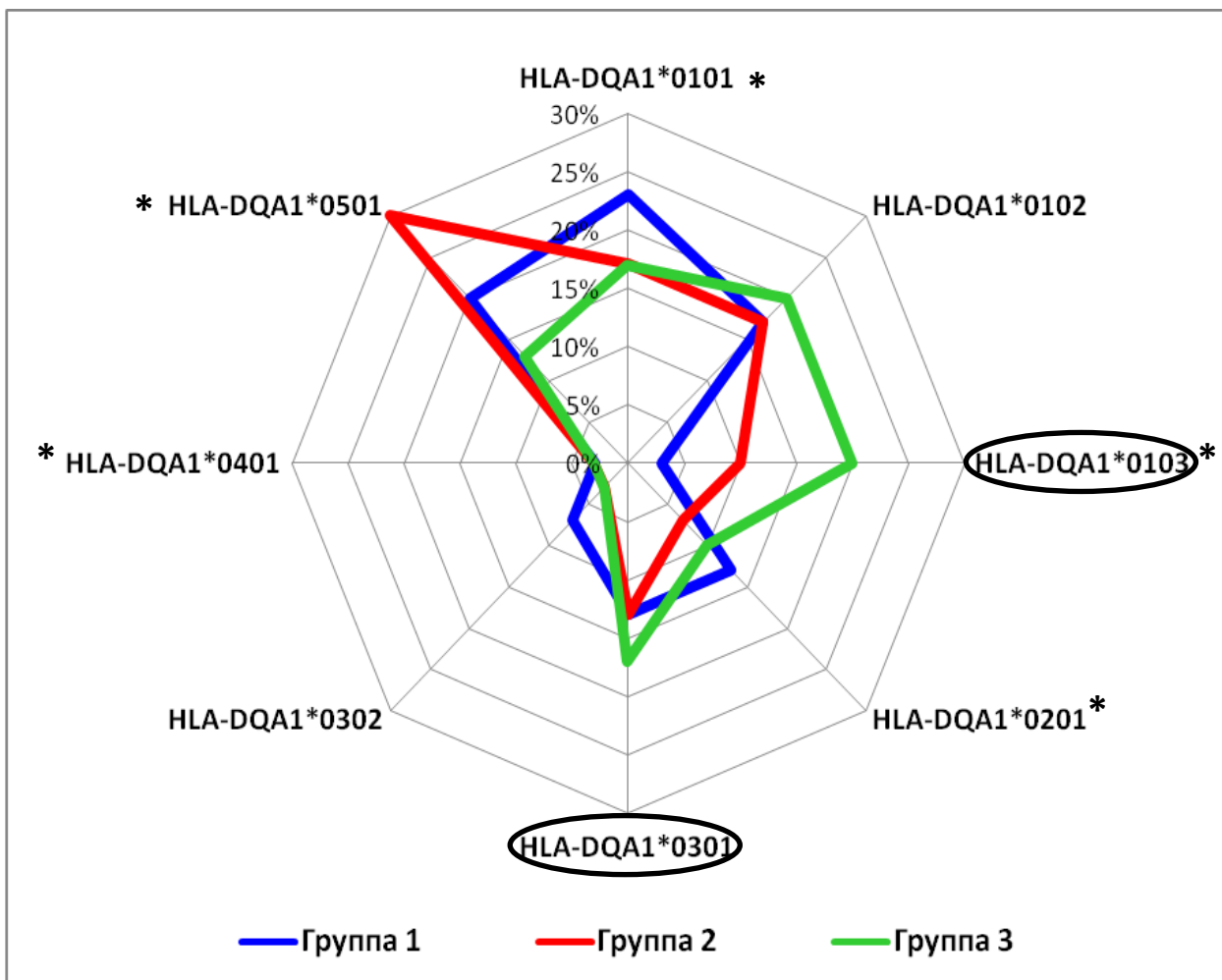
Как следует из рисунка 15, в составе локуса гена HLA-DRB1 у здоровых женщин российской популяции преобладает аллельный вариант HLA-DRB1\*12. При наличии патологии репродукции наибольшее число особых часто встречаю-

щихся аллелей указанного локуса было отмечено в группе 2 - HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*04, HLA-DRB1\*11, HLA-DRB1\*13, а в группе 3 преобладающими аллелями были HLA-DRB1\*07 и HLA-DRB1\*15 (последняя - благоприятная).



**Рис. 15. Частота встречаемости различных аллелей локуса HLA-DRB1 у женщин различных групп в российской популяции**  
 (\* - различия между значениями показателей статистически достоверны, овалом отмечены аллели с неблагоприятным прогнозом по репродуктивному здоровью)

Следует обратить внимание на тот факт, что в группе 2, в которой преобладают иммунологические отклонения, относительно часто (в 13% случаев) регистрируется неблагоприятная аллель по невынашиванию беременности HLA-DRB1\*04, в то время как в контрольной группе 1 она встречается в 7,5% случаев (в 1,7 раза реже), а в группе риска 3 - только в 3% случаев (в 4,3 раза реже).



**Рис. 16. Частота встречаемости различных аллелей локуса HLA-DQA1 у женщин различных групп в российской популяции**

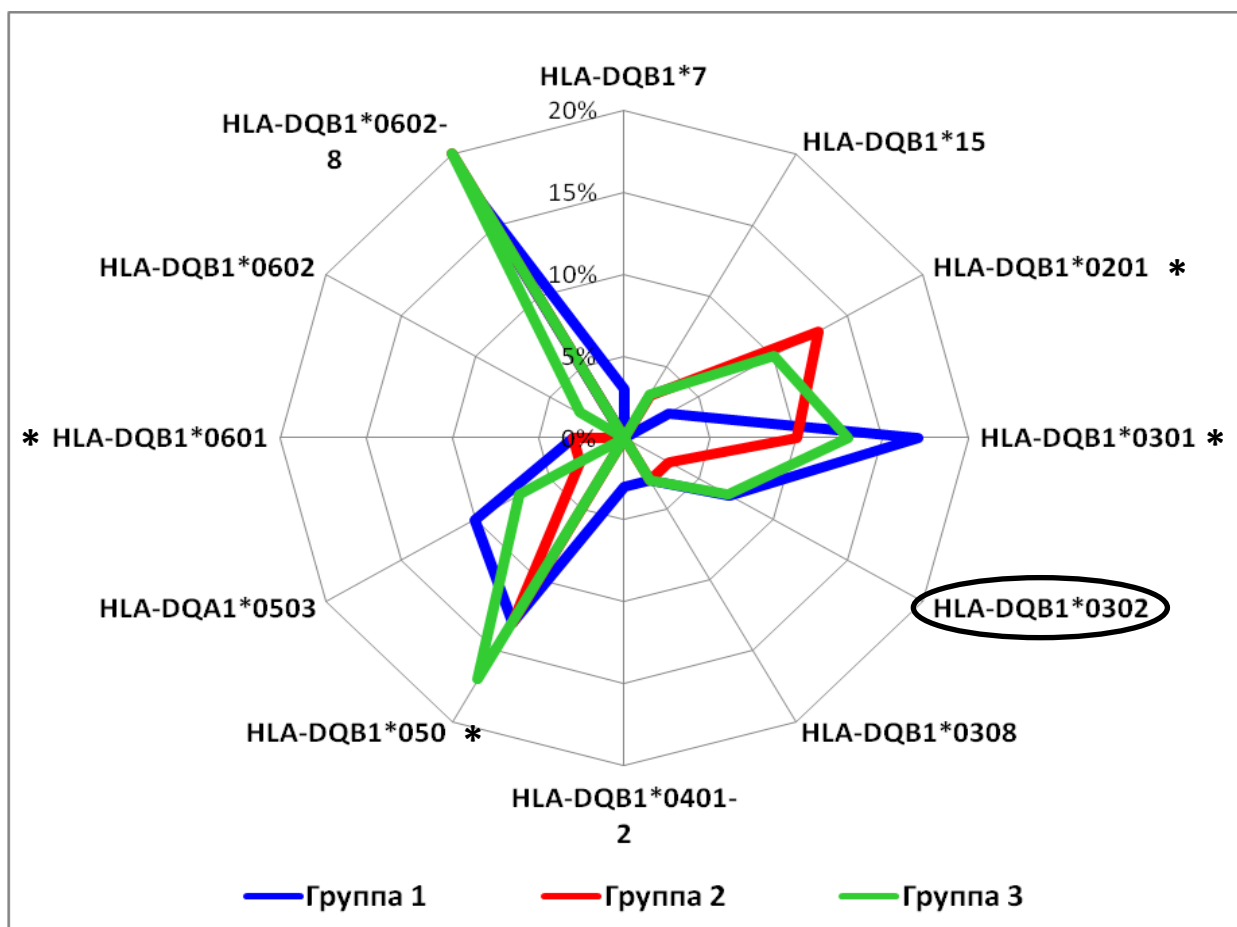
(\* - различия между значениями показателей статистически достоверны, овалом отмечены аллели с неблагоприятным прогнозом по репродуктивному здоровью)

При анализе аллельных вариантов по локусу HLA-DQA1 отмечена иная ситуация (рисунок 16).

Наибольшее разнообразие отмечаемых аллелей было характерно для здоровых женщин - HLA-DQA1\*0101, HLA-DQA1\*0201, HLA-DQA1\*0302, из них первые две считаются благоприятными с позиций сохранности репродуктивного здоровья и встречаются с частотой, соответственно, 23% и 13,5%.

У женщин с патологией репродукции установлено преобладание единичных аллелей - HLA-DQA1\*0501 в группе 2 и HLA-DQA1\*0103 в группе 3. Аллель HLA-DQA1\*0103 считается неблагоприятной, ассоциированной с невынашиванием плода, она регистрируется в группе 3, в которой отмечены особенности гормо-

нального статуса, с частотой 20% (у каждой пятой женщины), что в 2 раза чаще, чем в группе 2, и в 6,7 раз чаще, чем в контрольной группе женщин с сохранным репродуктивным здоровьем.



**Рис. 17. Частота встречаемости различных аллелей локуса HLA-DQB1 у женщин российской популяции**

(\* - различия между значениями показателей статистически достоверны, овалом отмечены аллели с неблагоприятным прогнозом по репродуктивному здоровью)

Близкое к этому распределение определено и для локуса HLA-DQB1 (рисунок 17). У здоровых женщин преобладали 2 аллели - HLA-DQB1\*0301 и HLA-DQB1\*0503, у женщин с патологией репродукции группы 2 - HLA-DQB1\*0201, а у женщин с патологией репродукции группы 3 - HLA-DQB1\*050, связь которых с нарушением репродукции ранее не отмечена. Что касается аллели HLA-DQB1\*0302, которая считается неблагоприятной с позиций ассоциации с невынашиванием плода, то она регистрировалась лишь у 7% женщин как группы 3 с риском нарушений репродукции, так и группы 1 с сохранной репродуктивной

функцией, а в группе 2 с нарушениями репродукции по иммунологическим признакам - только в 3% случаев.

Таким образом, по тестированным лабораторным показателям изучаемая популяция российских женщин, помимо межпопуляционных различий, обладает набором особенностей как генотипического, так и фенотипического характера, которые можно использовать для оценки состояния ее репродуктивного здоровья. При этом выявлено 2 категории признаков, ассоциированных с нарушениями репродуктивной функции. Одна категория касается отклонений в иммунном статусе, а вторая затрагивает отклонения в содержании половых гормонов. Показано также, что обе категории отклонений в принципе могут иметь и генетическую природу, при этом отклонения в иммунном статусе предположительно могут быть связаны с наличием аллели HLA-DRB1\*04, а отклонения со стороны половых гормонов - с носительством аллели HLA-DQA1\*0103.

### **3.4. Кластерный подход к оценке репродуктивного здоровья женщин, проживающих в Файзабадском районе Таджикистана**

В данном разделе исследований анализировалась взаимосвязь между отобранными лабораторными критериями, характеризующими генетические особенности, гормональный и иммунный статус, признаки антифосфолипидного синдрома, и репродуктивным здоровьем женщин, проживающих на территории Таджикистана.

Как и в случае исследования популяции российских женщин, наблюдению подвергались 85 женщин репродуктивного возраста, из которых у 28 человек предшествующие беременности заканчивались рождением здоровых детей (здоровые женщины), а у 57 человек имелись признаки нарушения репродуктивного здоровья (невынашивание беременности, преждевременные роды). Состояние репродуктивного здоровья нерожавших женщин в данном фрагменте исследований не анализировалось.

**Таблица 11.** Стандартизированные канонические коэффициенты дискриминантной функции информативных показателей крови у таджикских женщин с разным состоянием репродуктивного здоровья

| <b>Информативные показатели крови</b>                  | <b>[СККДФ]</b> |
|--|----------------|
| <b>1</b>   | <b>2</b>       |
| Уровень IgG-антител к $\beta_2$ -гликопротеину (ЕД/мл) | 3,879          |
| Уровень кортизола (нмоль/л)                            | 3,326          |
| Уровень аутоантител к тиреопероксидазе (МЕ/мл)         | 2,649          |
| Уровень суммарных IgG-антител к фосфолипидам (ЕД/мл)   | 2,086          |
| Уровень эстрадиола (пмоль/л)                           | 1,496          |
| Уровень IgG-антител к протромбину (ЕД/мл)              | 1,166          |
| Уровень пролактина (мМЕ/мл)                            | 0,723          |
| Уровень общего тироксина Т4 (нмоль/л)                  | 0,528          |
| Уровень аутоантител к тиреоглобулину (МЕ/мл)           | 0,508          |
| Число Т-лимфоцитов, CD3+ (%)                           | 0,410          |
| Уровень прогестерона, нмоль/л                          | 0,272          |
| Уровень лютеинизирующего гормона, МЕ/л                 | 0,216          |
| <b>1</b>   | <b>2</b>       |
| Уровень волчаночного антикоагулянта, ЕД/мл             | 0,216          |
| Уровень дигидроэпиандростерона сульфата, нмоль/л       | 0,193          |
| Уровень 17-ОН прогестерона, нмоль/л                    | 0,187          |
| Время свертывания крови в лебетоксовом тесте, мин.     | 0,175          |
| Число Т-хелперов, CD3+CD4+ (%)                         | 0,153          |
| Уровень IgG-антител к аннексину V (ЕД/мл)              | 0,153          |
| Уровень тиреотропного гормона, мМЕ/л                   | 0,132          |
| Число естественных киллеров, CD16+CD56+ (%)            | 0,133          |
| Число цитотоксических Т-лимфоцитов, CD3+CD8+, (%)      | 0,127          |
| Число ЕКТ, CD3+CD56+ (%)                               | 0,125          |
| Уровень тестостерона, нмоль/л                          | 0,123          |
| Уровень IgG, мг/мл                                     | 0,117          |
| Уровень IgA, мг/мл                                     | 0,110          |
| Уровень общего трийодтиронина, нмоль/л                 | 0,104          |
| Уровень фолликулостимулирующего гормона, МЕ/л          | 0,095          |
| Уровень IgM, мг/мл                                     | 0,083          |
| Число В-лимфоцитов, CD19+ (%)                          | 0,010          |

Примечание: серым цветом отмечены величины СККДФ > 0,5

Признак сохранности или нарушения репродуктивного здоровья использовался как основа для проведения дискриминантного анализа. Девять информативных показателей такого разграничения, ранжированные по величине СККДФ, представлены в таблице 11. Как и в популяции российских женщин, за условную величину СККДФ, при которой признак считался высоко информативным, приняты значения этого коэффициента выше 0,5.

Как следует из дискриминантного анализа, набор наиболее информативных признаков состояния репродуктивного здоровья и результатов их ранжирования у таджикских женщин принципиально отличается от такового у российских женщин. Если в последнем случае наиболее значимыми оказались уровни гормонов тироксина и эстрадиола, а также содержание в крови естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, то у представительниц таджикской популяции ведущее место занимали уровень кортизола, эстрадиола, прогестерона, пролактина и уровни различных аутоантител, в том числе определяющих развитие антифосфолипидной реакции.

Далее был проведен кластерный анализ исследуемых лабораторных показателей, результаты которого показаны в таблице 12. Также как и в российской популяции, для таджикских женщин наиболее рациональным оказалось деление на 3 кластера и, соответственно, выделение 3-х групп исследования.

Как следует из таблицы, по первым 6 показателям, в той или иной мере характеризующим гормональный статус, кластеры 1 и 3 полностью совпадают, а кластер 2 обладает определенным своеобразием: первые три показателя были ниже, а последующие три показателя по значениям принимали более высокие значения.

**Таблица 12. Результаты кластерной обработки информативных показателей крови у таджикских женщин**

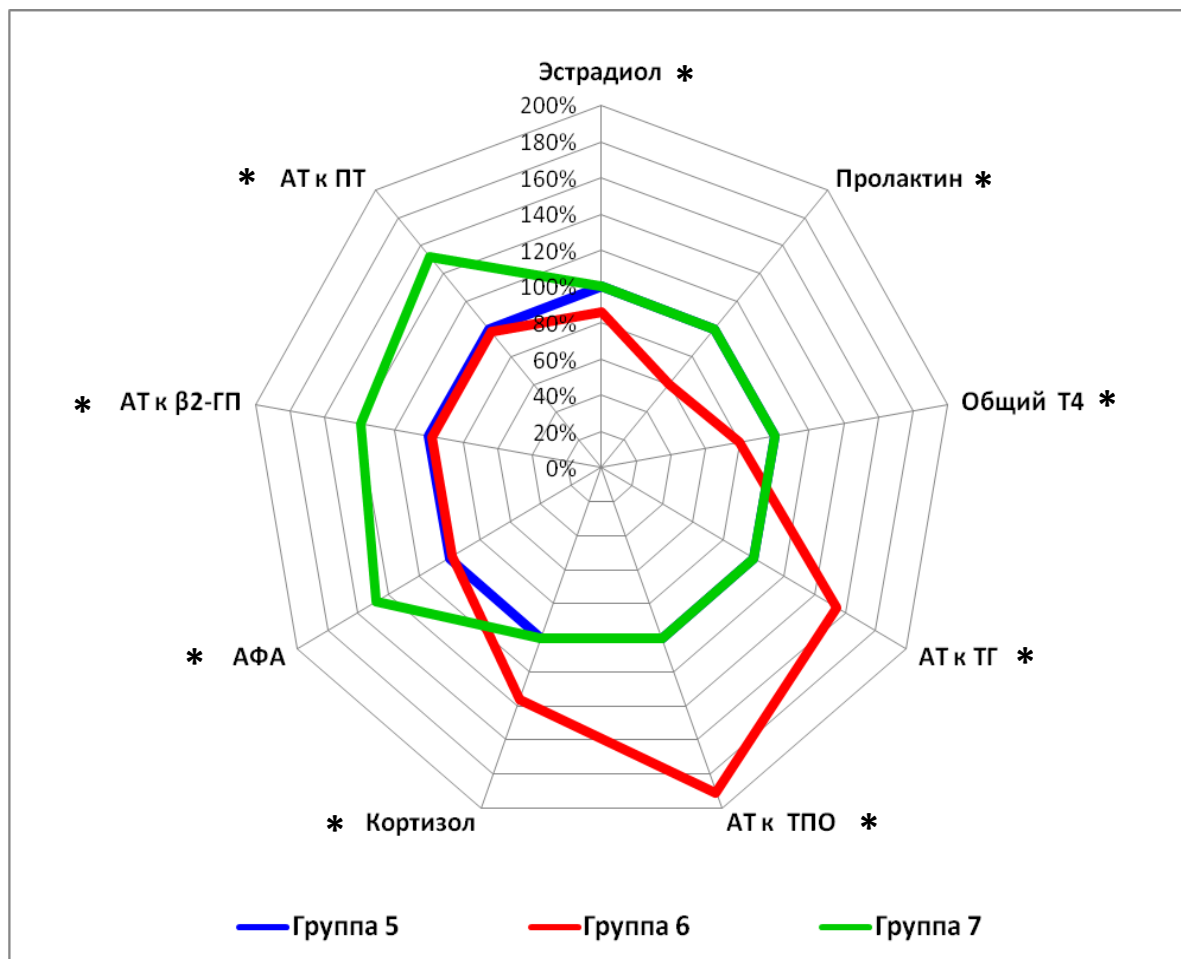
| Информативные показатели                        | Центры значений кластеров |           |           | Соответствие групп исследования кластерам                 |  |  |
|---|---------------------------|-----------|-----------|---|--|--|
|   | Кластер 1                 | Кластер 2 | Кластер 3 | Кластер 1   | Кластер 2  | Кластер 3  |
| Эстрадиол (пмоль/л)                             | 249,7                     | 230,3     | 249,7     | 28 женщин с сохранным репродуктивным здоровьем (группа 1) | 27 женщин с нарушенным репродуктивным здоровьем (группа 2) | 29 женщин с нарушенным репродуктивным здоровьем (группа 3) |
| Пролактин (мМЕ/мл)                              | 209,8                     | 125,1     | 209,8     |   |  |  |
| Общий тироксин Т4 (нмоль/л)                     | 100,3                     | 79,9      | 100,3     |   |  |  |
| Аутоантитела к тиреоглобулину (МЕ/мл)           | 54,3                      | 84,3      | 54,3      |   |  |  |
| Аутоантитела к тиреопероксидазе (МЕ/мл)         | 23,8                      | 45,5      | 23,8      |   |  |  |
| Кортизол (нмоль/л)                              | 250,4                     | 340,2     | 250,4     |   |  |  |
| IgG-антитела к фосфолипидам человека (ЕД/мл)    | 6,5                       | 6,5       | 9,6       | 28 женщин с сохранным репродуктивным здоровьем (группа 1) | 28 женщин с нарушениями репродукции (группа 2)             | 29 женщин с нарушениями репродукции (группа 2)             |
| IgG-антитела к $\beta_2$ -гликопротеину (ЕД/мл) | 7,2                       | 7,1       | 10,0      |   |  |  |
| IgG-антитела к протромбину (ЕД/мл)              | 6,6                       | 10,0      | 10,0      |   |  |  |

По последним трем информативным показателям, ассоциированным с антифосфолипидной реакцией, каждый кластер характеризуется особенностями, при этом все 28 женщин с сохранной репродуктивной функцией попали в кластер 1 (в дальнейшем группа 5). Этому кластеру были присущи диапазоны значения всех информативных показателей в пределах условной физиологической нормы (референсных значений). Половина женщин с нарушением репродуктивного здоровья соответствовали по диапазону значений показателей кластеру 2 (в дальнейшем



группа 6), а остальные женщины с неблагоприятным акушерским анамнезом отвечали показателям кластера 3 (в дальнейшем группа 7).

Характер отклонений диапазонов значений показателей при нарушении репродуктивного здоровья у женщин таджикской популяции особенно наглядно представлен на рисунке 18.



**Рис. 18. Процент отклонения информативных показателей у таджикских женщин с патологией репродукции от таковых у репродуктивно здоровых женщин**  
 (\* - различия между значениями показателей статистически достоверны)

Рисунок показывает процент отклонений данных по кластерам 5 и 6 (патология репродукции) от таковых в кластере 1 (здоровые женщины). При этом довольно неблагоприятно отличается кластер 5, к которому принадлежит половина женщин с нарушениями репродуктивной функции, у которых отмечено снижение уровня информативных половых гормонов и одного их гормонов щитовидной железы, повышение уровня кортизола, а также избирательный рост аутоантител к

белкам щитовидной железы. Другая часть женщин с нарушениями репродуктивной функции из кластера 6 характеризуется избирательным ростом IgG-антител к фосфолипидам,  $\beta_2$ -гликопротеину и протромбину.

Как следует из полученных данных, сам кластерный принцип группировки данных в популяциях российских и таджикских женщин примерно совпадает: (1) имеется обособленная контрольная группа женщин с сохраненным репродуктивным здоровьем, (2) группа с нарушениями репродуктивных функций в анамнезе распадается на две примерно равные подгруппы.

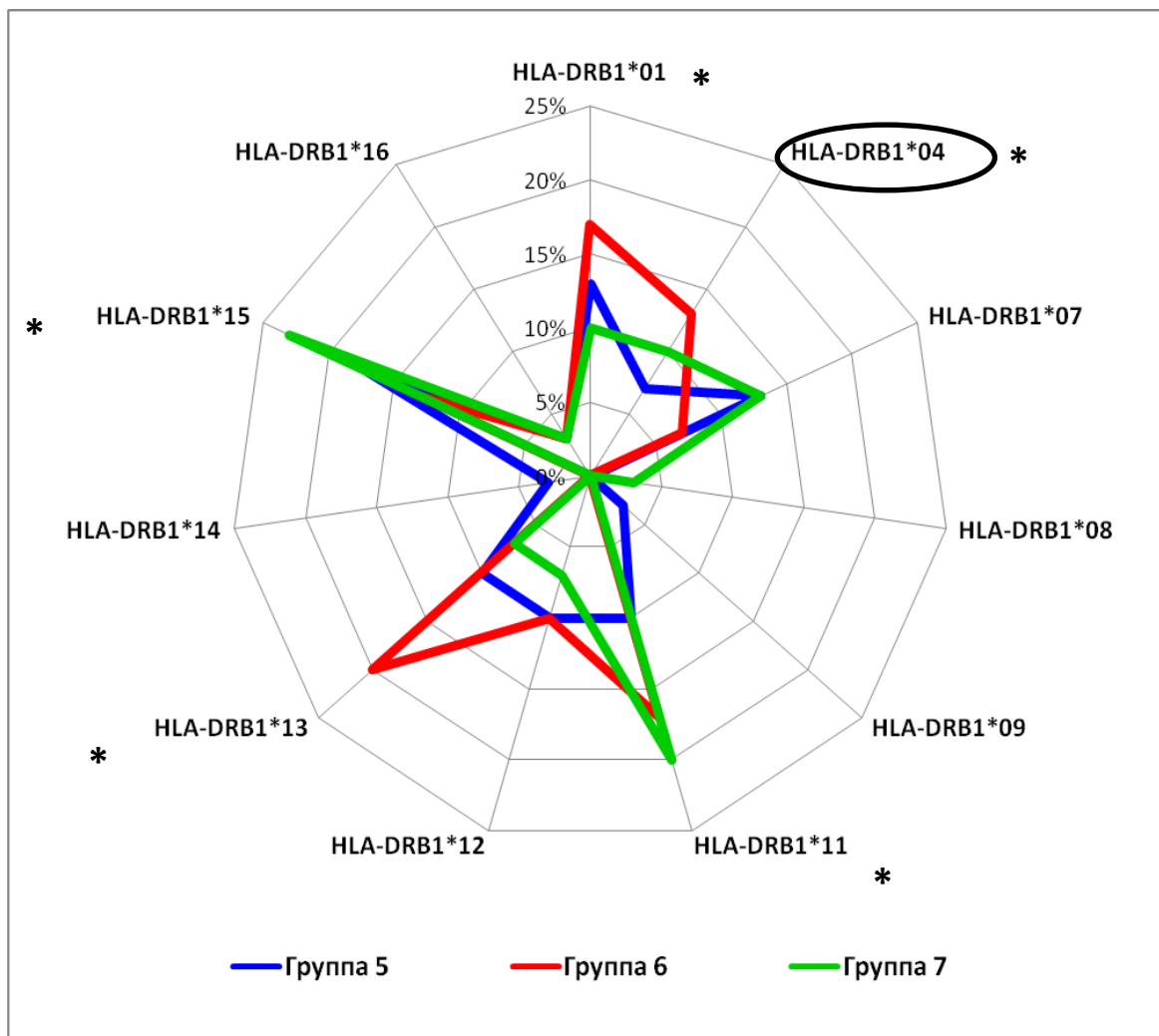
В то же время набор информационных признаков в каждой рассматриваемой популяции существенно отличается друг от друга, что сказывается, в первую очередь на особенностях групп с нарушениями репродуктивной функции. Так, у российских женщин кластерный принцип позволяет выделить группу с особенностями клеточно-фенотипического состава иммунограмм (группа 2), а также единичными аутоиммунными отклонениями и группу с особенностями гормонального статуса в сторону повышения содержания половых гормонов и отдельных гормонов щитовидной железы (группа 3). У женщин таджикской популяции среди категории с неблагоприятным акушерским анамнезом удалось выделить группу с отклонениями в гормональном статусе в сторону снижения половых гормонов и тироксина в крови при росте аутоантител к компонентам щитовидной железы и уровня кортизола (группа 6), а также группу со сдвигами содержания аутоантител в сторону антифософолипидной реакции (группа 7).

Далее у таджикских женщин изучались аллельные варианты отдельных локусов генов, контролирующих иммунный ответ (рисунки 19-21).

Как следует из рисунка 19, в составе локуса гена HLA-DRB1 у здоровых женщин таджикской популяции преобладает аллельный вариант HLA-DRB1\*17, в то время как у россиянок чаще, чем в других группах, встречалась аллель HLA-DRB1\*12.

При наличии патологии репродукции наибольшее число особых часто встречающихся аллелей указанного локуса было отмечено в группе 6 - HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*04, HLA-DRB1\*13, причем как и в популяции российских женщин, а в группе 6 преобладающими аллелями были HLA-DRB1\*11 и HLA-

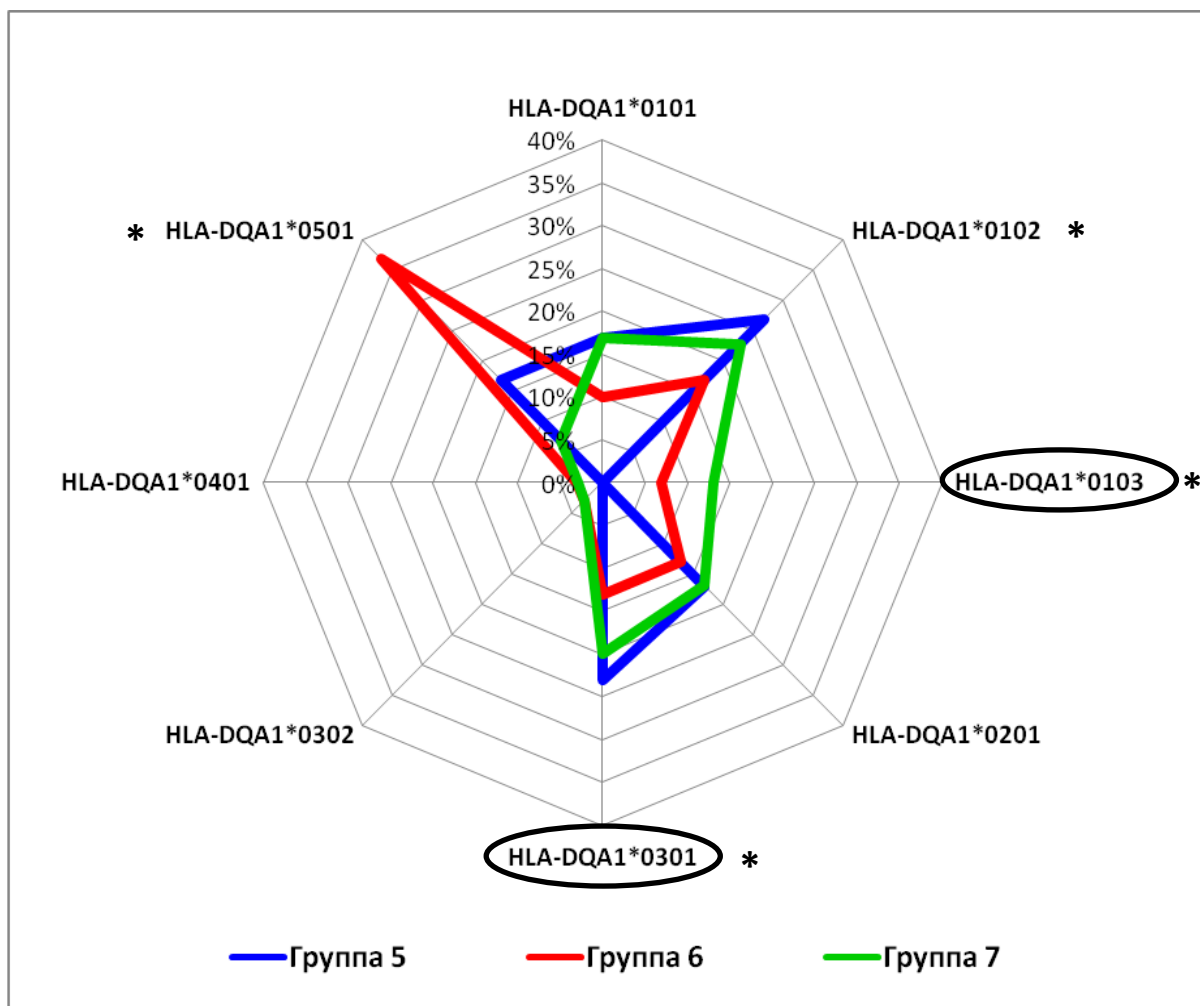
DRB1\*15 (первая как и в группе 2, а последняя как и в группе 3 у российских женщин). Аллель HLA-DRB1\*04, как уже указывалось, была ассоциирована с нарушениями репродукции, а аллель HLA-DRB1\*15 - была связана с протективными свойствами. При этом частота встречаемости неблагоприятной аллели HLA-DRB1\*04 в группе 6 составляла 13%, как и в популяции российских женщин.



**Рис. 19. Частота встречаемости различных аллелей локуса HLA-DRB1 у женщин различных групп в таджикской популяции**  
 (\* - различия между значениями показателей статистически достоверны, овалом отмечены аллели с неблагоприятным прогнозом по репродуктивному здоровью)

Таким образом, по локусу HLA-DRB1 у здоровых женщин российской и таджикской популяций выявлены аллельные различия, а вот у женщин с нарушениями репродуктивной функции, независимо от групповой принадлежности, набор аллельных вариантов в целом полностью совпадает.

Результаты анализа аллельных вариантов по локусу HLA-DQA1 представлены на рисунке 20. Для репродуктивно здоровых женщин было характерно преобладание аллелей HLA-DQA1\*0102 (благоприятная аллель, характерная для сохранности репродуктивного здоровья) и HLA-DQA1\*0301 (у российских женщин - HLA-DQA1\*0101, HLA-DQA1\*0201, HLA-DQA1\*0302).

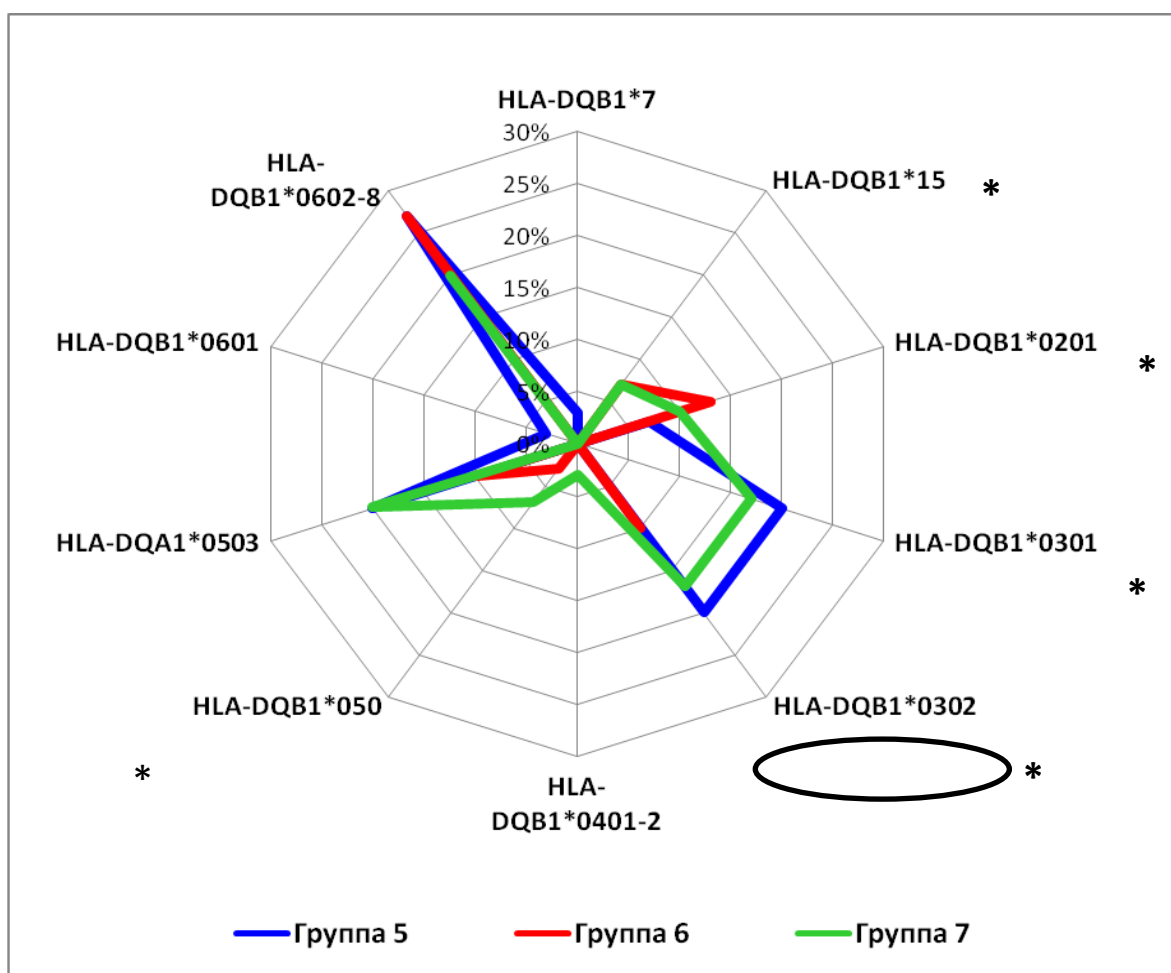


**Рис. 20. Частота встречаемости различных аллелей локуса HLA-DQA1 у женщин различных групп в таджикской популяции**  
 (\* - различия между значениями показателей статистически достоверны, овалом отмечены аллели с неблагоприятным прогнозом по репродуктивному здоровью)

У таджикских женщин с патологией репродукции в группе 6 наиболее часто регистрировалась аллель HLA-DQA1\*0501, а в группе 7 - HLA-DQA1\*0103. Последняя аллель считается неблагоприятной, ассоциированной с невынашиванием беременности, а частота ее встречаемости в таджикской популяции составляла 13,5%, то есть в 1,5 реже, чем в российской популяции, но примерно с таким же

превышением частоты встречаемости в других группах исследования, как и у российских женщин.

Особого комментария заслуживает частота встречаемости в таджикской популяции неблагоприятной по невынашиванию беременности аллели HLA-DQA1\*0301. Эта аллель чаще всего была зарегистрирована у женщин с сохранной репродуктивной функцией (в 23,5% случаев), но примерно с такой же частотой (20% случаев) она встречалась и у женщин с нарушенной репродуктивной функцией группы 7. Этот факт лишний раз свидетельствует о том, что далеко не всегда носительство неблагоприятного аллельного варианта названного генного локуса может реализоваться в форме нарушения репродуктивного здоровья, а имеют значение еще и воздействие внешних факторов, фенотипические условия, в которых у женщины развивается беременность.



**Рис. 21. Частота встречаемости различных аллелей локуса HLA-DQB1 у женщин различных групп в таджикской популяции**  
 (\* - различия между значениями показателей статистически достоверны, овалом отмечены аллели с неблагоприятным прогнозом по репродуктивному здоровью)

При анализе локуса HLA-DQB1 (рисунок 21) было установлено, что у здоровых таджикских женщин преобладали аллели HLA-DQB1\*0301 и HLA-DQB1\*0302 (у россиянок - HLA-DQB1\*0301 и HLA-DQB1\*0503). У таджичек с патологией репродукции чаще, чем в остальных случаях, встречались аллели HLA-DQB1\*0201 (группа 6) и HLA-DQB1\*050 (группа 7), также как в аналогичных группах российской популяции женщин. Неблагоприятная аллель HLA-DQB1\*0302 с примерно с одинаковой частотой отмечалась в контрольной группе (в 20% случаев) и в группе 7 с нарушениями репродукции (в 17% случаев).

Таким образом, проведенные генетические исследования по частоте встречаемости аллелей ряда локусов генов, контролирующих иммунный ответ, позволили установить целый ряд интересных закономерностей. В популяциях российских и таджикских женщин с сохранной репродуктивной функцией отмечается довольно выраженное разнообразие аллельных вариантов локусов HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1 при возможности встречаемости и неблагоприятных аллельных вариантов. В то же время у женщин с нарушениями репродуктивной функции регистрировались одни и те же аллели названных локусов, в том числе неблагоприятных по невынашиванию беременности, набор которых, как правило, не зависел от принадлежности женщины к российской или таджикской популяции.

### **Резюме к главе 3**

1. При анализе репродуктивного здоровья женщин, принадлежащих к различным этническим группам и проживающим в регионах с особыми климатическими условиями, целесообразно формировать отдельные физиологические нормы (референсные значения) исследуемых лабораторных показателей.
2. Между популяциями российских и таджикских женщин существуют различия по ряду параметров гормонального и иммунного статуса, а также на уровне аллельных вариантов генов, контролирующих иммунный ответ, что необходимо учитывать при оценке репродуктивного здоровья женщин, принадлежащих к этим популяциям.
2. На основе кластерно-популяционного анализа был установлен рациональный способ группировки изучаемых контингентов женщин репродуктивного

возраста для выявления донозологических критериев нарушения репродуктивной функции.

3. Как у женщин, проживающих в Средне-Черноземном регионе России, так и у женщин, живущих на территории Файзабадского района Таджикистана, установлены две категории факторов, ассоциированных с патологией репродукции.
4. В число факторов, ассоциированных с нарушением женских репродуктивных функций, входит набор генотипических различий по наличию определенных аллельных вариантов локусов HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1 генов, отвечающих за иммунный ответ, особенно это касается таких ассоциированных с невынашиванием беременности аллелей как HLA-DRB1\*04 и HLA-DQA1\*103 в обеих популяциях.
5. При исследовании популяций российских и таджикских женщин методом кластерно-популяционного анализа было подтверждено, что патология репродукции в принципе может быть связана с изменениями по нескольким группам факторов - уровню в крови половых гормонов, состоянию функции щитовидной железы, уровню в крови кортизола, особенностям фенотипического состава лимфоцитов, наличию признаков антифосфолипидной реакции.

## **ГЛАВА 4. ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И ГРУППЫ РИСКА НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН**

### **4.1. Гормональный статус и группы риска нарушений репродуктивного здоровья женщин российской популяции**

Основной задачей данного раздела исследований служило выявление маркеров риска нарушения репродуктивного здоровья женщин российской популяции из числа показателей, характеризующих их гормональный статус. К числу таких показателей относились уровни половых гормонов в крови, содержание в крови половых гормонов гипофиза и яичников, гормонов щитовидной железы и надпочечников, а также уровни аутоантител к гормонам щитовидной железы.

#### **4.1.1. Половые гормоны и группы риска нарушений репродуктивной функции у российских женщин**

Как было установлено, среди 107 женщин российской популяции есть контингент из 26 человек (группа 3), у которых нарушение репродуктивных функций ассоциировано с отклонениями по уровню в крови половых гормонов. Задачей данного раздела исследований служило определение характера этих отклонений и разработка на их основе возможных маркеров таких нарушений на донозологическом этапе.

В рамках данного исследования изучалось содержание в крови следующих половых гормонов: гормонов гипофиза - фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина; гормонов яичников - эстрадиола, прогестерона и метаболита последнего 17-ОН-прогестерона (17-ОП), андрогенов - тестостерона и его метаболита - дигидроэпиандростерона (ДГЭА-С).

Анализ содержания половых гормонов проводился в соответствии с популяционно-кластерным принципом в следующих группах исследования: (1) группа 1 - женщины российской популяции с сохранной репродуктивной



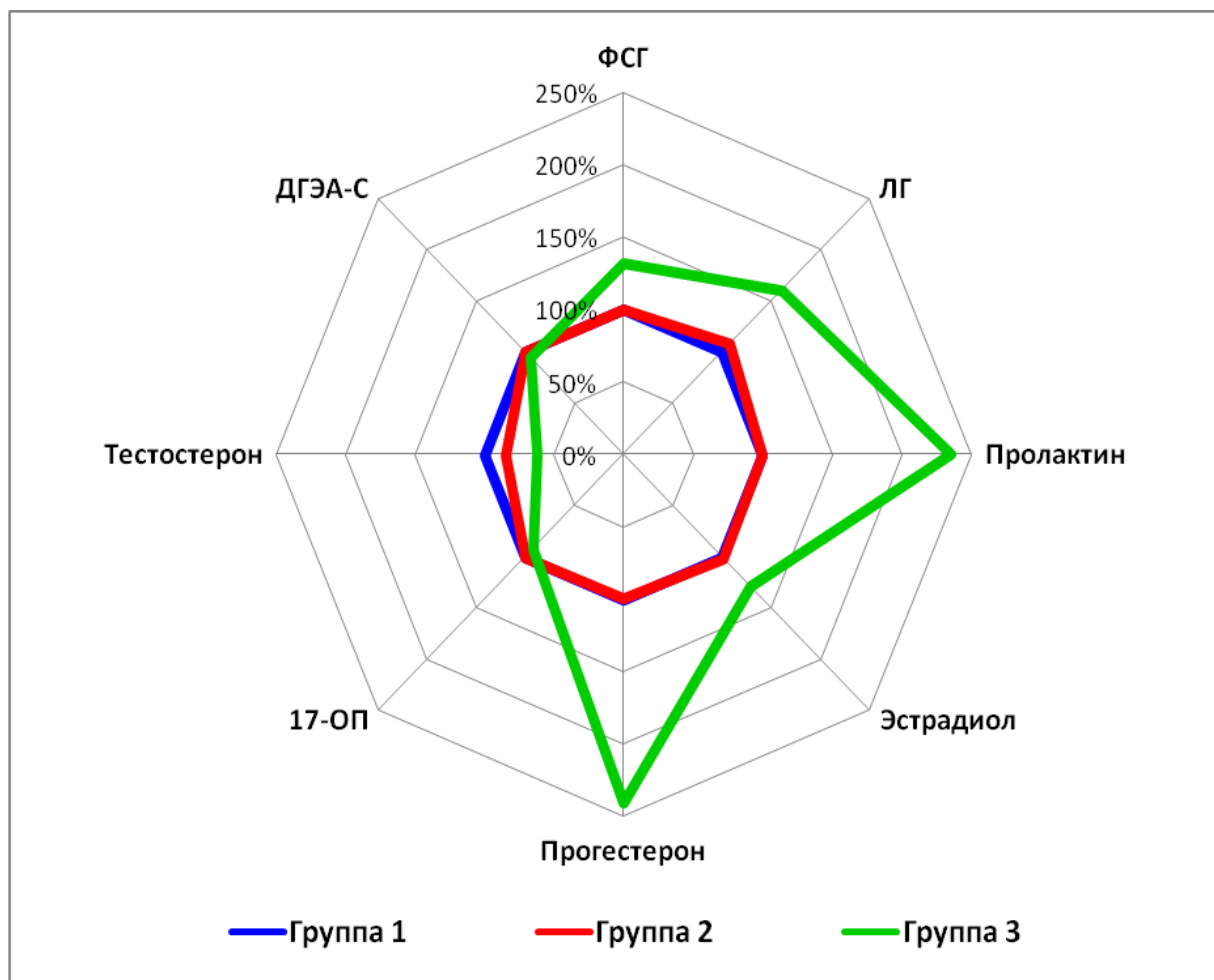
функцией; (2) группа 2 - женщины российской популяции с нарушениями репродуктивной функции и преобладанием иммунологических сдвигов; (3) группа 3 - женщины российской популяции с нарушениями репродуктивной функции и преобладанием гормональных сдвигов.

Результаты исследования уровней половых гормонов в крови женщин российской популяции, сгруппированных по указанному принципу, представлены в таблице 13 и на рисунке 22.

**Таблица 13. Уровни половых гормонов у женщин российской популяции в группах исследования**

| Информативные показатели | Медиана показателя [минимум, максимум] |                         |                         | P <sub>1</sub><br>P <sub>2</sub><br>P <sub>3</sub> |
|--------------------------|--|-------------------------|-------------------------|--|
|                          | Группа 1                               | Группа 2                | Группа 3                |  |
| ФСГ (МЕ/л)               | 4,0<br>[1,3; 7,5]                      | 4,0<br>[1,1; 7,7]       | 5,3<br>[3,4; 6,6]       | 0,893<br>0,023<br>0,019                            |
| ЛГ (МЕ/л)                | 4,0<br>[2,7; 5,9]                      | 4,3<br>[1,7; 7,6]       | 6,4<br>[5,1; 8,5]       | 0,443<br><0,001<br><0,001                          |
| Пролактин (мМЕ/мл)       | 131,6<br>[126,4; 134,1]                | 131,6<br>[126,4; 136,0] | 308,7<br>[300,7; 321,0] | 0,893<br><0,001<br><0,001                          |
| Эстрадиол (пмоль/л)      | 232,4<br>[227,9; 236,3]                | 232,9<br>[228,0; 240,0] | 300,2<br>[297,2; 302,4] | 0,469<br><0,001<br><0,001                          |
| Прогестерон (нмоль/л)    | 22,6<br>[19,1; 29,3]                   | 22,7<br>[19,1; 50,3]    | 55,0<br>[52,4; 56,7]    | 0,827<br><0,001<br><0,001                          |
| 17-ОП (нмоль/л)          | 2,8<br>[0,4; 6,6]                      | 2,8<br>[0,7; 6,2]       | 2,6<br>[0,2; 6,0]       | 0,973<br>0,612<br>0,621                            |
| Тестостерон (нмоль/л)    | 2,6<br>[0,2; 6,6]                      | 2,2<br>[0,5; 6,0]       | 1,6<br>[0,5; 3,0]       | 0,813<br>0,055<br>0,028                            |
| ДГЭАс (нмоль/л)          | 3,8<br>[2,6; 6,4]                      | 3,9<br>[2,9; 6,2]       | 3,6<br>[2,1; 6,2]       | 0,538<br>0,052<br>0,079                            |

Примечание: p<sub>1</sub> - вероятность различий показателей в группах 1 и 2; p<sub>2</sub> - вероятность различий показателей в группах 2 и 3; p<sub>3</sub> - вероятность различий показателей в группах 1 и 3; серым цветом обозначена достоверность различий (p<0,05) по критерию Манна-Уитни



**Рис. 22. Проценты отклонения уровней половых гормонов у российских женщин с нарушениями репродукции от таковых у здоровых женщин**  
 (\* - различия между значениями показателей статистически достоверны)

Полученные данные показывают, что характер отклонений в содержании половых гормонов в крови женщин российской популяции, относящихся к группе риска по нарушению репродуктивной функции неоднозначен.

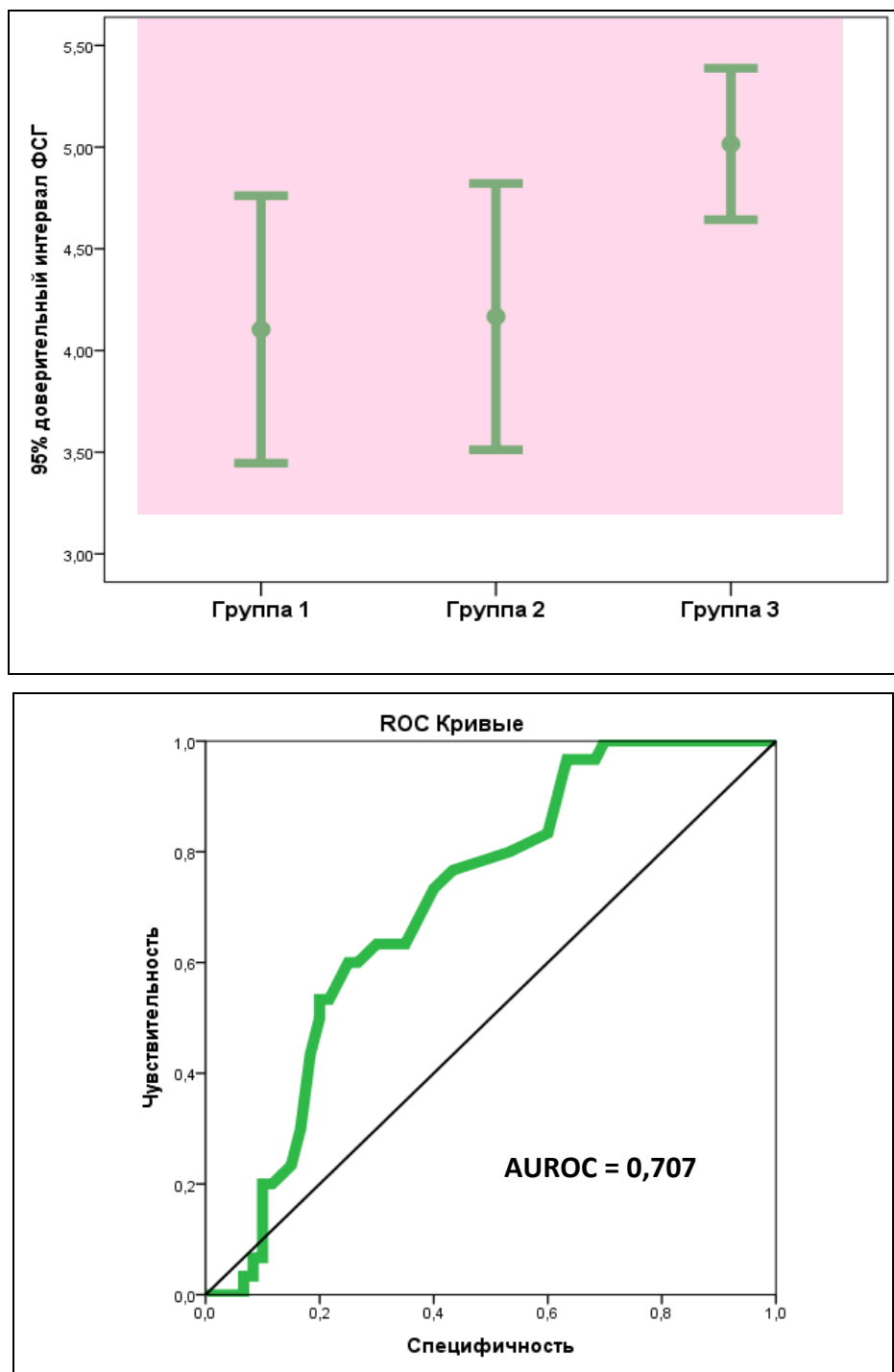
Как уже было показано ранее, из двух групп риска, установленных кластерным анализом, только в одной (группа 3) наблюдался достоверный рост содержания в крови фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина, эстрадиола, прогестерона, которое происходит на фоне достоверного снижения уровня тестостерона. В другой группе риска (группа 2) показатели содержания половых гормонов практически полностью соответствуют таковым у здоровых женщин.

Далее все названные гормоны, дающие статистически значимые отклонения в группе риска 3, были апробированы нами в качестве маркеров гормональных нарушений в соответствующей группе. С этой целью вначале определялись 95% доверительные интервалы каждого из названных гормонов в соответствующей группе исследования, чтобы определить диапазон величин, в котором происходят статистически достоверные отклонения, а затем устанавливалась степень их прогностической значимости.

Прогностическая значимость определялась путем построения ROC-кривой, отражающей состояние линейной регрессии между чувствительностью и специфичностью диагностического теста, с последующим вычислением площади под ROC-кривой - AUROC. В современной научной литературе AUROC довольно широко используется для подтверждения диагностической значимости различных тестов: при значениях AUROC ниже 0,6 тест как диагностически значимый не рассматривается, в диапазоне 0,6-0,8 тест проявляет умеренную диагностическую значимость, а при значениях AUROC выше 0,8 диагностическая значимость теста считается довольно высокой при максимальном значении AUROC, равном 1,0 [80, 219, 342].

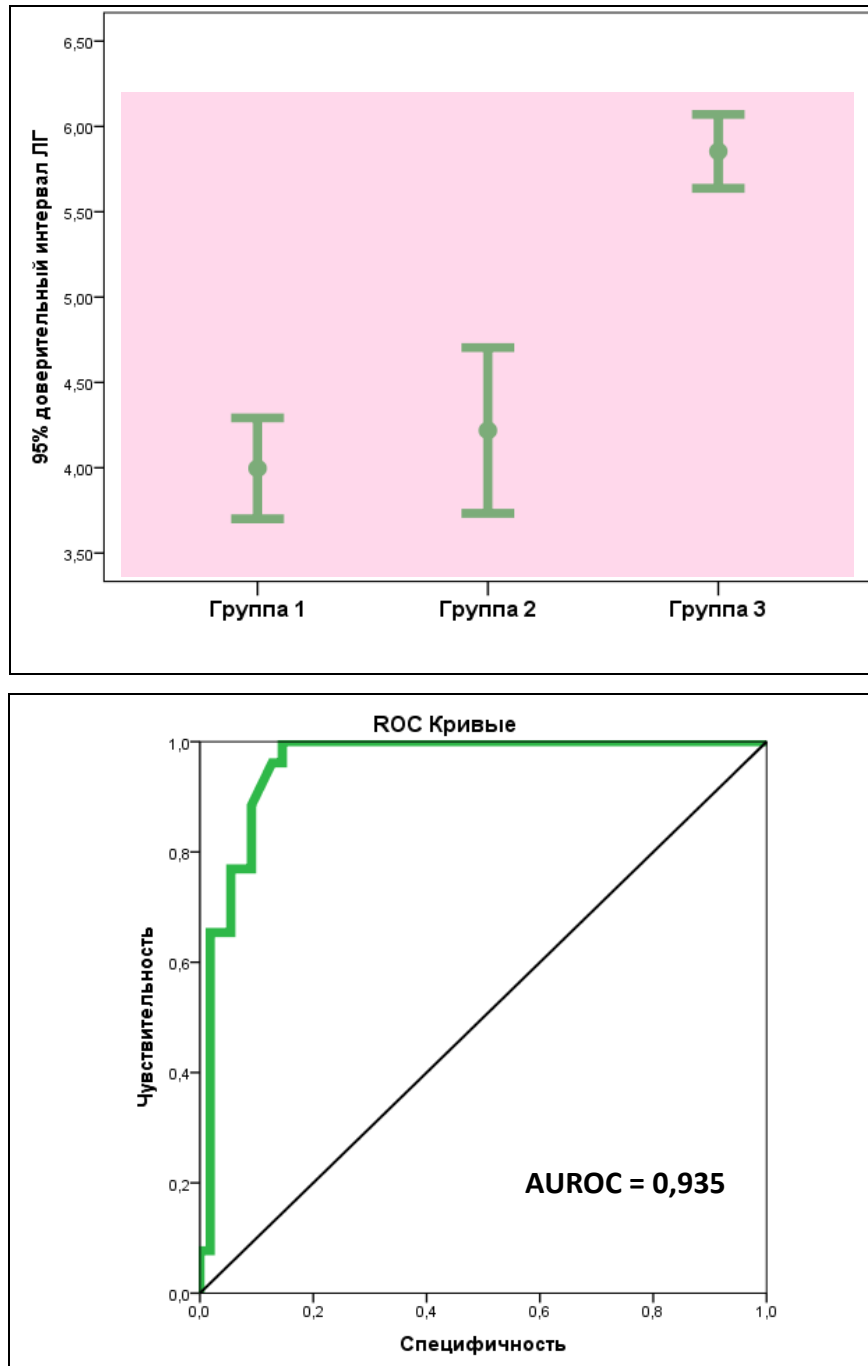
На рисунках 23-28 показаны 95% доверительные интервалы (95%ДИ) и прогностическая значимость тестов для уровня каждого информативного полового гормона в популяции российских женщин.

Так, на рисунке 23 слева представлены 95% доверительные интервалы значений для уровня фолликулостимулирующего гормона. Как следует из графика, диапазоны значений этого показателя очень близки между собой и, несмотря на то, что в группе 3 у российских женщин эти показатели немного выше, но все-таки большая часть значений в группах перекрывают друг друга. Величина AUROC, равная 0,707, показывает, что данный показатель при сравнении различных групп показывает лишь умеренную прогностическую значимость.



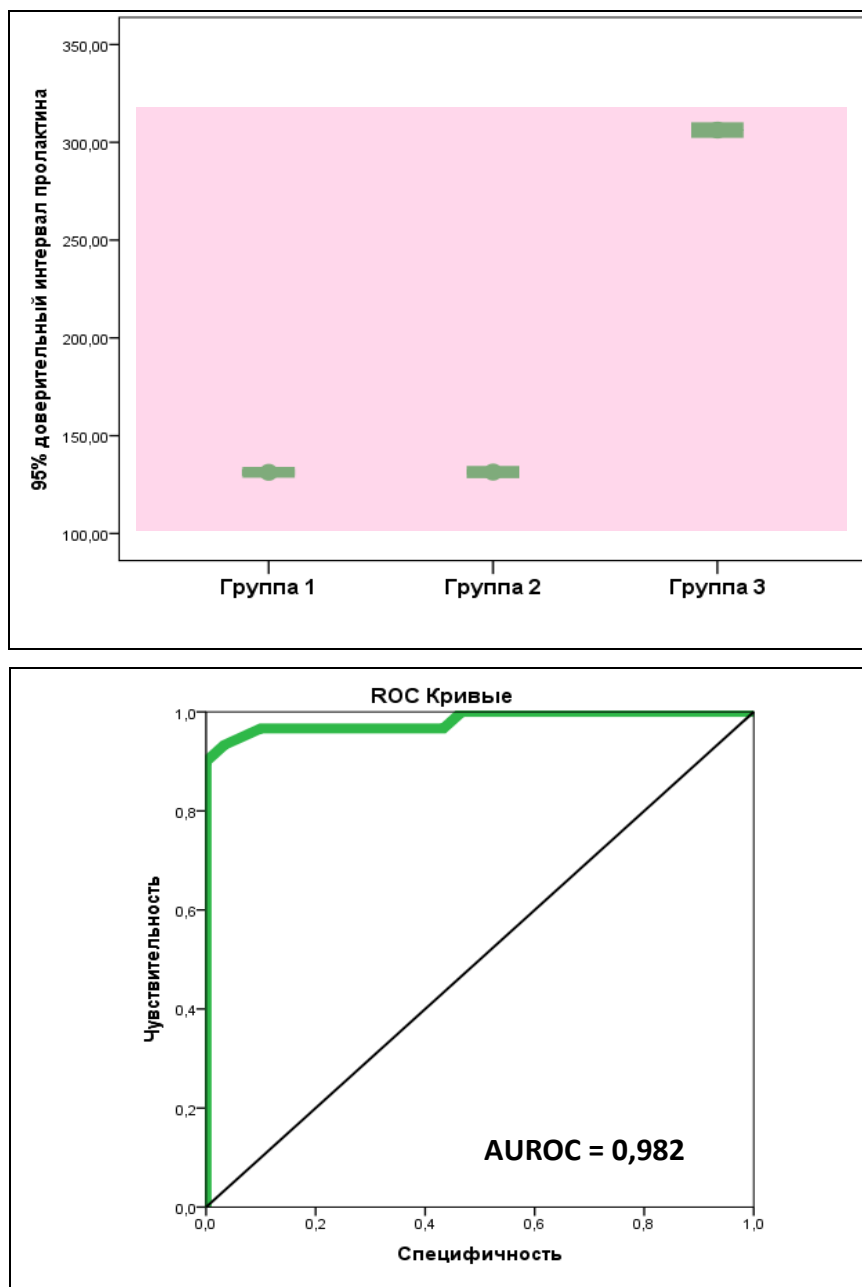
**Рис. 23. 95% доверительные интервалы уровня фолликулостимулирующего гормона в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (розовым цветом обозначена область референсных значений)**

Таким образом, статистический прием, основанный на определении 95% доверительных интервалов показателей и построении ROC-кривой, позволяет считать, что уровень фолликулостимулирующего гормона гипофиза вряд ли может претендовать на роль теста с высокой прогностической значимостью в популяции российских женщин.



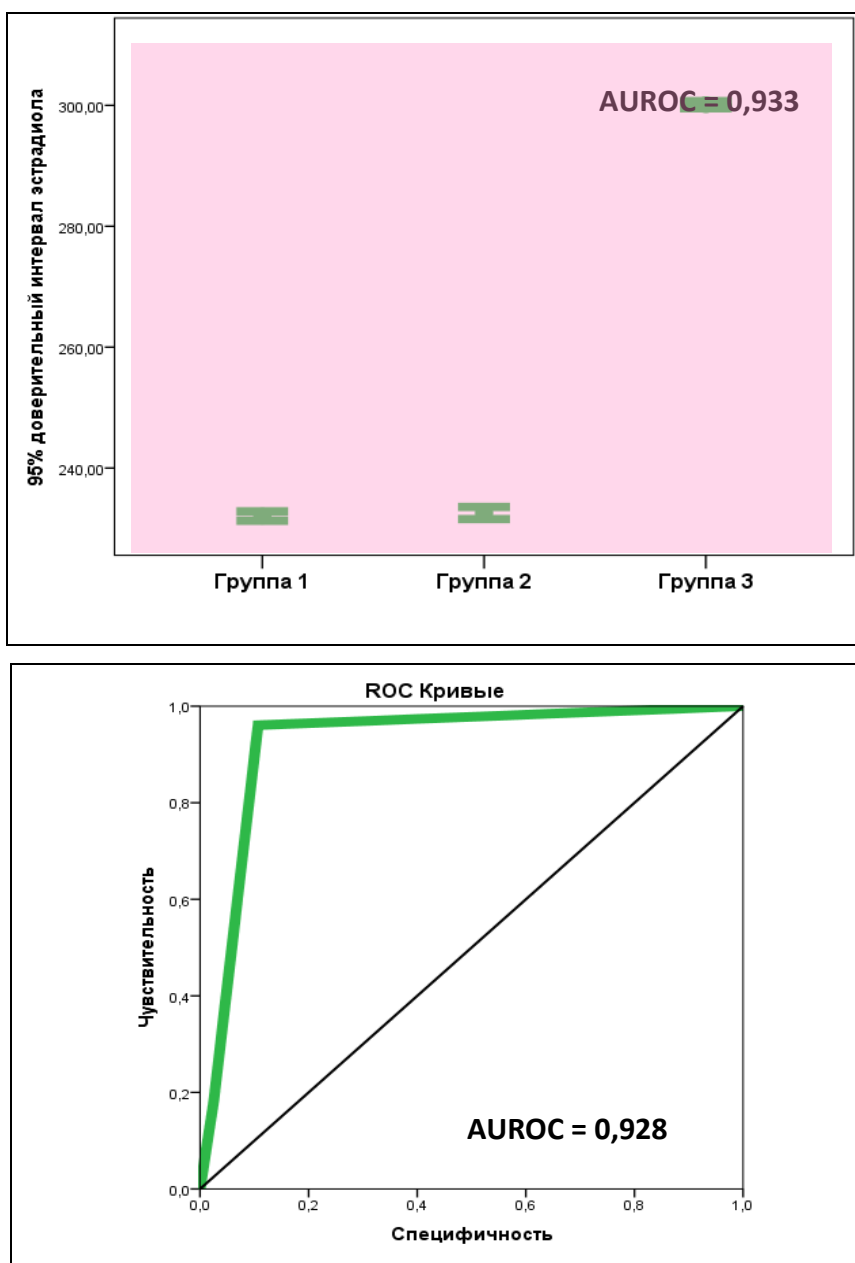
**Рис. 24. 95% доверительные интервалы уровня лютеинизирующего гормона в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (розовым цветом обозначена область референсных значений)**

На рисунке 24 показаны графические изображения результатов определения диапазона величин и прогностической значимости другого гормона гипофиза - лютеинизирующего гормона. Как следует из графика, у российских женщин уровень лютеинизирующего гормона был выше в группе риска 3, при высоком прогностическом значении этого показателя (AUROC = 0,959), когда его величина была примерно выше 4,8 МЕ/л.



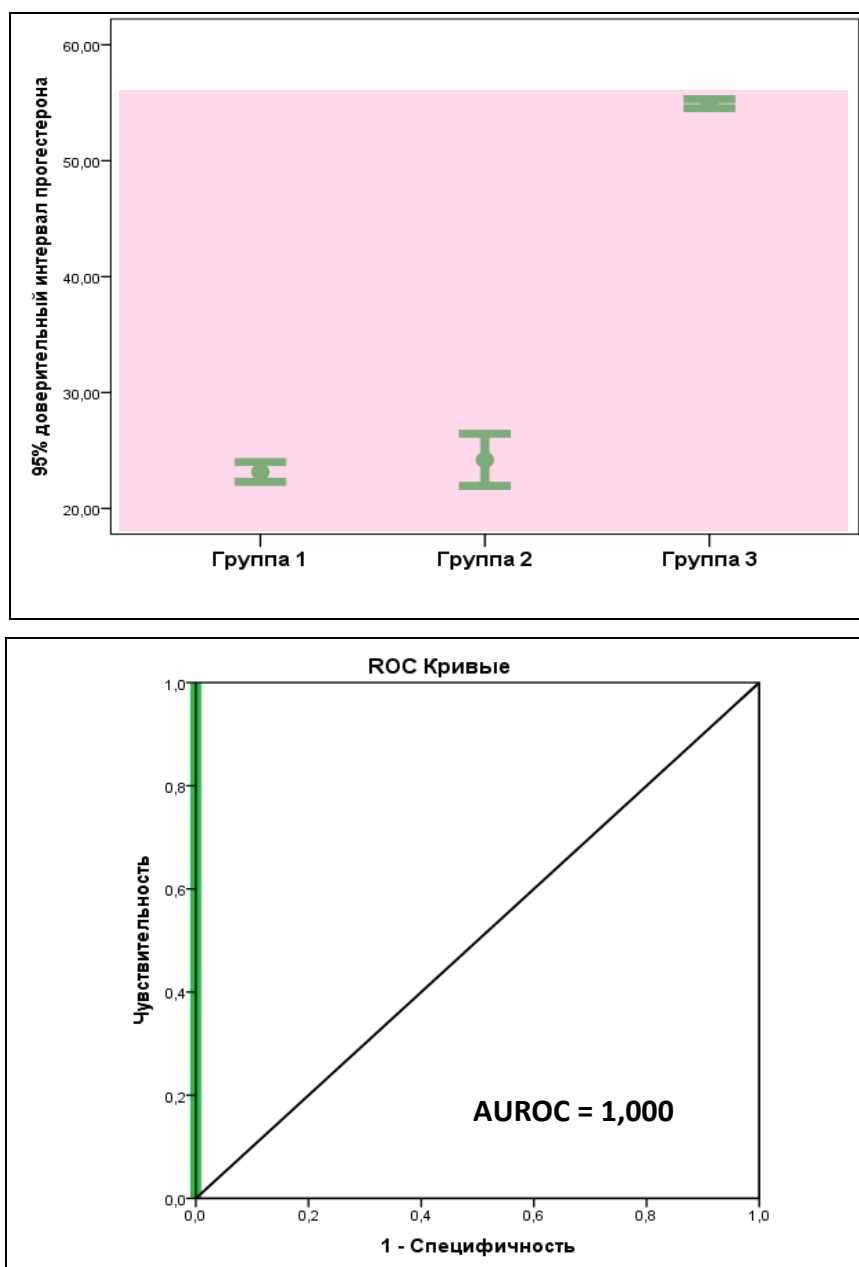
**Рис. 25. 95% доверительные интервалы уровня пролактина в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (розовым цветом обозначена область референсных значений)**

На рисунке 25 отчетливо видно, что уровень еще одного гормона гипофиза - пролактина - является довольно надежным прогностическим признаком принадлежности женщин российской популяции к группе риска по нарушениям репродуктивной функции (группе 3). В этой группе прогностически значимые величины пролактина лежали в диапазоне значений примерно выше 300 мМЕ/мл, а величина AUROC была очень высокой - 0,982.



**Рис. 26. 95% доверительные интервалы уровня эстрадиола в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (розовым цветом обозначена область референсных значений)**

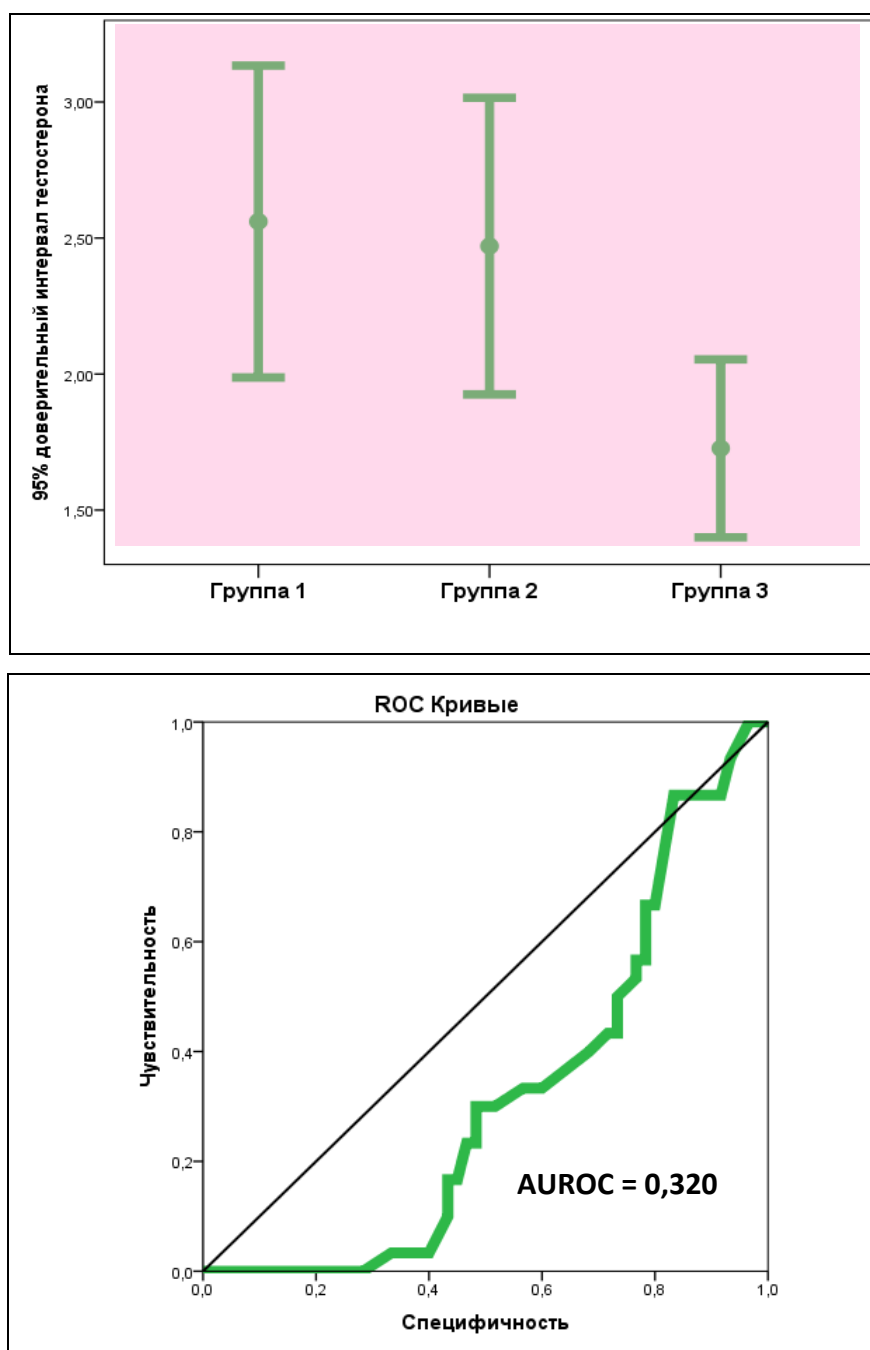
Высокое прогностическое значение было установлено и у гормонов яичника, в частности, эстрадиола, как это представлено на рисунке 26. Как и многие другие половые гормоны, 95% доверительный интервал эстрадиола был значительно выше в группе 3 российских женщин (примерно выше 290 пмоль/л). Прогностическая значимость этих отклонений была очень высокой, поскольку величина площади под ROC-кривой (AUROC) приближалась к максимальной и достигала 0,928.



**Рис. 27. 95% доверительные интервалы уровня прогестерона в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста**  
(розовым цветом обозначена область референсных значений)



Другой важный гормон яичника - прогестерон - также был высоко прогностически значим (AUROC принимала максимальные значения и составляла 1,000), как показано на рисунке 27. В российской популяции его содержание примерно выше 50 нмоль/л позволяло отнести женщину к группе риска (в наших исследованиях к группе 3).



**Рис. 28. 95% доверительные интервалы уровня тестостерона в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (розовым цветом обозначена область референсных значений)**

Биологически неактивный метаболит прогестерона - 17-ОН-прогестерон - может служить источником образования в организме тестостерона, но на роль маркера нарушений репродуктивных функций у женщин российской популяции претендовать не может, как и метаболит тестостерона - дигидроэпиандростерон. Для них 95% доверительные интервалы для групповых данных и построение ROC-кривой не производилось, так как они не показывали достоверных межгрупповых различий.

На рисунке 28 показаны результаты оценки прогностической роли тестостерона - мужского полового гормона (андрогена), продуцируемого в женском организме яичниками и надпочечниками. Этот гормон вряд ли может претендовать на роль маркера нарушений репродукции у российских женщин, поскольку его 95% доверительные интервалы в разных группах наслаивались друг на друга, величина AUROC оказалась довольно низкой и составляла всего лишь 0,320.

Таким образом, исследования, проведенные в данном разделе, подтвердили, что в основе патогенеза нарушений репродукции у женщин российской популяции могут лежать сдвиги со стороны уровней половых гормонов в крови. У части женщин российской популяции, относящихся к группе 3 и имеющих, судя по акушерскому анамнезу, признаки риска нарушений репродуктивной функции, эти сдвиги чаще всего проявлялись ростом продукции женских половых гормонов в гипофизе и яичниках и снижением уровня андрогенов, продуцируемых чаще всего в яичниках. Однако более детальный статистический анализ показал, что, несмотря на это, только небольшая группа половых гормонов может служить маркером группы риска развития нарушений репродукции. К этой категории гормонов-маркеров принадлежали лютеинизирующий гормон, пролактин, эстрадиол, прогестерон.

#### **4.1.2. Гормоны щитовидной железы и надпочечников и группы риска нарушения репродуктивного здоровья женщин российской популяции**

Известно, что, помимо половых гормонов, на состояние репродуктивной системы у женщин может влиять состояние гормональной функции таких эндокринных органов как щитовидная железа и надпочечников. При этом одним из механизмов такого нарушения может служить аутоиммунный процесс. В связи с этим данный раздел исследований посвящен изучению роли гормонов щитовидной железы и надпочечников в развитии патологии репродукции с позиций популяционно-кластерного подхода.

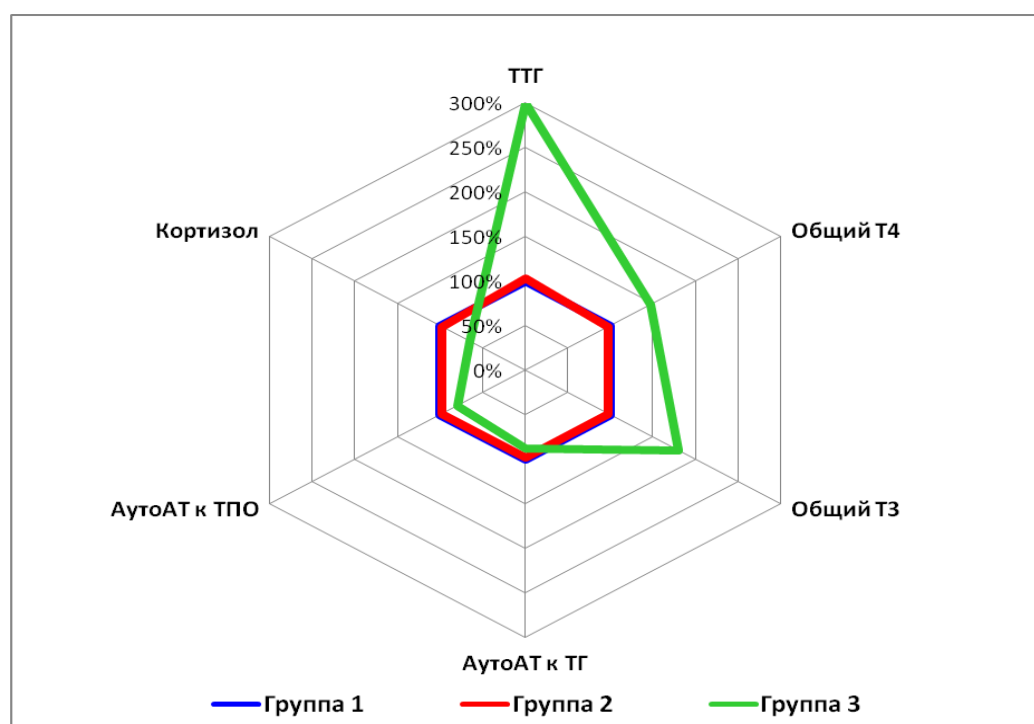
Результаты такого исследования в популяции российских женщин, разделенных на группы (кластеры) с учетом акушерского анамнеза, представлены в таблице 14 и на рисунке 29. Объектами исследования в данном случае служили уровни в крови следующих гормонов: тиреотропного гормона, общего трийодтиронина (Т3), общего тироксина (Т4), кортизола. Кроме того, как уже указывалось, на функцию щитовидной железы в женском организме, в том числе связанную с невынашиванием беременности, могло влиять накопление аутоантител к белкам щитовидной железы - тиреоглобулину и ферменту тиреопероксидазе, оценка которых также вошла в данный фрагмент исследований.

Как следует из представленных данных, уровень гормонов щитовидной железы, аутоантител к компонентам щитовидной железы, кортизолу в значительной степени меняется у части женщин с нарушениями репродуктивной функции. Так, у женщин российской популяции, относящихся в соответствии с кластерным анализом к группе 3, наблюдается значительный рост уровней гормонов щитовидной железы при достоверном снижении уровней аутоантител к белкам щитовидной железы и кортизола.

**Таблица 14. Гормональный статус у женщин российской популяции по группам исследования**

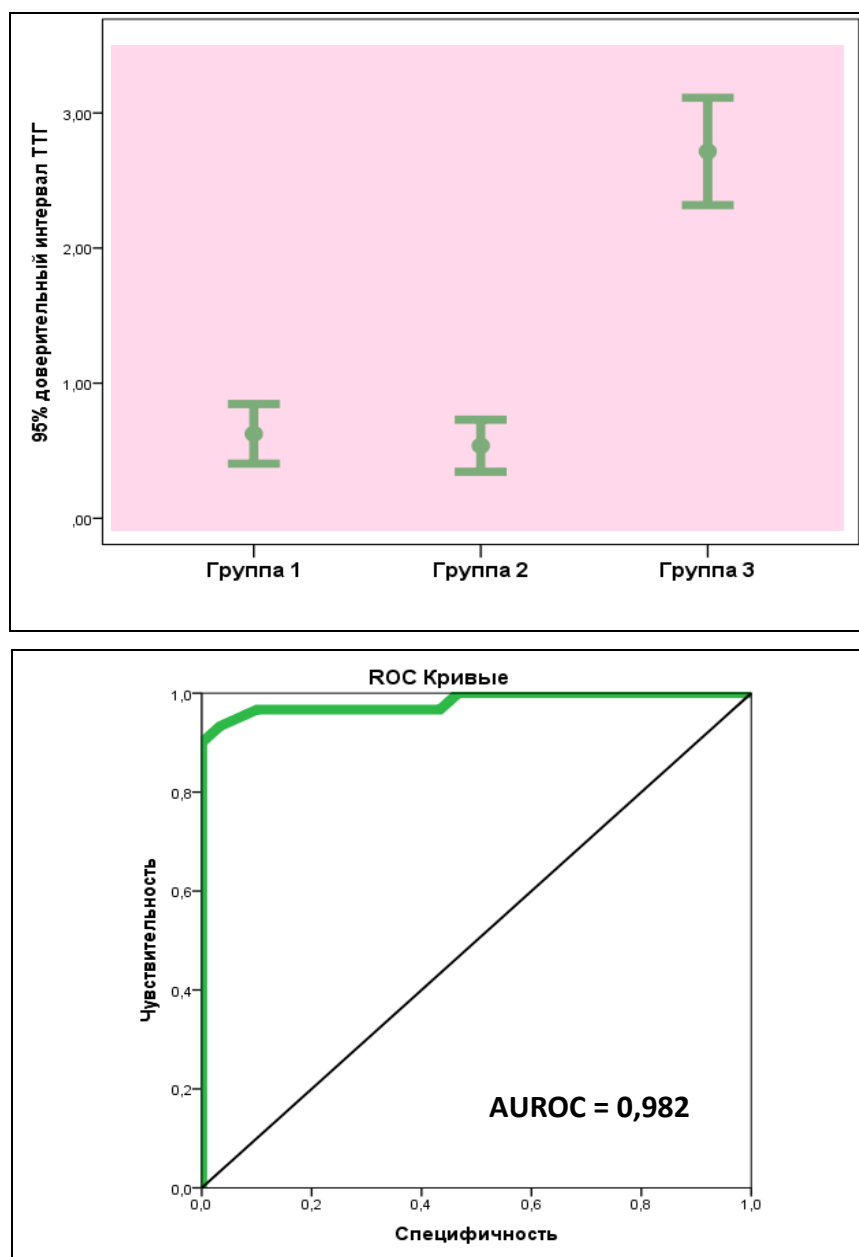
| Информативные показатели                | Медиана показателя [минимум, максимум] |                         |                         | p <sub>1</sub><br>p <sub>2</sub><br>p <sub>3</sub> |
|---|--|-------------------------|-------------------------|--|
|   | Группа 1                               | Группа 2                | Группа 3                |  |
| Тиреотропный гормон (мМЕ/л)             | 0,45<br>[0,1; 1,8]                     | 0,4<br>[0,1; 1,7]       | 2,6<br>[0,5; 5,2]       | 0,604<br><0,001<br><0,001                          |
| Общий Т3 (нмоль/мл)                     | 1,5<br>[0,1; 3,1]                      | 1,5<br>[0,1; 2,6]       | 2,4<br>[0,1; 7,0]       | 0,787<br>0,005<br>0,008                            |
| Общий Т4 (нмоль/л)                      | 85,3<br>[83,0; 90,0]                   | 85,0<br>[83,0; 90,0]    | 125,4<br>[119,2; 127,2] | 0,742<br><0,001<br><0,001                          |
| Аутоантитела к тиреолобулину (МЕ/мл)    | 4,8<br>[4,65; 4,95]                    | 4,8<br>[4,65; 4,90]     | 4,2<br>[4,15; 4,50]     | 0,808<br><0,001<br><0,001                          |
| Аутоантитела к тиреопероксидазе (МЕ/мл) | 25,1<br>[23,9; 26,0]                   | 25,1<br>[24,0; 25,8]    | 20,1<br>[19,1; 21,0]    | 0,966<br><0,001<br><0,001                          |
| Кортизол (нмоль/л)                      | 320,0<br>[317,0; 360,0]                | 320,0<br>[317,4; 350,0] | 209,9<br>[207,4; 212,3] | 0,827<br><0,001<br><0,001                          |

Примечание: p<sub>1</sub> - вероятность различий в группах 1 и 2; p<sub>2</sub> - вероятность различий в группах 2 и 3; p<sub>3</sub> - вероятность различий данных в группах 1 и 3; серым цветом обозначена достоверность различий (p<0,05) по критерию Манна-Уитни



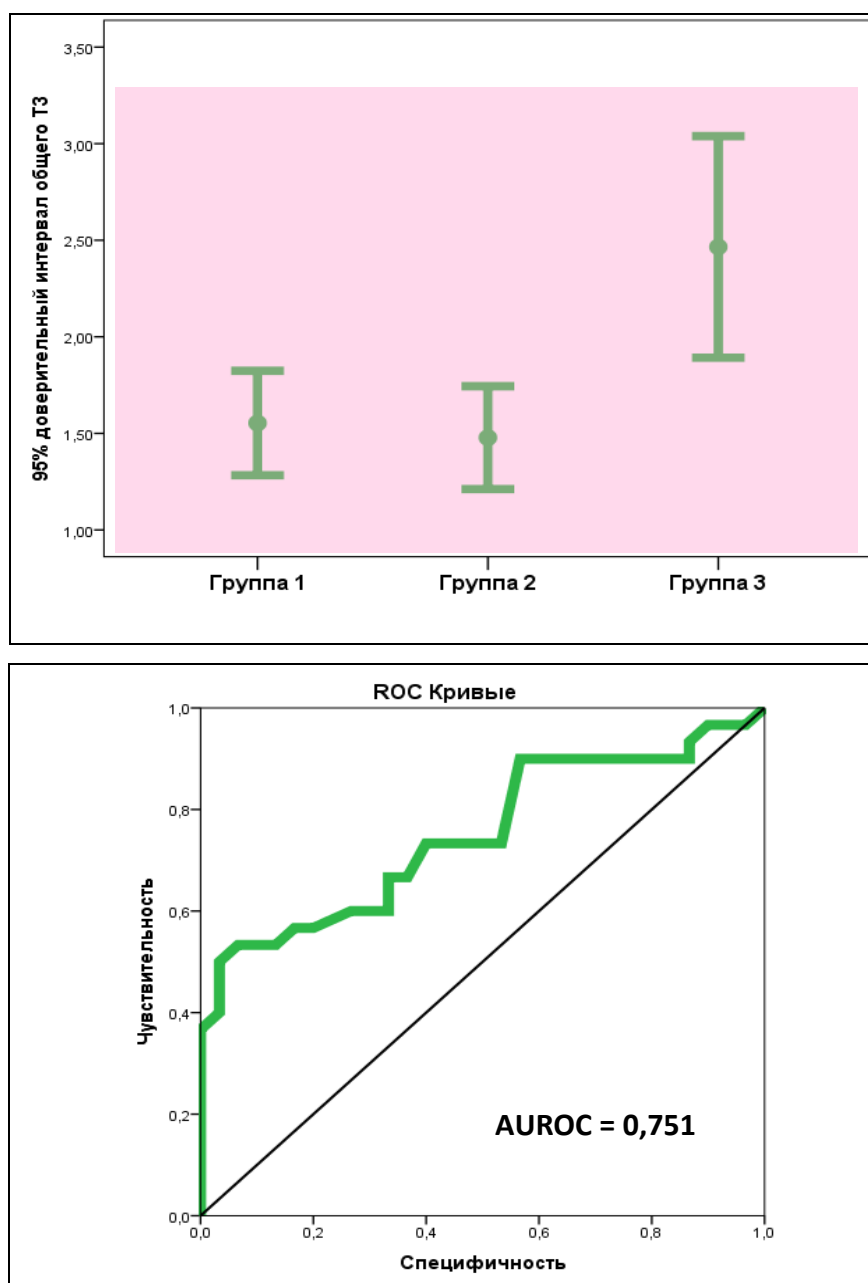
**Рис. 29. Проценты отклонения показателей гормонального статуса у женщин с нарушениями репродукции от таковых у здоровых женщин (\* - различия между значениями показателей статистически достоверны)**

Для решения вопроса о том, какие изменения функций щитовидной железы и надпочечников могут служить маркерами нарушений репродукции в указанных группах женщин российской популяции, данные были подвергнуты анализу на прогностическую значимость. С этой целью для каждого показателя в каждой группе определялись 95% доверительные интервалы и выполнялось построение ROC-кривой с расчетом величины AUROC. Эти данные представлены на рисунках 30-35.



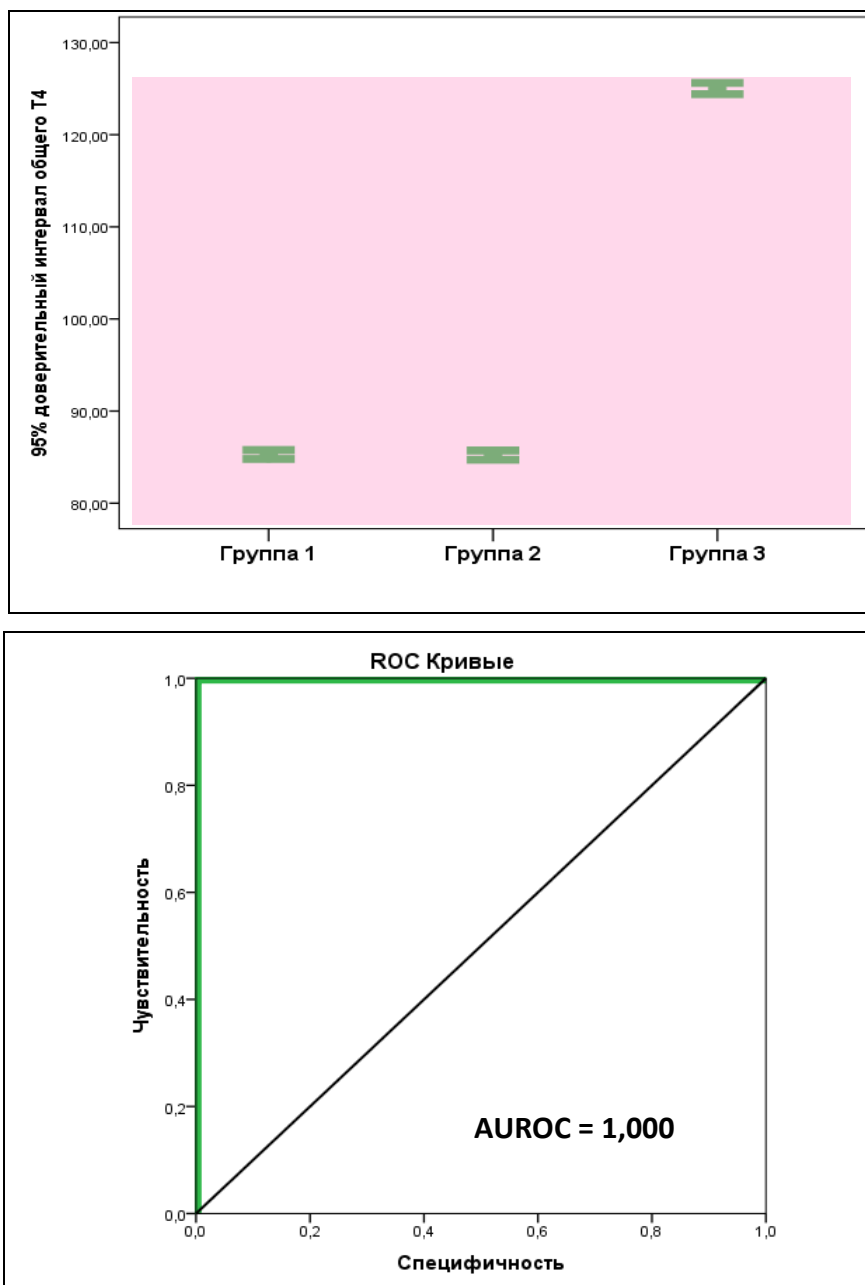
**Рис. 30. 95% доверительные интервалы уровня тиреотропного гормона в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (розовым цветом обозначена область референсных значений)**

На рисунке 30 показаны 95% доверительные интервалы уровней тиреотропного гормона в различных группах женщин, принадлежащих к российской популяции. При этом женщины группы 3 показывали 95% доверительный интервал в интервале величин примерно выше 1,7 мМЕ/л, что значительно выше, чем в других группах, при высоком прогностическом значении этого показателя (AUROC = 0,982).



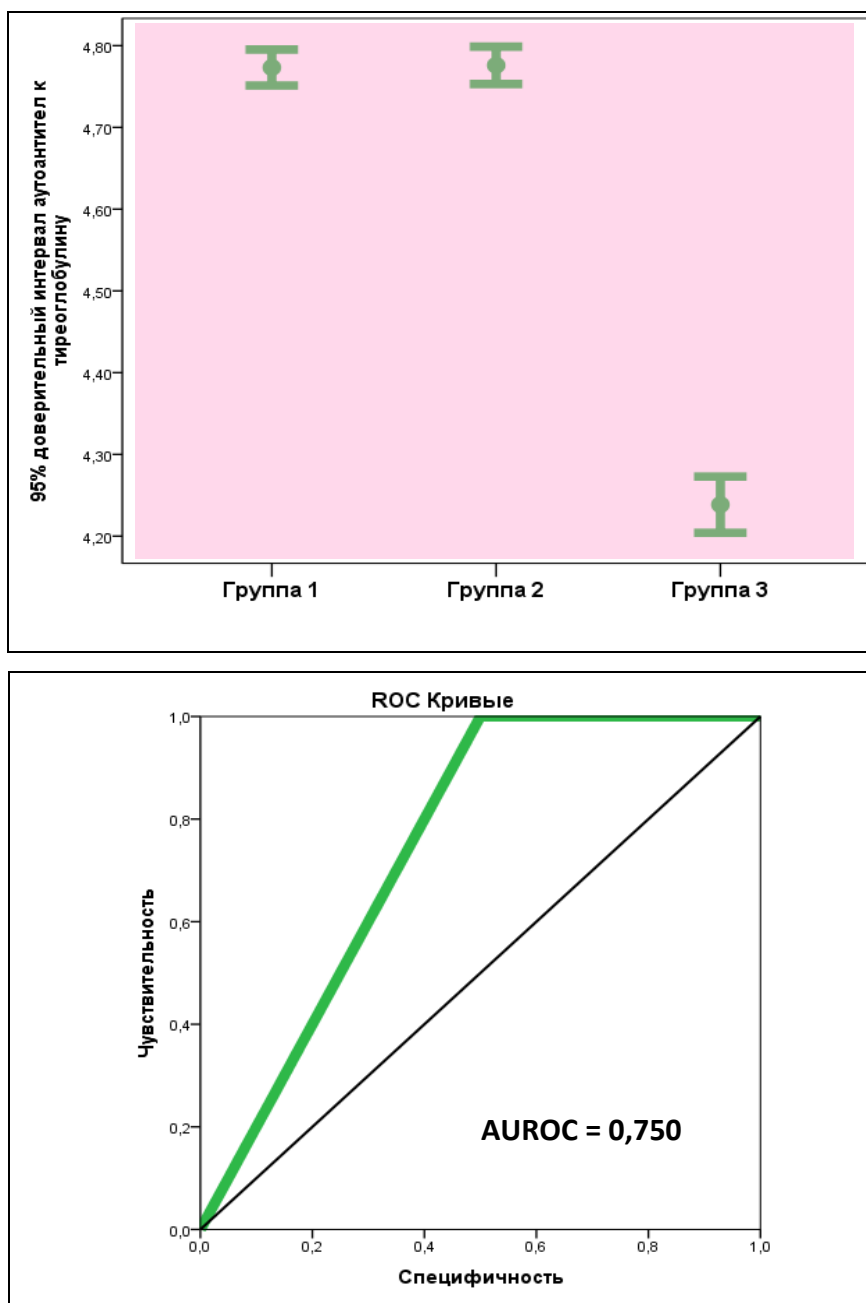
**Рис. 31. 95% доверительные интервалы уровня общего трийодтиронина в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (розовым цветом обозначена область референсных значений)**

Как следует из рисунка 31, содержание общего трийодтиронина в крови вряд ли может претендовать на роль маркера возможных нарушений репродуктивной функции, поскольку в популяции российских женщин этот показатель проявлял только умеренную прогностическую значимость, что при наличии показателей с высокой прогностической значимостью делает применение этого теста нецелесообразным.



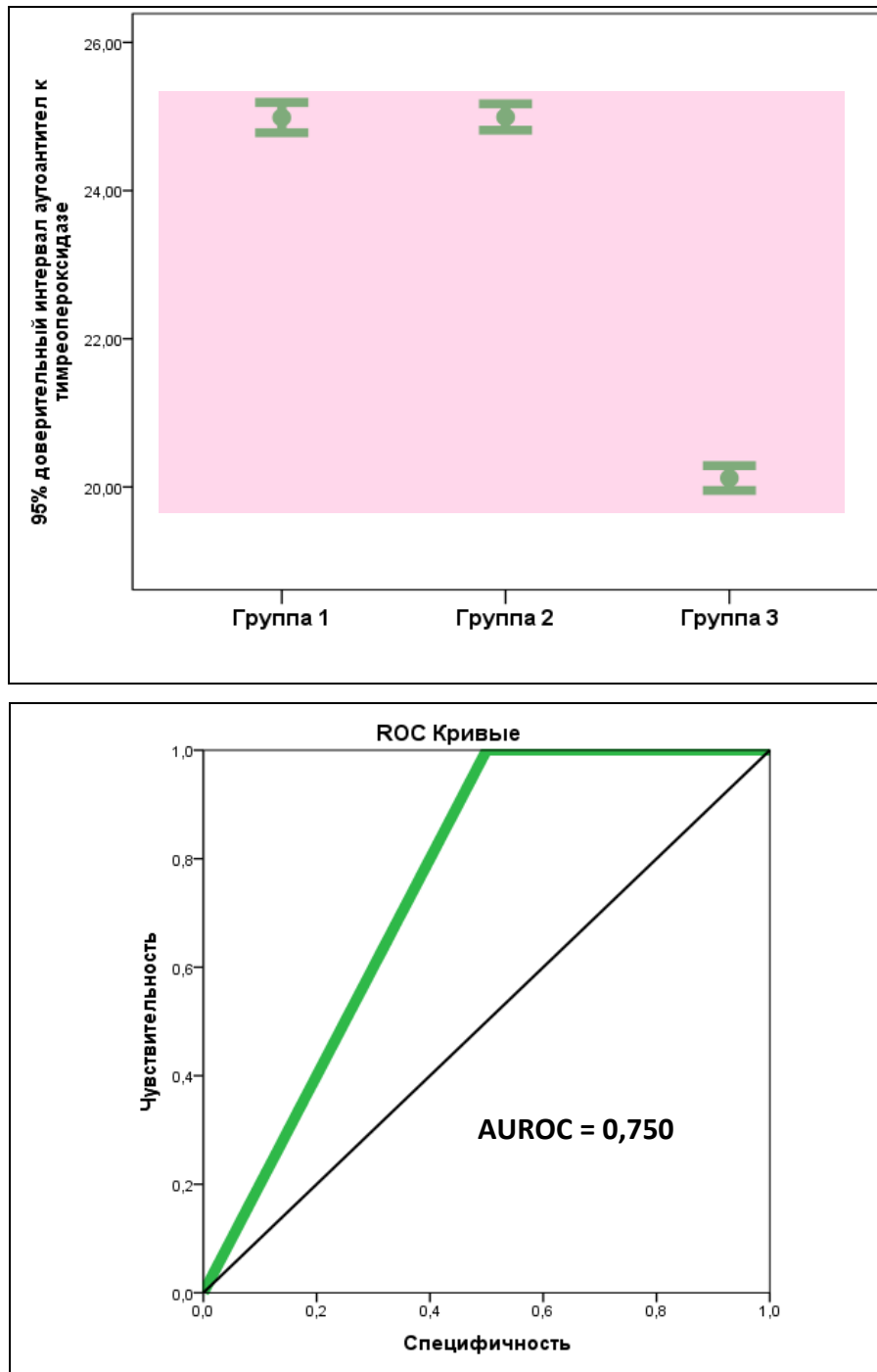
**Рис. 32. 95% доверительные интервалы уровня общего тироксина в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (розовым цветом обозначена область референсных значений)**

Уровень общего тироксина в крови женщин российской популяции (рисунок 32) при значениях примерно выше 100 нмоль/л указывал на принадлежность женщины к группе риска (группе 3) по нарушениям репродуктивного здоровья при абсолютном прогностическом значении, судя по величине AUROC, равной 1,0.



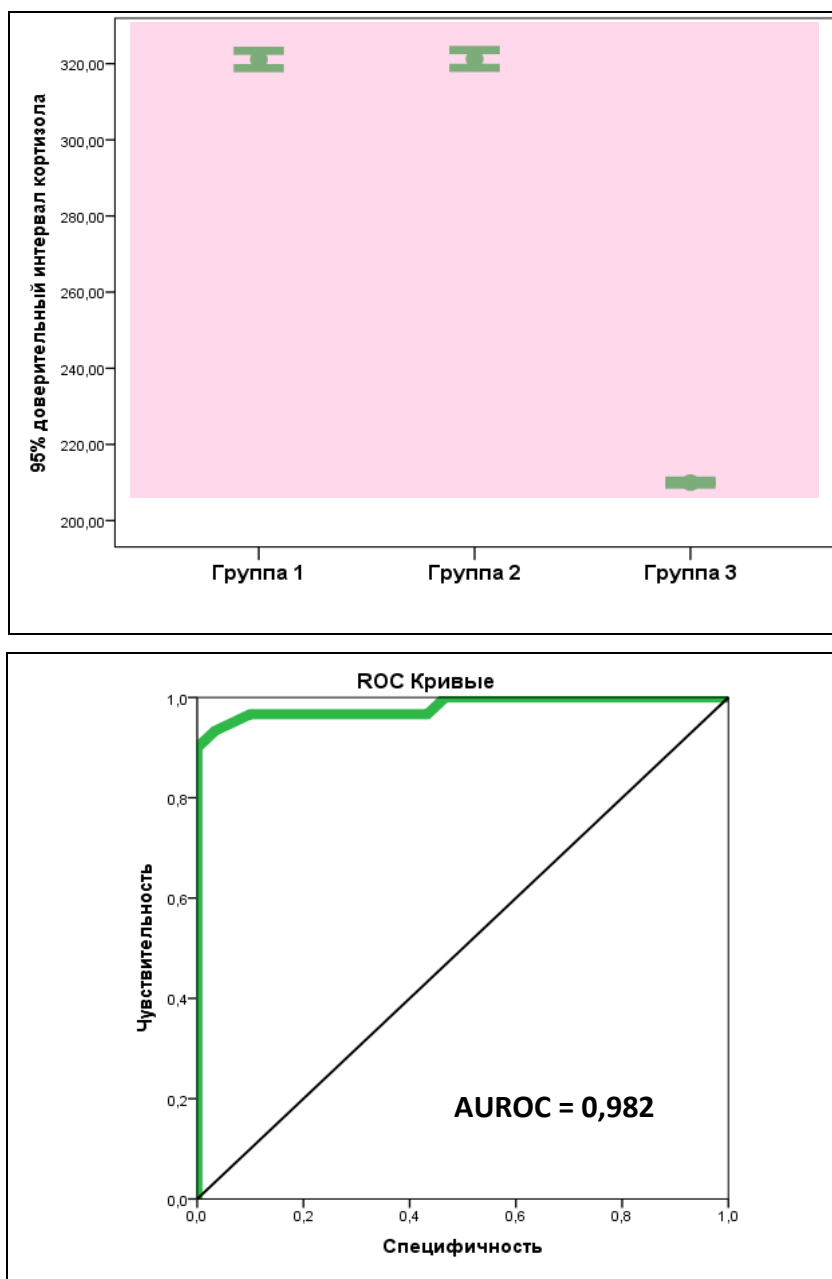
**Рис. 33. 95% доверительные интервалы уровней аутоантител к тиреоглобулину в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривые прогностического значения теста (розовым цветом обозначена область референсных значений)**





**Рис. 34. 95% доверительные интервалы уровней аутоантител к тиреопероксидазе в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривые прогностического значения теста (розовым цветом обозначена область референсных значений)**

В популяции российских женщин 95% доверительный интервал уровней аутоантител к тиреоглобулину (рисунок 33) и к тиреопероксидазе (рисунок 34) в группе риска 3, судя по рисункам, был ниже, чем в других группах. Однако анализ прогностической значимости этих тестов показал, что она является умеренной и, следовательно, ограничена по применению в качестве маркеров риска нарушений репродуктивного здоровья.



**Рис. 35. 95% доверительные интервалы уровней кортизола в крови женщин российской популяции и ROC-кривые прогностического значения теста (розовым цветом обозначена область референсных значений)**

Наконец, уровень кортизола как маркер нарушения репродуктивного здоровья, как следует из рисунка 35, был очень высоко значим в российской популяции женщин, что определялось величиной AUROC, равной 0,982, в зоне значений примерно ниже 215 нмоль/л.

Необходимо также подчеркнуть тот факт, что все установленные маркеры нарушений репродуктивного здоровья не выходили за пределы референсных значений, хотя и находились, как правило, на их верхней или нижней границе.

#### **4.1.3. Диапазоны прогностически важных значений показателей гормонального статуса в группе риска российских женщин**

Задачей данного раздела исследований служило уточнение диапазонов прогностически важных значений маркеров группы риска 3 в популяции российских женщин. С этой целью проводилось сопоставление пограничных значений 95% доверительных интервалов (95% ДИ) всех полученных маркеров по группам исследования с учетом их стандартных отклонений. Результаты такого исследования представлены в таблице 15.

В тех случаях, когда прогностически значимые величины в группе 3 превышали 95% доверительные интервалы в других группах сопоставлялись нижние границы этих интервалов для прогностически значимых показателей и верхние границы для таких же показателей в других двух группах, при этом за границу прогностически значимого диапазона принималась максимальная величина в группах сопоставления.

В тех же случаях, когда прогностически значимые величины в группе 3 превышали 95% доверительные интервалы в других группах для сопоставления использовались верхние границы этих интервалов для прогностически значимых показателей и нижние границы для таких же показателей в других двух группах, а за границу прогностически значимого диапазона принималась минимальная величина среди величин в группах сопоставления.

**Таблица 15.** Пограничные значения и прогностически значимые величины для уровней гормонов у женщин российской популяции в группах исследования

| <b>Информативные показатели</b> | <b>Верхняя/нижняя граница для группы 1</b> | <b>Верхняя/нижняя граница для группы 2</b> | <b>Верхняя/нижняя граница для группы 3</b> | <b>Прогностически значимый диапазон величин в группе 3</b> |
|---------------------------------|--|--|--|--|
| Лютеинизирующий гормон (МЕ/л)   | max<br>5,1                                 | max<br>5,0                                 | min<br>5,1                                 | > 5,1 МЕ/л   |
| Пролактин (мМЕ/мл)              | max<br>134,2                               | max<br>136,0                               | min<br>300,1                               | > 136 мМЕ/мл   |
| Эстрадиол (пмоль/л)             | max<br>236,0                               | max<br>237                                 | min<br>297,2                               | > 237 пмоль/л  |
| Прогестерон (нмоль/л)           | max<br>26,5                                | max<br>26,0                                | min<br>53,8                                | > 26,5 нмоль/л   |
| Тиреотропный гормон (мМЕ/л)     | max<br>1,6                                 | max<br>1,0                                 | min<br>1,6                                 | > 1,6 мМЕ/л  |
| Общий тироксин (нмоль/л)        | max<br>86,3                                | max<br>86,5                                | min<br>123,4                               | > 86,5 нмоль/л   |
| Кортизол (нмоль/л)              | min<br>291                                 | min<br>291                                 | max<br>212,3                               | < 291 нмоль/л  |

Примечание: серым цветом обозначена пограничная прогностически значимая величина

Как следует из таблицы, выполнение данного фрагмента исследований позволило установить прогностически значимые величины, позволяющие установить то пограничное значение показателя, за пределами которого в сторону повышения или понижения (в зависимости от направления прогностически значимого отклонения) он может считаться признаком (маркером) нарушения репродуктивной функции. В тех случаях, когда значения определяемого показателя находились в прогностически значимом диапазоне, особенно при отсутствии акушерского анамнеза, женщину можно было отнести в соответствующую группу риска.

## 4.2. Гормональный статус и группы риска нарушений репродуктивного здоровья женщин таджикской популяции

### 4.2.1. Половые гормоны и группы риска нарушений репродуктивной функции у таджикских женщин

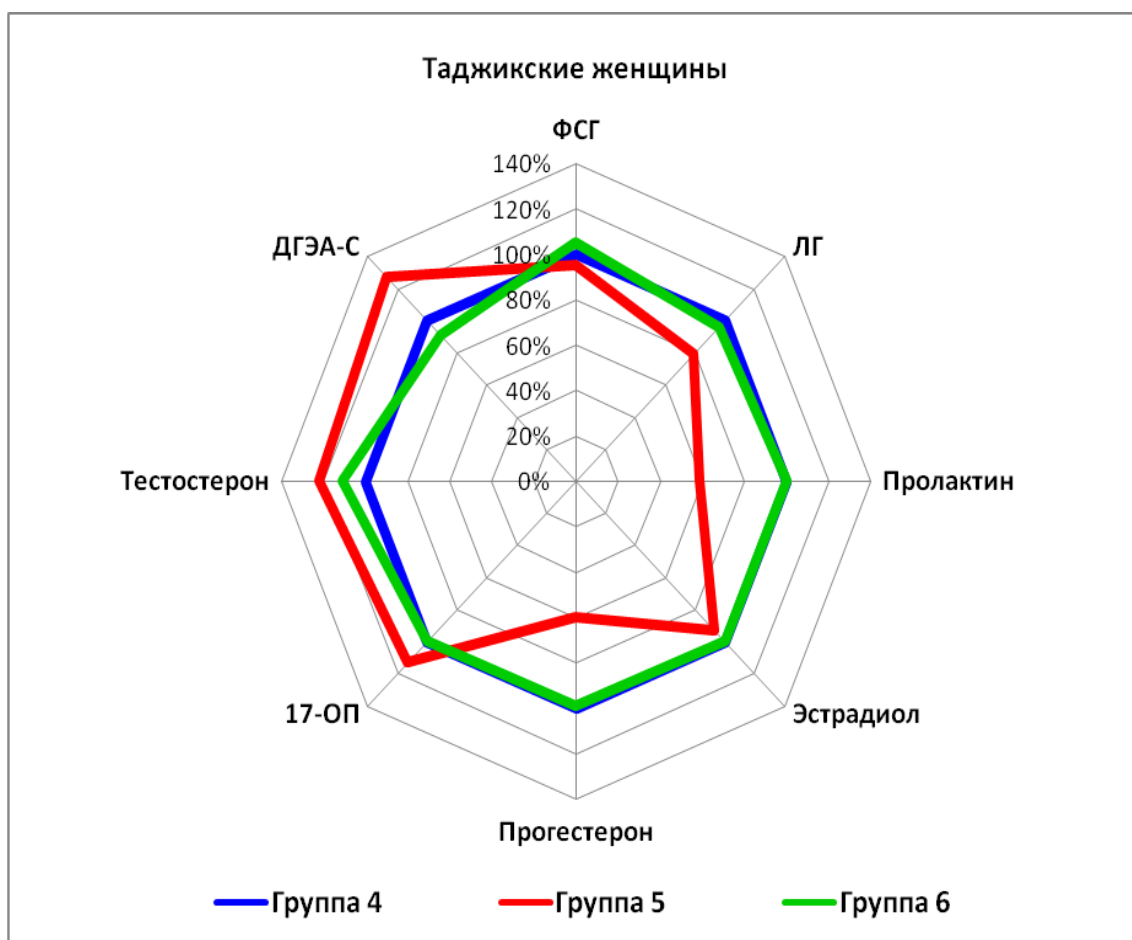
По схеме, аналогичной изложенной в разделе 4.1., проводился анализ гормонального статуса в популяции таджикских женщин. В таблице 16 и на рисунке 36 представлены результаты такого анализа по содержанию в крови женщин различных групп половых гормонов.

**Таблица 16.**

#### Уровни половых гормонов у женщин таджикской популяции в группах исследования

| Информативные<br>показатели | Медиана показателя [минимум, максимум] |                         |                         | p <sub>1</sub><br>p <sub>2</sub><br>p <sub>3</sub> |
|-----------------------------|--|-------------------------|-------------------------|--|
|                             | Группа 5                               | Группа 6                | Группа 7                |  |
| ФСГ (МЕ/л)                  | 4,0<br>[1,6; 7,9]                      | 3,8<br>[1,9; 5,3]       | 4,0<br>[0,4; 8,5]       | 0,313<br>0,731<br>0,706                            |
| ЛГ (МЕ/л)                   | 5,1<br>[1,4; 8,9]                      | 4,2<br>[2,8; 5,6]       | 5,1<br>[3,9; 7,9]       | 0,010<br><0,001<br>0,922                           |
| Пролактин (мМЕ/мл)          | 210,0<br>[138,0; 213,5]                | 124,4<br>[121,0; 141,0] | 210,1<br>[205,5; 213,9] | <0,001<br><0,001<br>0,737                          |
| Эстрадиол (пмоль/л)         | 249,1<br>[238,6; 253,4]                | 231,6<br>[220,3; 241,5] | 250,0<br>[245,8; 253,0] | <0,001<br><0,001<br>0,413                          |
| Прогестерон (нмоль/л)       | 35,6<br>[29,1; 38,0]                   | 21,2<br>[17,9; 30,0]    | 35,4<br>[29,4; 37,2]    | <0,001<br><0,001<br>0,588                          |
| 17-ОП (нмоль/л)             | 3,0<br>[1,4; 4,8]                      | 3,4<br>[1,6; 5,0]       | 3,0<br>[0,7; 4,9]       | 0,694<br>0,654<br>0,465                            |
| Тестостерон (нмоль/л)       | 1,6<br>[0,1; 4,1]                      | 2,2<br>[1,1; 4,0]       | 2,0<br>[0,1; 5,2]       | 0,001<br>0,290<br>0,253                            |
| ДГЭАс (нмоль/л)             | 4,4<br>[2,2; 6,8]                      | 5,6<br>[3,7; 7,9]       | 3,9<br>[2,4; 8,9]       | 0,001<br><0,001<br>0,431                           |

Примечание: p<sub>1</sub> - вероятность различий показателей в группах 5 и 6; p<sub>2</sub> - вероятность различий показателей в группах 6 и 7; p<sub>3</sub> - вероятность различий показателей в группах 5 и 7; серым цветом обозначена достоверность различий (p<0,05) по критерию Манна-Уитни



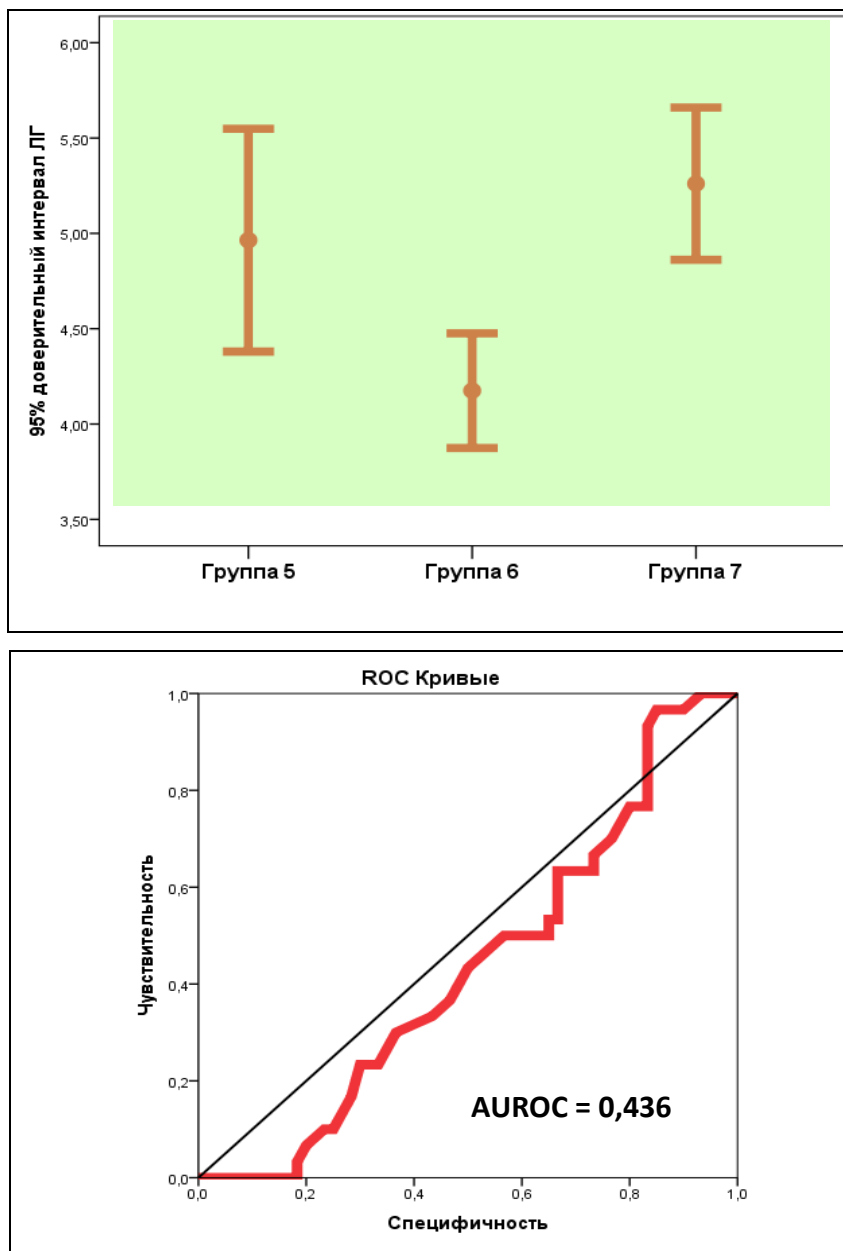
**Рис. 36. Проценты отклонения уровней половых гормонов у таджикских женщин с нарушениями репродукции от таковых у здоровых женщин**

(\* - различия между значениями показателей статистически достоверны)

В категории таджикских женщин достоверные отклонения от контроля (показателей у женщин с сохраненным репродуктивным здоровьем) носят иной характер, чем у женщин российской популяции, хотя также затрагивают только одну из групп риска - группу 6. В этой группе наблюдается достоверное падение содержания в крови всех половых гормонов, кроме андрогенов, уровень которых возрастает. По андрогенам есть еще одно различие в соответствующих группах разных популяций: в популяции российских женщин показательным является падение уровня тестостерона, а в популяции таджикских женщин - рост уровня дигидроэпиандростерона.

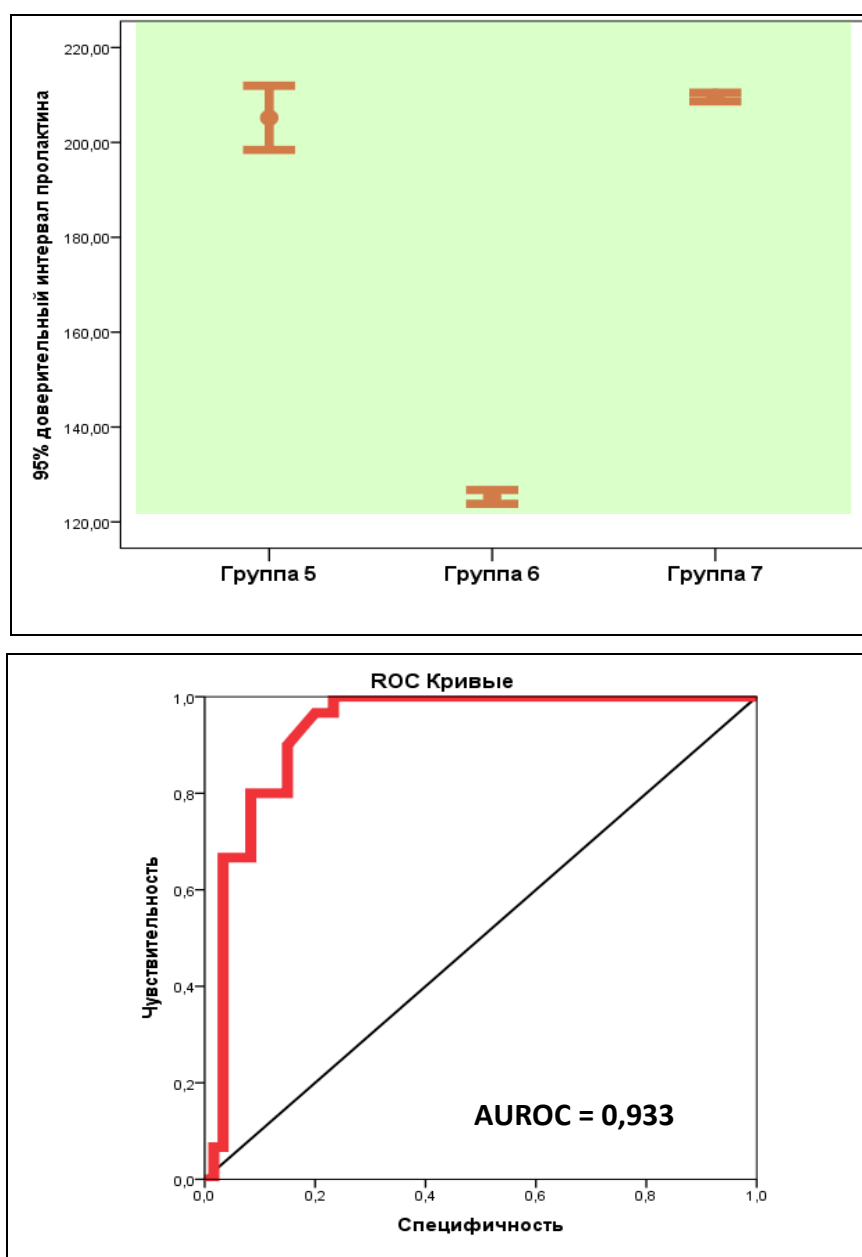
Далее все названные гормоны, кроме фолликулостимулирующего гормона и 17-ОН прогестерона, не показавших достоверных межгрупповых различий, были

апробированы нами в качестве маркеров гормональных нарушений в соответствующих группах риска. Для этого определяли 95% доверительные интервалы каждого из информативных гормонов, чтобы определить диапазоны их величин, в которых они проявляют себя как маркеры, а затем устанавливалась степень их прогностической значимости путем построения ROC-кривых и вычисления AUROC, как это показано на рисунках 37-42.



**Рис. 37. 95% доверительные интервалы уровня лютеинизирующего гормона в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

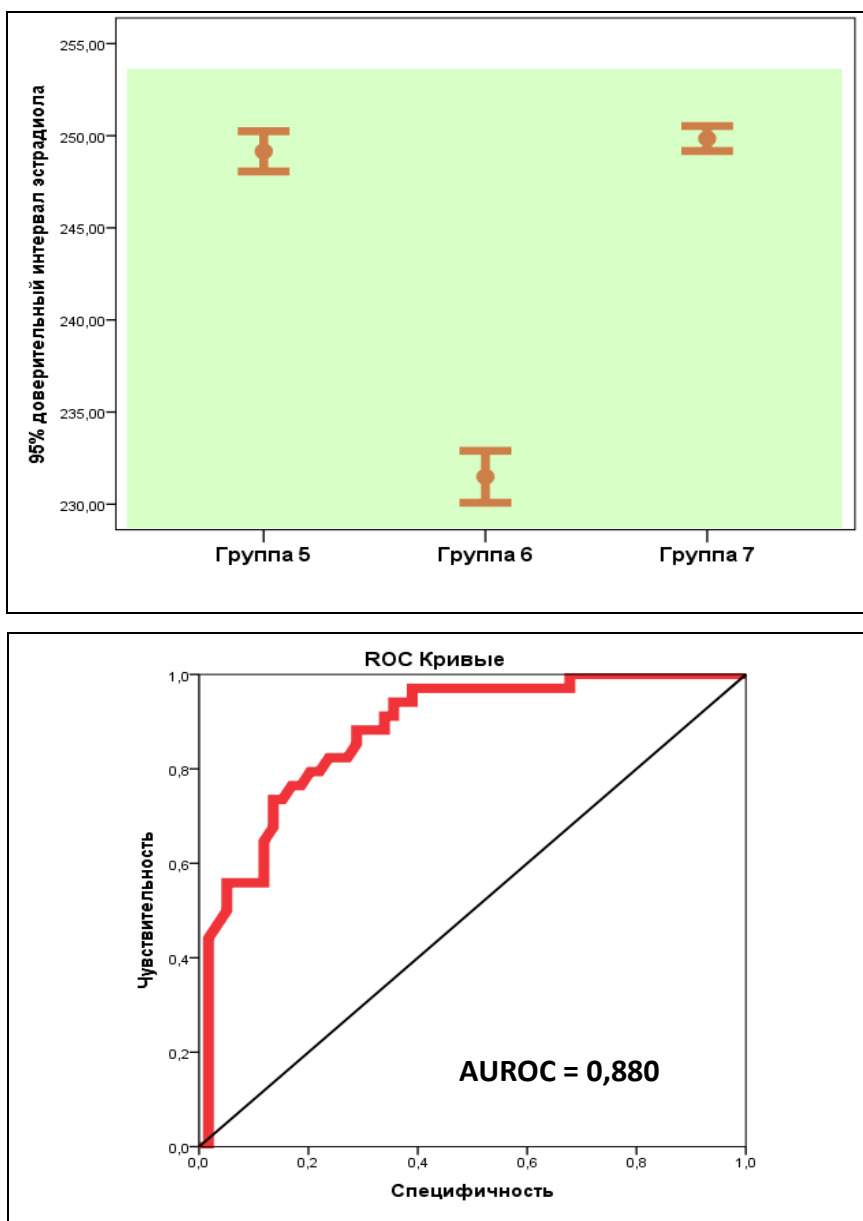
Как следует из графика на рисунке 37, в популяции таджикских женщин, несмотря на достоверность различий по групповым уровням лютеинизирующего гормона, отмеченную в таблице 7, последняя не подтверждалась на уровне их прогностической значимости как маркера нарушений репродуктивного здоровья, поскольку 95% доверительные интервалы лютеинизирующего гормона в различных группах частично пересекались друг с другом, а AUROC составляла лишь 0,436.



**Рис. 38. 95% доверительные интервалы уровня пролактина в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

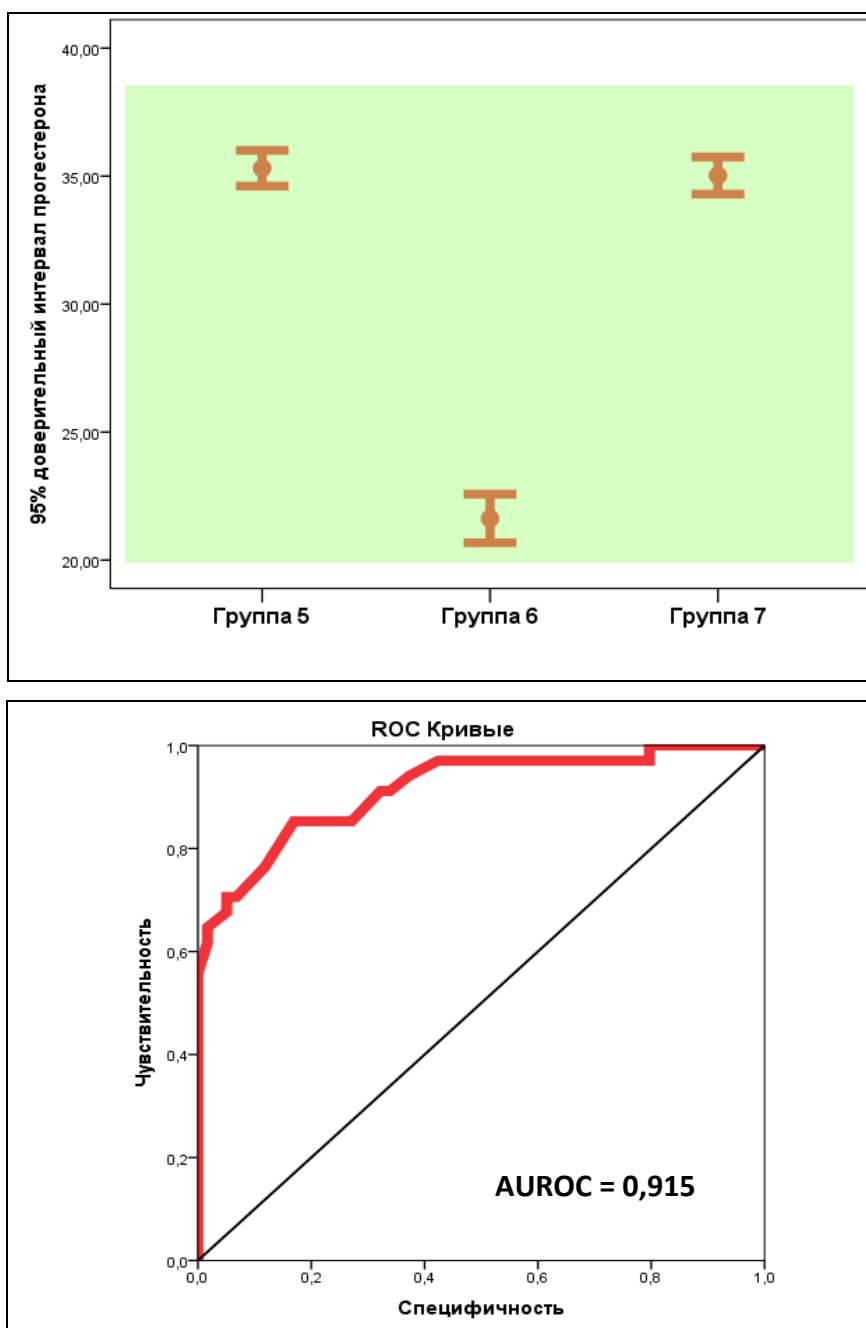


На рисунке 38 отчетливо видно, что уровень еще одного гормона гипофиза - пролактина - является довольно надежным прогностическим признаком принадлежности женщин таджикской популяции к группе риска по нарушениям репродуктивной функции (группе 6). В последнем случае прогностически значимые величины пролактина падали ниже 140 мМЕ/мл, а величина AUROC свидетельствовала об очень высоком прогностическом значении теста, поскольку составляла величину, равную 0,933.



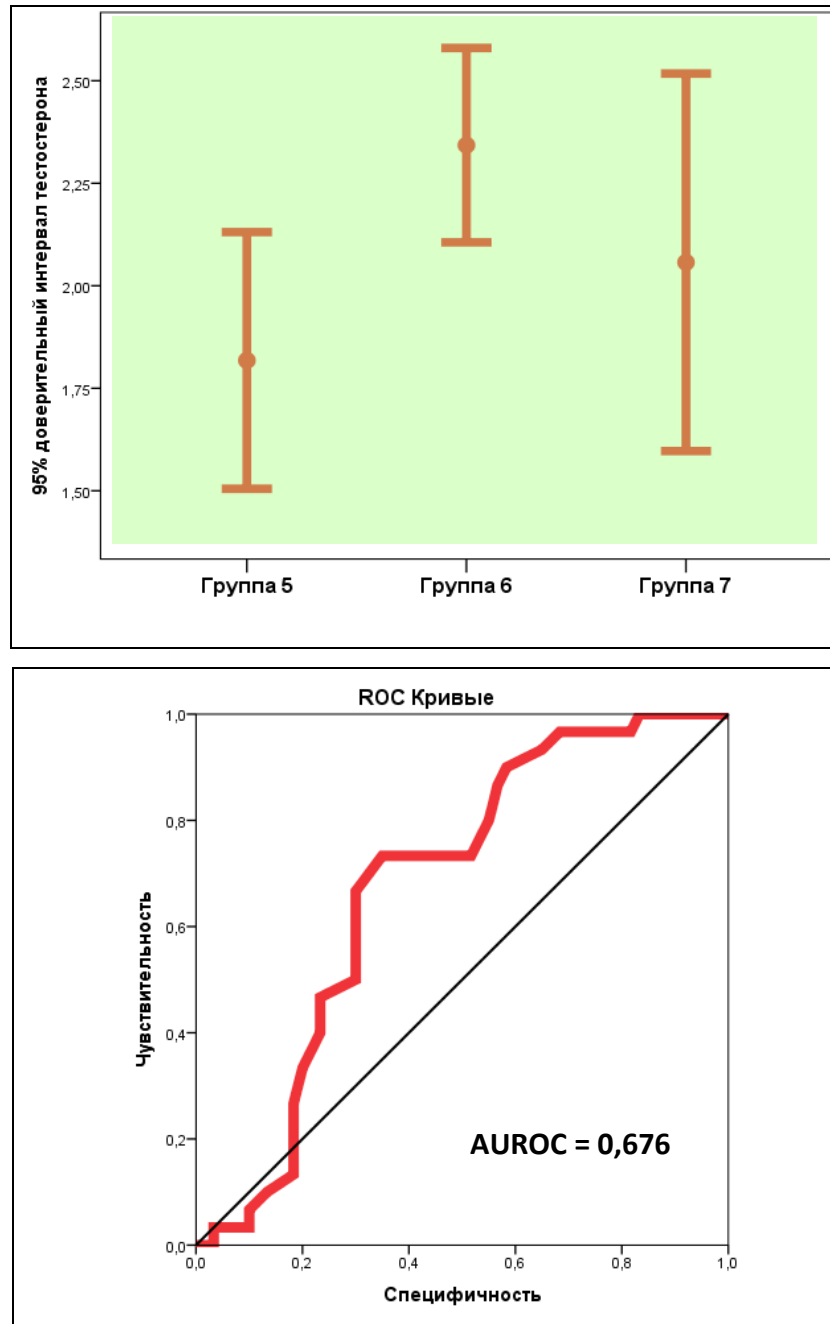
**Рис. 39. 95% доверительные интервалы уровня эстрадиола в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

Высокое прогностическое значение было установлено и у гормонов яичника, в частности, эстрадиола (рисунок 39), как это представлено на рисунке 39. Как и другие половые гормоны, 95% доверительный интервал эстрадиола был значительно ниже в группе 6 таджикских женщин (<240 пмоль/л). Прогностическая значимость этих отклонений была очень высокой, поскольку величина площади под ROC-кривой (AUROC) составляла 0,880.



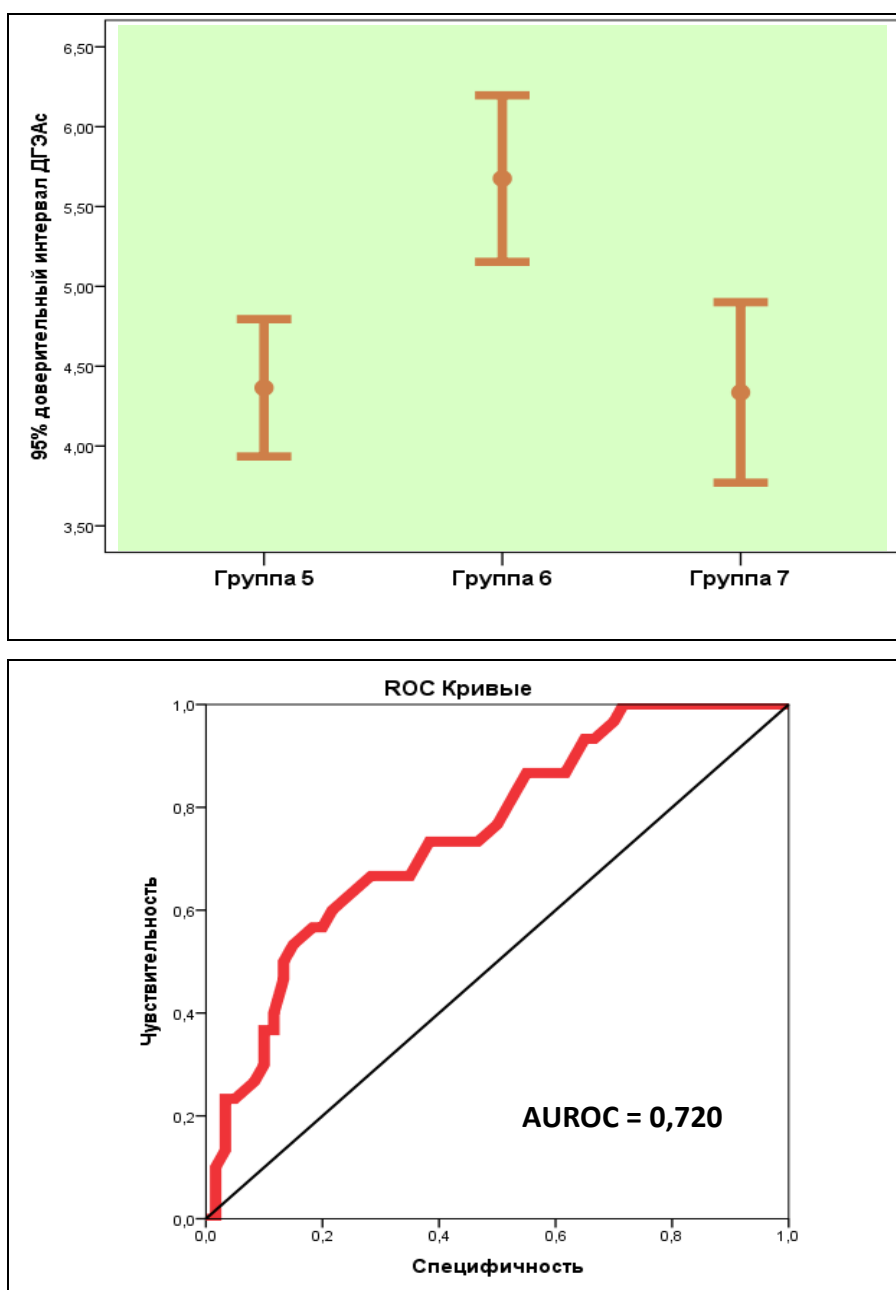
**Рис. 40. 95% доверительные интервалы уровня прогестерона в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста**  
(зеленым цветом обозначена область референсных значений)

Другой важный гормон яичника - прогестерон - также был высоко прогностически значим, поскольку AUROC составляла 0,915, как это показано на рисунке 40. В таджикской популяции содержание прогестерона ниже 30 нмоль/л указывало на принадлежность женщины к группе риска 6.



**Рис. 41. 95% доверительные интервалы уровня тестостерона в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

На рисунке 41 показаны результаты оценки прогностической роли тестостерона - мужского полового гормона, продуцируемого в женском организме яичниками и надпочечниками. Этот гормон вряд ли может претендовать на роль маркера нарушений репродукции, поскольку у таджикских женщин величина AUROC показывала умеренную прогностическую значимость и была равна 0,676.



**Рис. 42. 95% доверительные интервалы уровня лигидроэпиальдостерона сульфата в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

Метаболит тестостерона - дигидроэпиандростерон, как следует из рисунка 42, по своей прогностической значимости соответствовал таковой у тестостерона, которая в таджикской популяции была умеренной (AUROC = 0,720).

Таким образом, исследования, проведенные в данном разделе, подтвердили, что в основе патогенеза нарушений репродукции у женщин таджикской популяции может служить снижение уровня женских половых гормонов в крови и рост андрогенов, при этом содержание в крови пролактина, эстрадиола, прогестерона можно использовать в качестве маркеров принадлежности женщины к группе риска 3 с нарушениями репродуктивного здоровья в анамнезе.

#### **4.2.2. Гормоны щитовидной железы и надпочечников и группы риска нарушения репродуктивного здоровья женщин таджикской популяции**

Данный раздел исследований посвящен изучению роли гормоны щитовидной железы и надпочечников в развитии патологии репродукции с позиций популяционно-кластерного подхода на донозологическом этапе.

Результаты такого исследования в популяции таджикских женщин, разделенных на группы (кластеры) с учетом акушерского анамнеза, представлены в таблице 17 и на рисунке 43. Объектами исследования в данном случае служили уровни в крови следующих гормонов: тиреотропного гормона, общего трийодтиронина (Т3), общего тироксина (Т4), кортизола, а также аутоантител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе.

Как следует из представленных данных, уровень гормонов щитовидной железы, аутоантител к компонентам щитовидной железы, кортизолу обладает выраженным своеобразием у части женщин с нарушениями репродуктивной функции, принадлежащих к таджикской популяции.

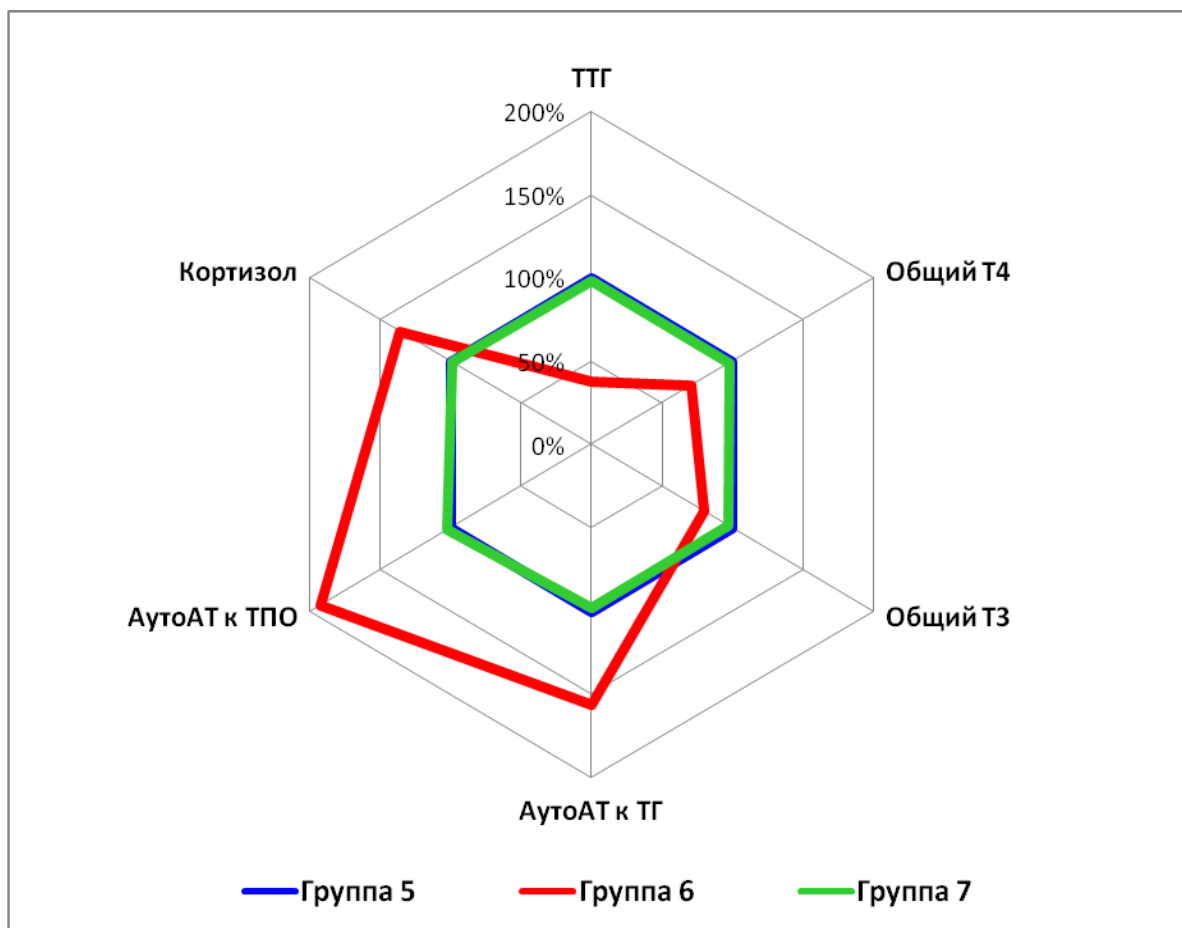
**Таблица 17.** Гормональный статус у женщин таджикской популяции по группам исследования

| Информативные показатели                | Медиана показателя [минимум, максимум] |                         |                         | p <sub>1</sub><br>p <sub>2</sub><br>p <sub>3</sub> |
|---|--|-------------------------|-------------------------|--|
|   | Группа 5                               | Группа 6                | Группа 7                |  |
| Тиреотропный гормон (мМЕ/л)             | 1,6<br>[0,7; 2,5]                      | 0,6<br>[0,1; 1,9]       | 1,7<br>[0,1; 3,1]       | <0,001<br><0,001<br>0,320                          |
| Общий Т3 (нмоль/л)                      | 2,1<br>[0,1; 3,4]                      | 1,5<br>[0,5; 2,9]       | 2,1<br>[0,2; 3,5]       | 0,028<br>0,031<br>0,844                            |
| Общий Т4 (нмоль/мл)                     | 100,1<br>[97,6; 102,6]                 | 80,1<br>[78,3; 83,5]    | 100,0<br>[97,0; 120,0]  | <0,001<br><0,001<br>0,838                          |
| Аутоантитела к тиреоглобулину (МЕ/мл)   | 2,7<br>[2,0; 4,0]                      | 4,2<br>[4,1; 4,25]      | 2,7<br>[2,6; 2,9]       | <0,001<br><0,001<br>0,647                          |
| Аутоантитела к тиреопероксидазе (МЕ/мл) | 11,8<br>[10,8; 12,8]                   | 22,7<br>[22,3; 23,5]    | 12,0<br>[11,0; 40,1]    | <0,001<br><0,001<br>0,384                          |
| Кортизол (нмоль/л)                      | 250,6<br>[246,8; 331,0]                | 340,0<br>[336,8; 350,0] | 250,6<br>[248,7; 253,6] | <0,001<br><0,001<br>0,544                          |

Примечание: p<sub>1</sub> - вероятность различий в группах 1 и 2; p<sub>2</sub> - вероятность различий в группах 2 и 3; p<sub>3</sub> - вероятность различий данных в группах 1 и 3; серым цветом обозначена достоверность различий (p<0,05) по критерию Манна-Уитни

Так, у женщин таджикской популяции, относящихся по нарушениям репродуктивной функции к группе 6, наряду со сниженным уровнем половых гормонов в крови, наблюдается снижение уровней гормонов щитовидной железы. Степень такого снижения во всех случаях носила достоверный характер, что было вполне объяснимо с точки зрения выраженности аутоиммунного компонента, зарегистрированного в данных исследованиях. Дело в том, что у женщин группы 6 параллельно наблюдалось довольно значительное возрастание содержания в крови аутоантител к компонентам щитовидной железы - тиреоглобулину и тиреопероксидазе.

Что касается гормона надпочечников кортизола, то его содержание в крови женщин таджикской популяции было выше в 1,5 раза в случае принадлежности женщины у группе риска по нарушениям репродуктивной функции.



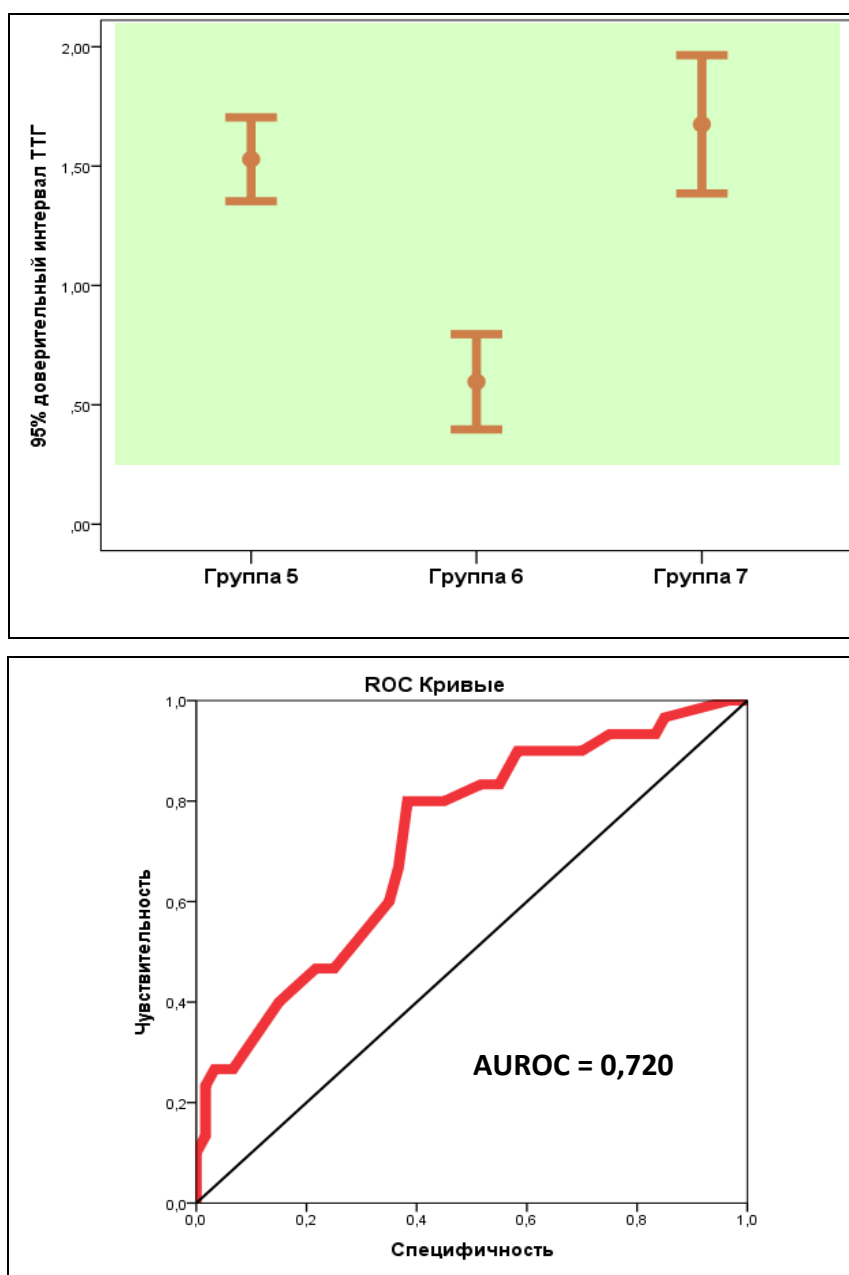
**Рис. 43. Проценты отклонения показателей гормонального статуса у женщин таджикской популяции с нарушениями репродукции от таковых у здоровых женщин**

(\* - различия между значениями показателей статистически достоверны)

Для решения вопроса о том, какие изменения функций щитовидной железы и надпочечников могут служить маркерами нарушений репродукции в указанных группах, как и в других случаях, определялись 95% доверительные интервалы и выполнялось построение ROC-кривой с расчетом величины AUROC. Данные таких исследований представлены на рисунках 44-49.

Так, на рисунке 44 показаны 95% доверительные интервалы и ROC-кривая для уровней тиреотропного гормона в различных группах женщин, принадлежащих к таджикской популяции. Было установлено, что по уровню 95% доверительного интервала тиреотропного гормона отличалась в сторону понижения группа 6, в которой при анализе акушерского анамнеза были выявлены нарушения репродуктивной функции, но степень отличий была умеренной, поскольку AUROC

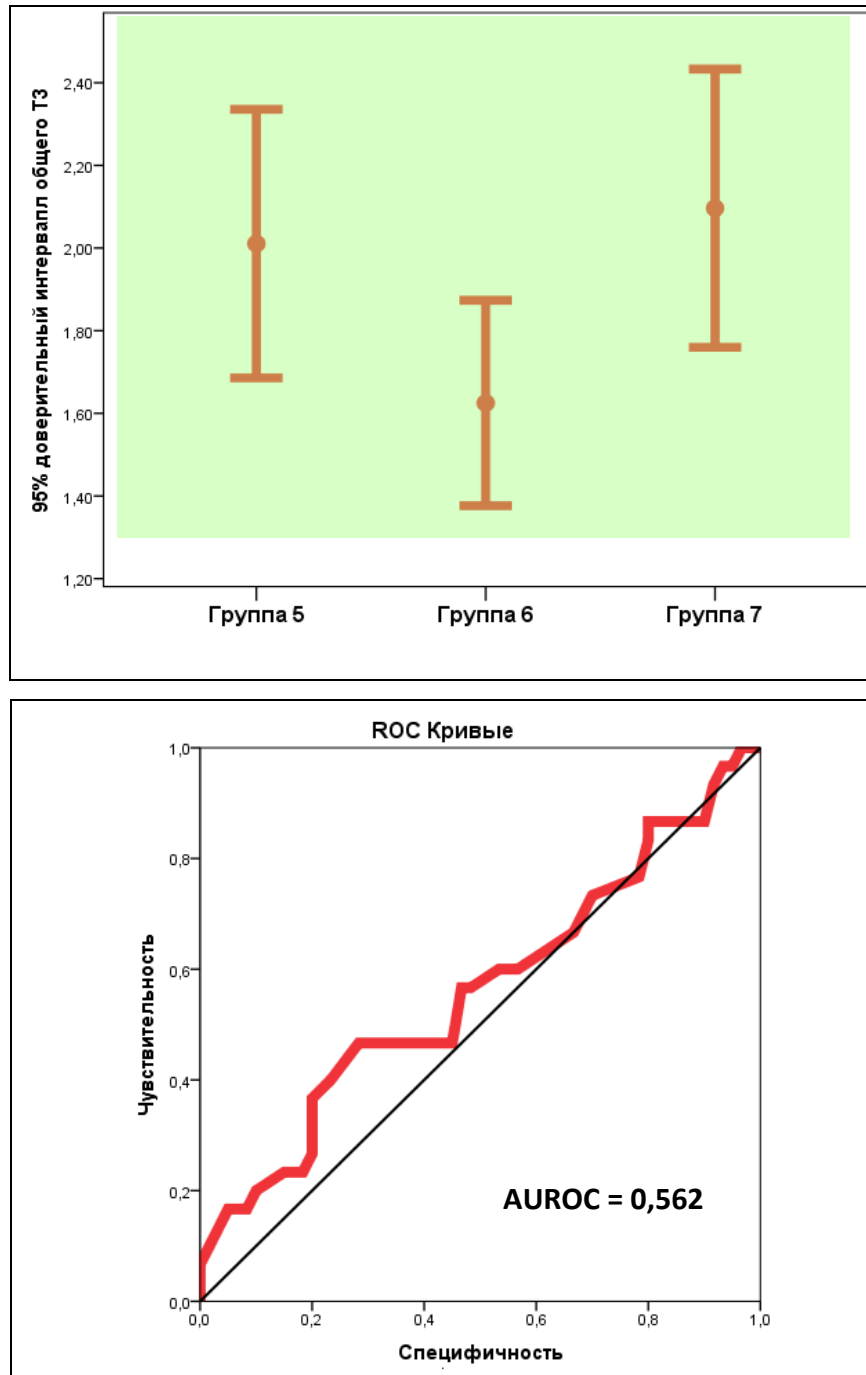
составляла 0,720, при этом все отклонения, как и в других случаях, происходили в рамках референсных значений показателя.



**Рис. 44. 95% доверительные интервалы уровня тиреотропного гормона в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

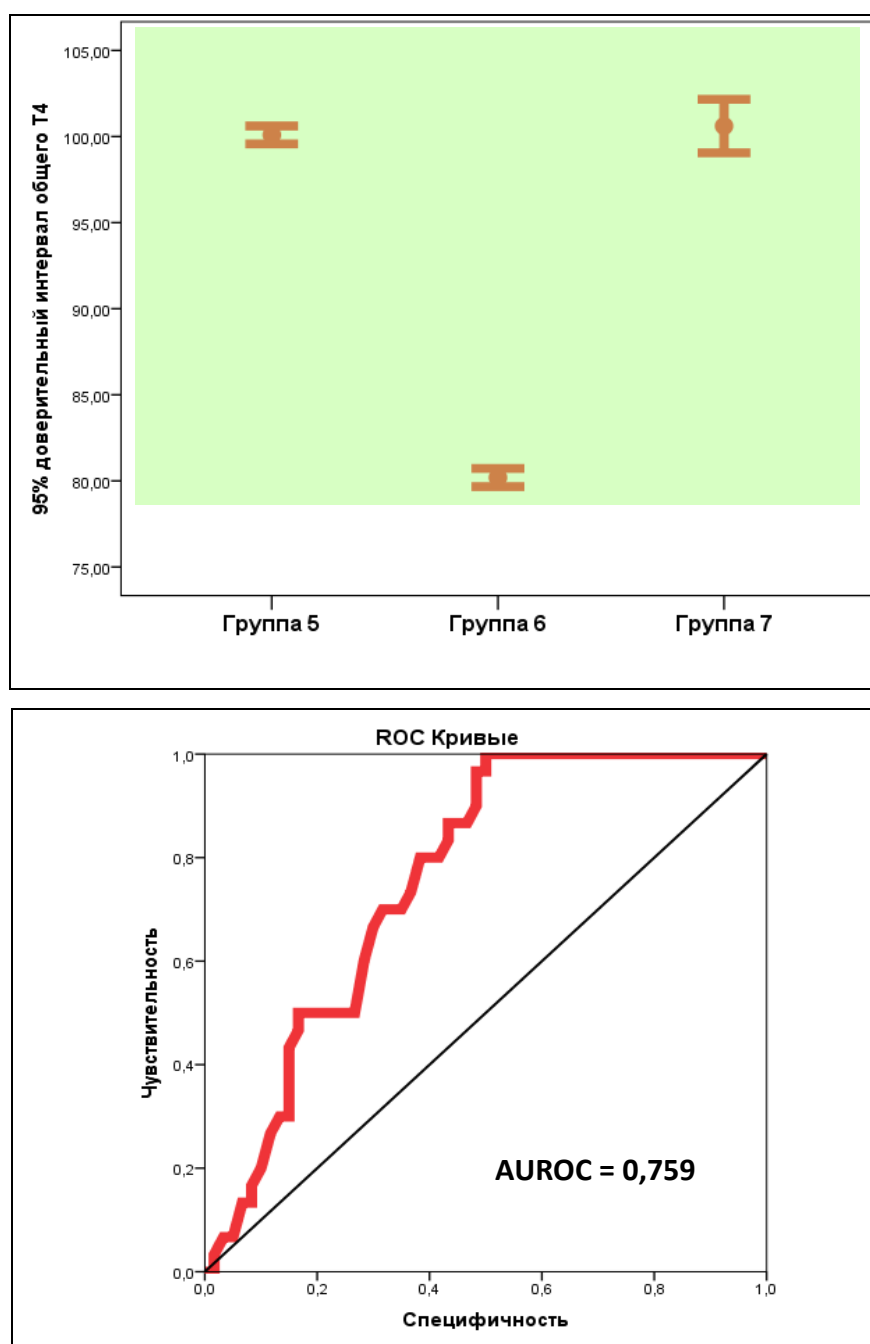


Как следует из рисунка 45, содержание общего трийодтиронина в крови вряд ли может претендовать на роль маркера возможных нарушений репродуктивной функции, поскольку в популяции таджикских женщин этот показатель демонстрировал только низкую прогностическую значимость (AUROC = 0,562).



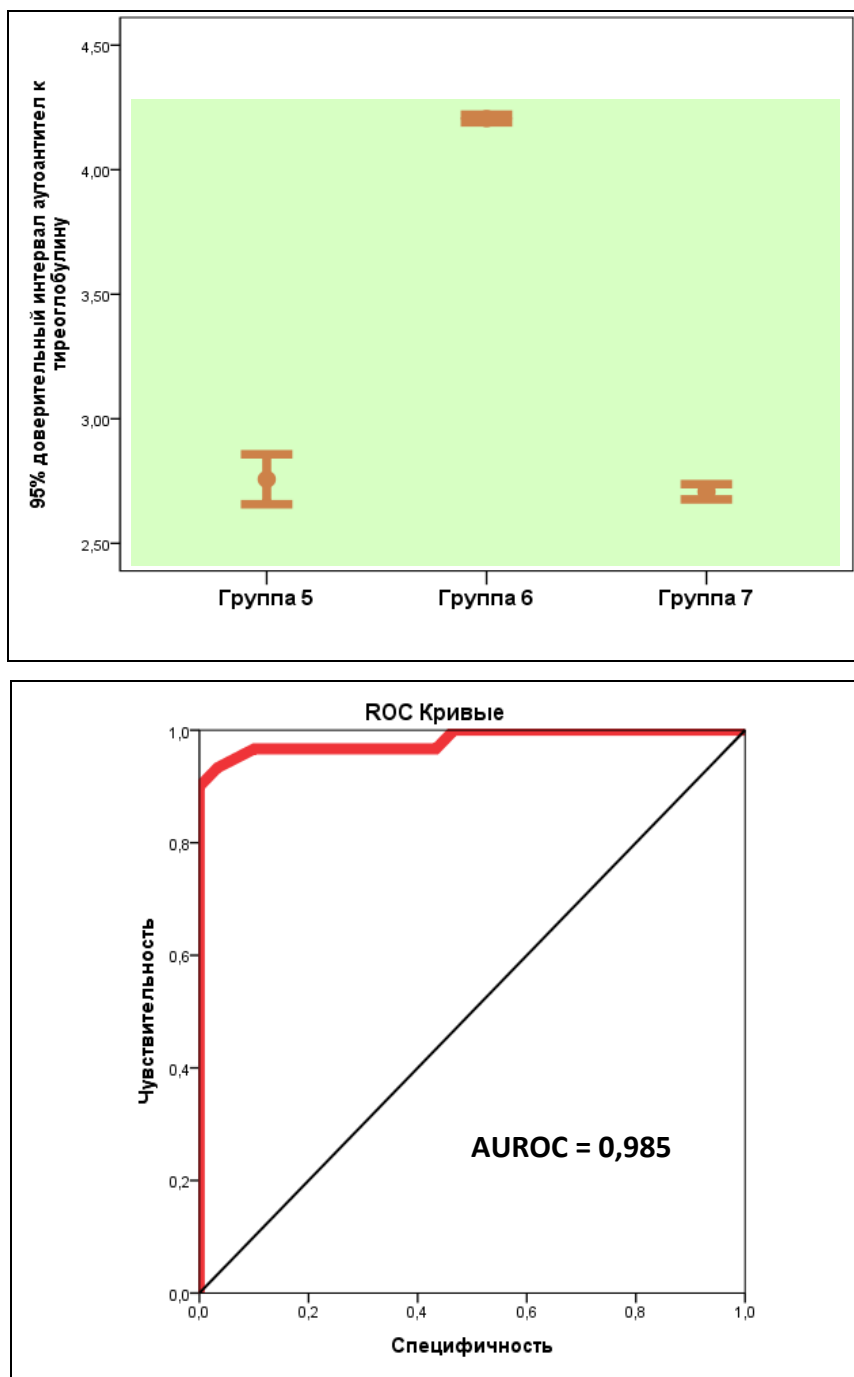
**Рис. 45. 95% доверительные интервалы уровня общего трийодтиронина в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

Близкие к этому результаты были получены по уровню общего тироксина в крови (рисунок 46), поскольку определение межгрупповых различий по данному гормону щитовидной железы показали, что у таджикских женщин этот показатель имел относительную диагностическую ценность в группе 6, но был только умеренно значим (AUROC=0,759).



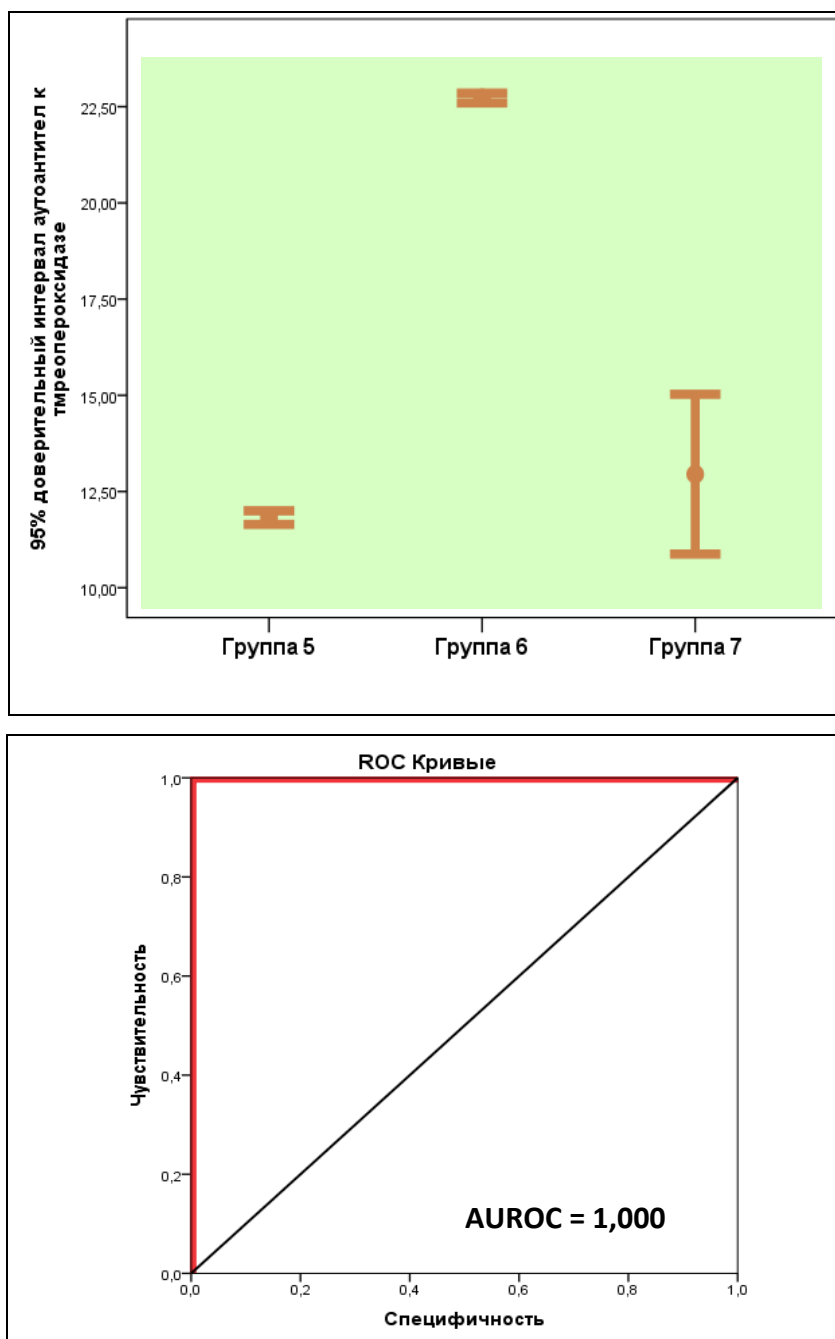
**Рис. 46. 95% доверительные интервалы уровня общего тироксина в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

Довольно однозначно проявляли себя такие показатели как уровни аутоантител к компонентам щитовидной железы, как это представлено по результатам статистической обработки на рисунках 47 и 48.

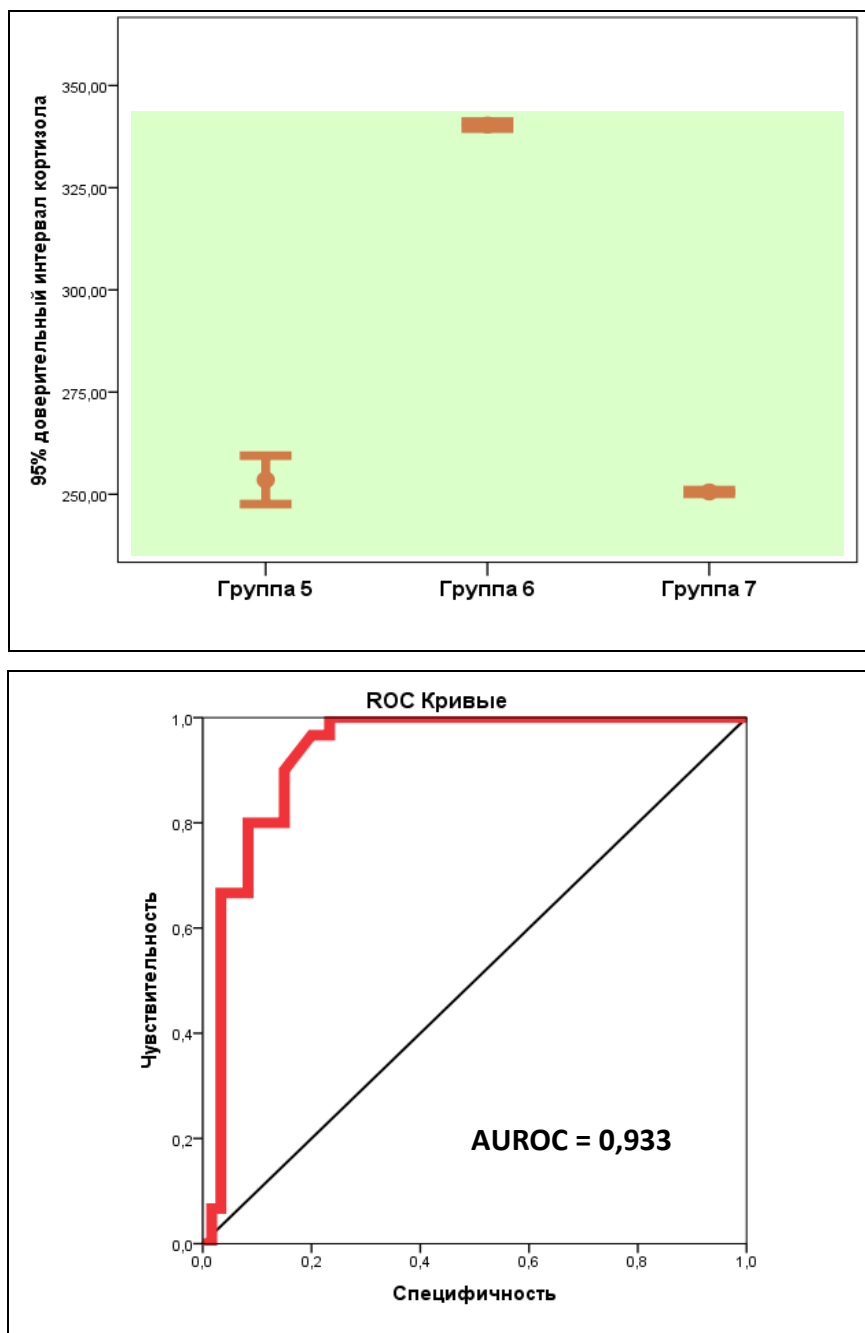


**Рис. 47. 95% доверительные интервалы уровня аутоантител к тиреоглобулину в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

У женщин таджикской популяции уровень аутоантител к белкам щитовидной железы был значительно повышен в одной из групп риска - группе 6 (к тиреоглобулину >3,5 МЕ/мл, к тиреопероксидазе >18 МЕ/мл). Это повышение показывало, судя по величинам AUROC (0,985-1,0), очень высокую прогностическую значимость, приближающуюся к абсолютной.



**Рис. 48. 95% доверительные интервалы уровня аутоантител к тиреопероксидазе в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**



**Рис. 49. 95% доверительные интервалы уровня кортизола в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста**  
(зеленым цветом обозначена область референсных значений)

Наконец, уровень кортизола как маркер нарушения репродуктивного здоровья (это следует из рисунка 49), был очень высоко значим. Как и российской популяции, у таджикских женщин его прогностическая значимость определялась величиной AUROC, равной 0,933, в зоне значений выше 330 нмоль/л.

### 4.2.3. Диапазоны прогностически важных значений показателей гормонального статуса в группе риска таджикских женщин

Задачей данного раздела исследований служило уточнение диапазонов прогностически важных значений маркеров группы риска 6 в популяции таджикских женщин. Как и в случае российской популяции, проводилось сопоставление пограничных значений 95% доверительных интервалов всех полученных маркеров по группам исследования с учетом их стандартных отклонений. Результаты такого исследования представлены в таблице 18.

**Таблица 18.** Пограничные значения и прогностически значимые величины для уровней гормонов у женщин таджикской популяции в группах исследования

| Информативные показатели                | Верхняя/нижняя граница для группы 5 | Верхняя/нижняя граница для группы 6 | Верхняя/нижняя граница для группы 7 | Прогностически значимый диапазон величин в группе 6 |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Пролактин (мМЕ/мл)                      | min<br>207                          | max<br>129                          | min<br>205                          | < 205 мМЕ/мл  |
| Эстрадиол (пмоль/л)                     | min<br>247                          | max<br>236                          | min<br>245                          | < 245 пмоль/л                                       |
| Прогестерон (нмоль/л)                   | min<br>33,4                         | max<br>26,0                         | min<br>32,5                         | > 32,5 нмоль/л                                      |
| Аутоантитела к тиреоглобулину (МЕ/мл)   | max<br>2,8                          | min<br>4,2                          | max<br>2,9                          | > 2,9 мМЕ/л   |
| Аутоантитела к тиреопероксидазе (МЕ/мл) | max<br>12,8                         | min<br>22,5                         | min<br>15,7                         | > 15,7 нмоль/л                                      |
| Кортизол (нмоль/л)                      | max<br>253                          | min<br>337                          | max<br>254                          | > 254 нмоль/л                                       |

Примечание: серым цветом обозначена пограничная прогностически значимая величина

Как следует из таблицы, выполнение данного фрагмента исследований позволило установить прогностически значимые величины, позволяющие установить те пограничные значения показателей, за пределами которого в сторону повышения или понижения (в зависимости от направления прогностически значимого отклонения) они могут считаться признаками (маркерами) нарушений репродуктивной функции в популяции таджикских женщин. Наличие таких сдвигов у женщины, не выходящих за рамки референсных значений, могут служить признаком нарушения ее репродуктивного здоровья на доклиническом этапе.

#### **Резюме к главе 4**

1. В популяции российских женщин, имеющих в анамнезе невынашивание беременности, преждевременные роды, мертворожденных детей, выделяется группа риска, характеризующаяся отклонениями гормонального статуса в рамках референсных значений со стороны лютеинизирующего гормона, пролактина, эстрадиола, прогестерона, тиреотропного гормона, общего тироксина, кортизола, в которую входят далеко не все женщины с нарушениями репродукции.
2. В популяции таджикских женщин с нарушением репродуктивной функции выделяется контингент, имеющий сдвиги гормонального статуса в диапазоне референсных значений со стороны пролактина, эстрадиола, прогестерона, высокого уровня аутоантител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, кортизола, который не охватывает всех женщин с патологией репродукции.
3. Маркеры нарушений репродуктивного здоровья среди показателей гормонального статуса и диапазоны информативных значений этих маркеров в изученных популяциях российских и таджикских женщин представлены в таблице 19:

**Таблица 19. Маркеры гормональных сдвигов, ассоциированных с нарушением репродуктивного здоровья**

| <b>Изученные популяции</b>            | <b>Маркер - показатель гормонального статуса</b> | <b>Диапазон значений маркера</b> |
|---------------------------------------|--|----------------------------------|
| Популяция российских женщин, группа 3 | Лютеинизирующий гормон                           | > 5,1 МЕ/л                       |
|                                       | Пролактин  | > 136 мМЕ/мл                     |
|                                       | Эстрадиол  | > 237 пмоль/л                    |
|                                       | Прогестерон                                      | > 26,5 нмоль/л                   |
|                                       | Тиреотропный гормон                              | > 1,6 мМЕ/л                      |
|                                       | Общий тироксин                                   | > 86,5 нмоль/л                   |
| Популяция таджикских женщин, группа 6 | Кортизол   | < 291 нмоль/л                    |
|                                       | Пролактин  | < 205 мМЕ/мл                     |
|                                       | Эстрадиол  | < 245 пмоль/л                    |
|                                       | Прогестерон                                      | > 32,5 нмоль/л                   |
|                                       | Аутоантитела к тиреоглобулину                    | > 2,9 мМЕ/л                      |
|                                       | Аутоантитела к тиреопероксидазе                  | > 15,7 нмоль/л                   |
|                                       | Кортизол   | > 254 нмоль/л                    |



## **ГЛАВА 5. ИММУННЫЙ СТАТУС, АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ РЕАКЦИИ И ГРУППЫ РИСКА НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН**

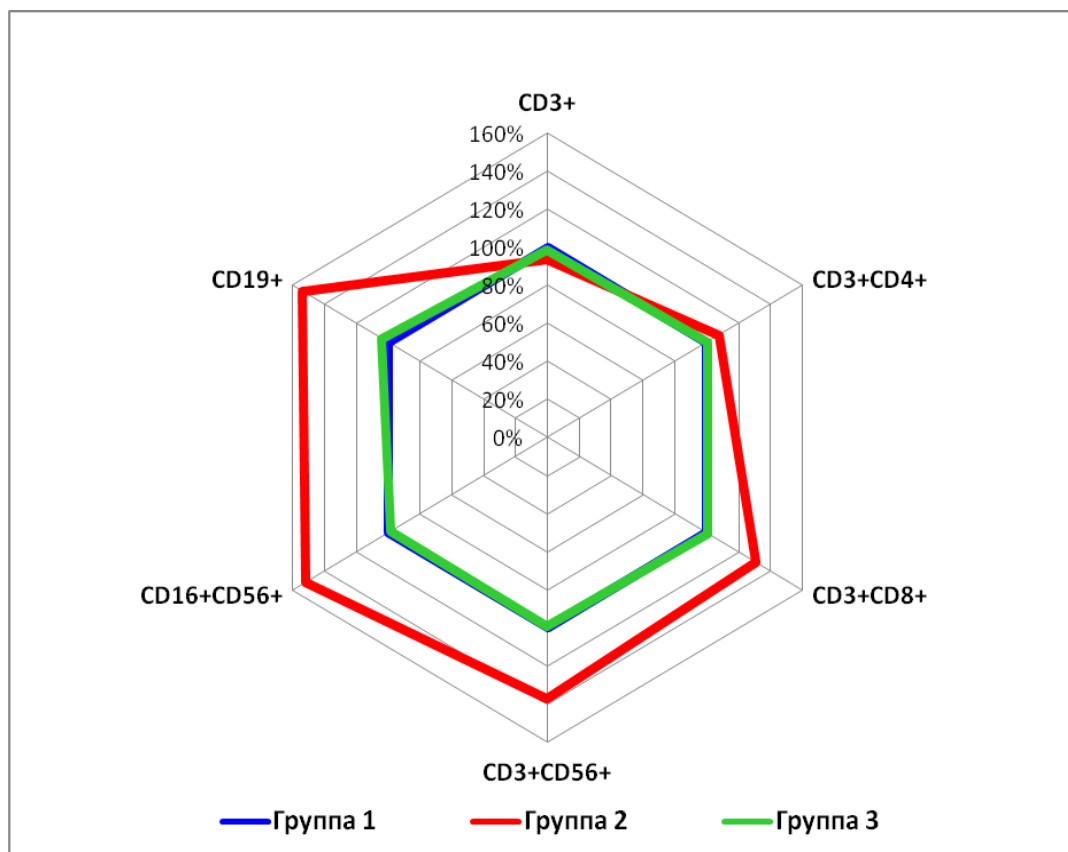
### **5.1. Иммунный статус и группы риска нарушений репродуктивного здоровья женщин российской популяции**

Задачей данного раздела исследований служило выявление маркеров риска нарушения репродуктивного здоровья женщин российской популяции из числа показателей, характеризующих их иммунный статус. К числу таких показателей относились фенотипические характеристики лимфоцитов крови, уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови, содержание аутоантител в сыворотке крови к компонентам гемостаза, характеризующих состояние антифосфолипидных реакций.

#### **5.1.1. Фенотипическая характеристика лимфоцитов и группы риска нарушения репродуктивного здоровья женщин российской популяции**

Среди всего разнообразия отклонений, ассоциированных с нарушениями репродуктивного здоровья, определенная роль принадлежит изменениям иммунного статуса, в частности, по содержанию в крови лимфоцитов различных фенотипов.

Результаты исследования фенотипических характеристик в популяции российских женщин, принадлежащих к различным группам по состоянию репродуктивного здоровья в виде прямых данных иммунограмм представлены в таблице 20 и в виде процента отклонений показателей 2-х групп риска от таковых в группе женщин с сохранной репродуктивной функцией - на рисунке 50.



**Рис. 50. Проценты отклонения числа лимфоцитов разных фенотипов в крови российских женщин с нарушениями репродукции от таковых у здоровых женщин**

(\* - различия между значениями показателей статистически достоверны)

Как показывают полученные данные, характер изменений иммунофенотипических показателей при использовании популяционно-кластерного подхода не в полной мере соответствует таковому при оценке гормонального статуса, поскольку последние затронули другую группу с нарушением репродуктивного здоровья у российских женщин - группу 2, в то время как основные отклонения в гормональном статусе регистрировались, как было уже отмечено, в группе 3. На рисунке наглядно видно, что несмотря на то, что практически каждый анализируемый иммунофенотипический показатель в группе 2 давал достоверные отклонения от показателей здоровых женщин, степень таких отклонений была различной. Наибольшие сдвиги в сторону повышения наблюдались со стороны клеток, потенциально обладающих цитотоксической активностью – цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), естественных киллеров (CD16+CD56+),

ЕКТ (CD3+CD56+). Наблюдался значительный рост и числа В-лимфоцитов (CD19+).

**Таблица 20.** Процентное содержание лимфоцитов различных фенотипов в крови женщин российской популяции в группах исследования

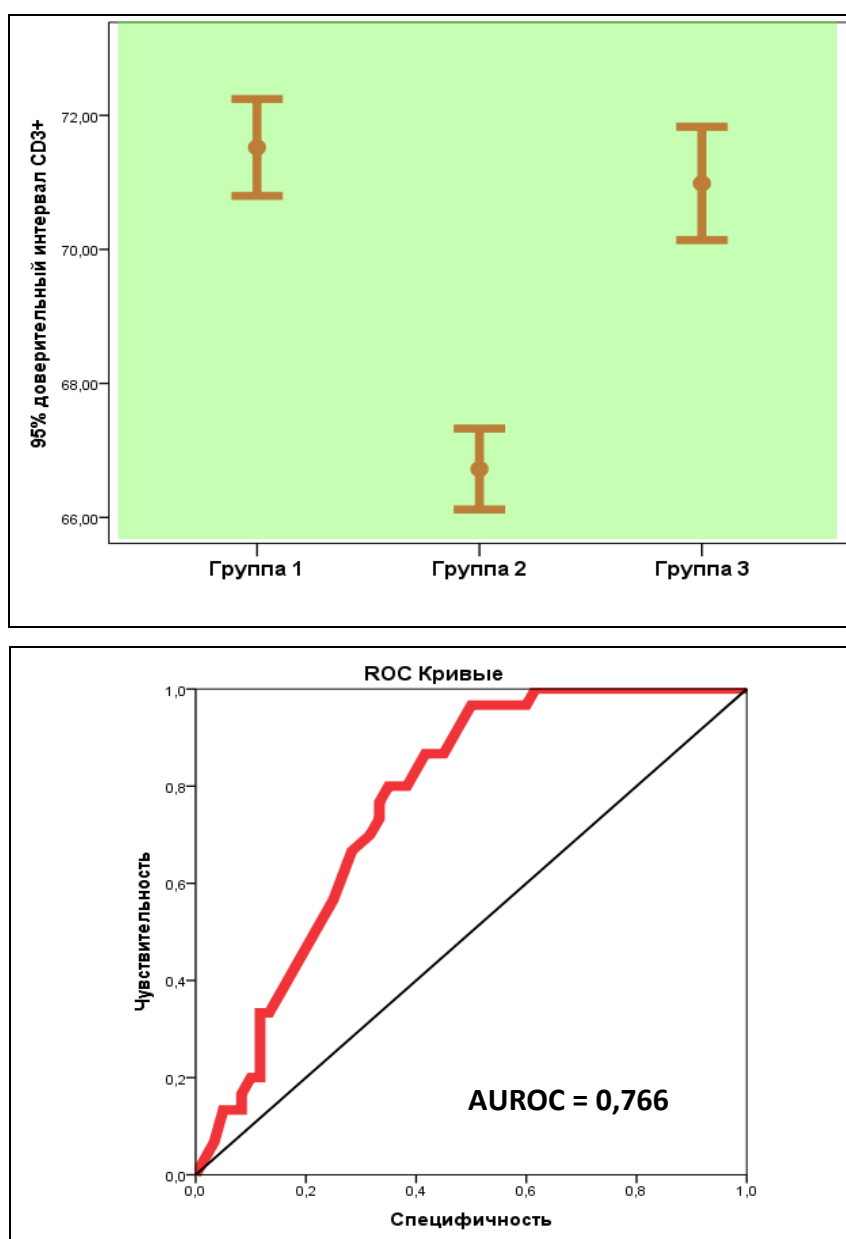
| Информативные показатели               | Медиана показателя [минимум, максимум] |                      |                      | p <sub>1</sub><br>p <sub>2</sub><br>p <sub>3</sub> |
|--|--|----------------------|----------------------|--|
|  | Группа 1                               | Группа 2             | Группа 3             |  |
| 1                                      | 2                                      | 3                    | 4                    | 5  |
| Т-лимфоциты - CD3+                     | 71,4<br>[67,4; 74,5]                   | 66,9<br>[64,3; 71,4] | 71,3<br>[66,2; 74,5] | <0,001<br><0,001<br>0,294                          |
| Т-хелперы - CD3+CD4+                   | 34,7<br>[32,2; 37,6]                   | 37,3<br>[35,7; 40,2] | 35,0<br>[31,0; 37,6] | <0,001<br><0,001<br>0,952                          |
| Цитотоксические Т-лимфоциты - CD3+CD8+ | 18,4<br>[16,1; 19,6]                   | 24,2<br>[21,5; 28,3] | 18,6<br>[16,1; 20,1] | <0,001<br><0,001<br>0,405                          |
| ЕКТ - CD3+CD56+                        | 3,6<br>[2,1; 4,2]                      | 5,0<br>[3,7; 7,0]    | 3,6<br>[2,5; 4,1]    | <0,001<br><0,001<br>0,596                          |
| 1                                      | 2                                      | 3                    | 4                    | 5  |
| Естественные киллеры - CD16+CD56+      | 11,8<br>[10,1; 14,5]                   | 17,9<br>[15,9; 20,4] | 11,7<br>[10,0; 13,8] | <0,001<br><0,001<br>0,510                          |
| В-лимфоциты - CD19+                    | 6,2<br>[4,5; 9,3]                      | 10,4<br>[5,6; 13,6]  | 6,9<br>[4,8; 9,3]    | <0,001<br><0,001<br>0,388                          |

Примечание: p<sub>1</sub> - вероятность различий данных в группах 1 и 2; p<sub>2</sub> - вероятность различий данных в группах 2 и 3; p<sub>3</sub> - вероятность различий данных в группах 1 и 3; серым цветом показана достоверность различий (p<0,05) по критерию Манна-Уитни

Полученные данные создавали предпосылку для создания системы иммуно-фенотипических маркеров нарушений репродуктивного здоровья у женщин в группе 2 российской популяции путем анализа всех тестированных показателей на основе их 95% доверительных интервалов и соответствующих им ROC-кривых (рисунки 51-56).

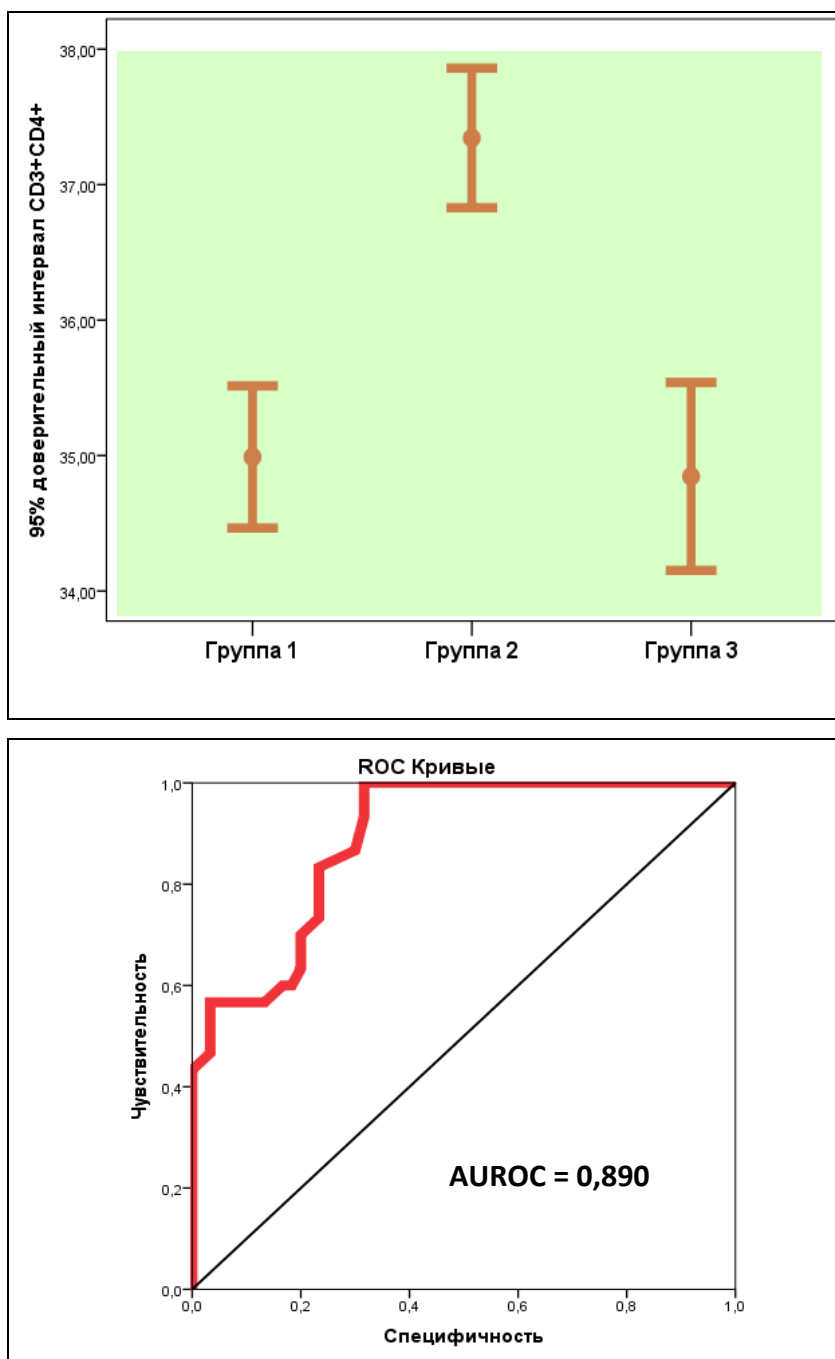
На рисунке 51 представлены результаты определения 95% доверительных интервалов относительного числа Т-лимфоцитов в крови по отдельным группам в

популяции российских женщин. Этот показатель был снижен только в одной из групп с нарушением репродуктивного здоровья - группе 2. В то же время прогностическая значимость этого теста оказалась хотя и близкой к высоким значениям, но все-таки умеренной, поскольку  $AUROC = 0,766$ . Иными словами, при наличии других маркеров с высоким уровнем прогностической значимости этим показателем можно будет пренебречь.



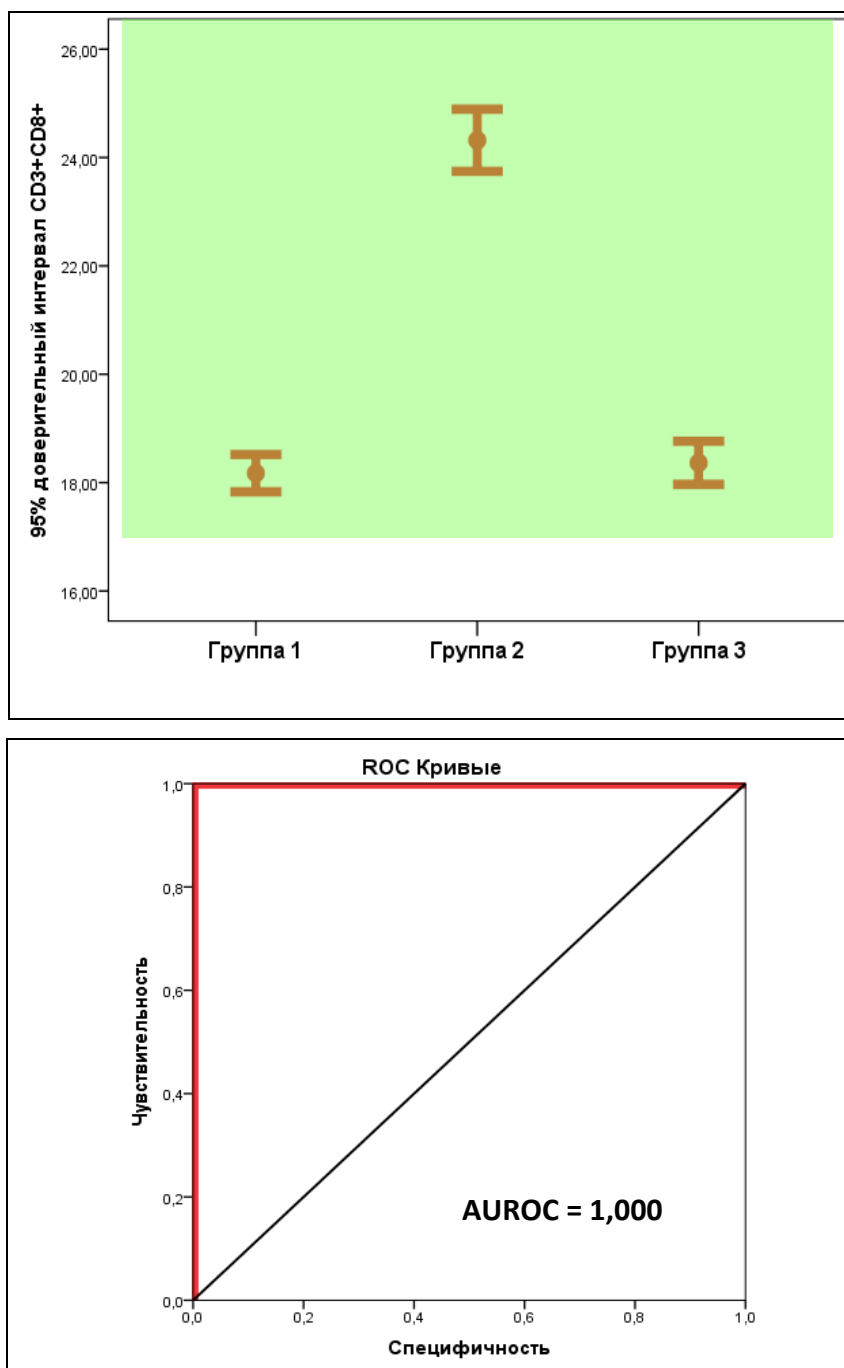
**Рис. 51. 95% доверительные интервалы числа Т-лимфоцитов в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста**  
(зеленым цветом обозначена область референсных значений)

На рисунке 52 показаны 95% доверительные для одной из основных субпопуляций Т-лимфоцитов - Т-хелперов (CD3+CD4+). При относительном числе этих клеток примерно выше 36% в группе 2 российских женщин прогностическая значимость теста была высокой, так как величина AUROC составляла 0,890.



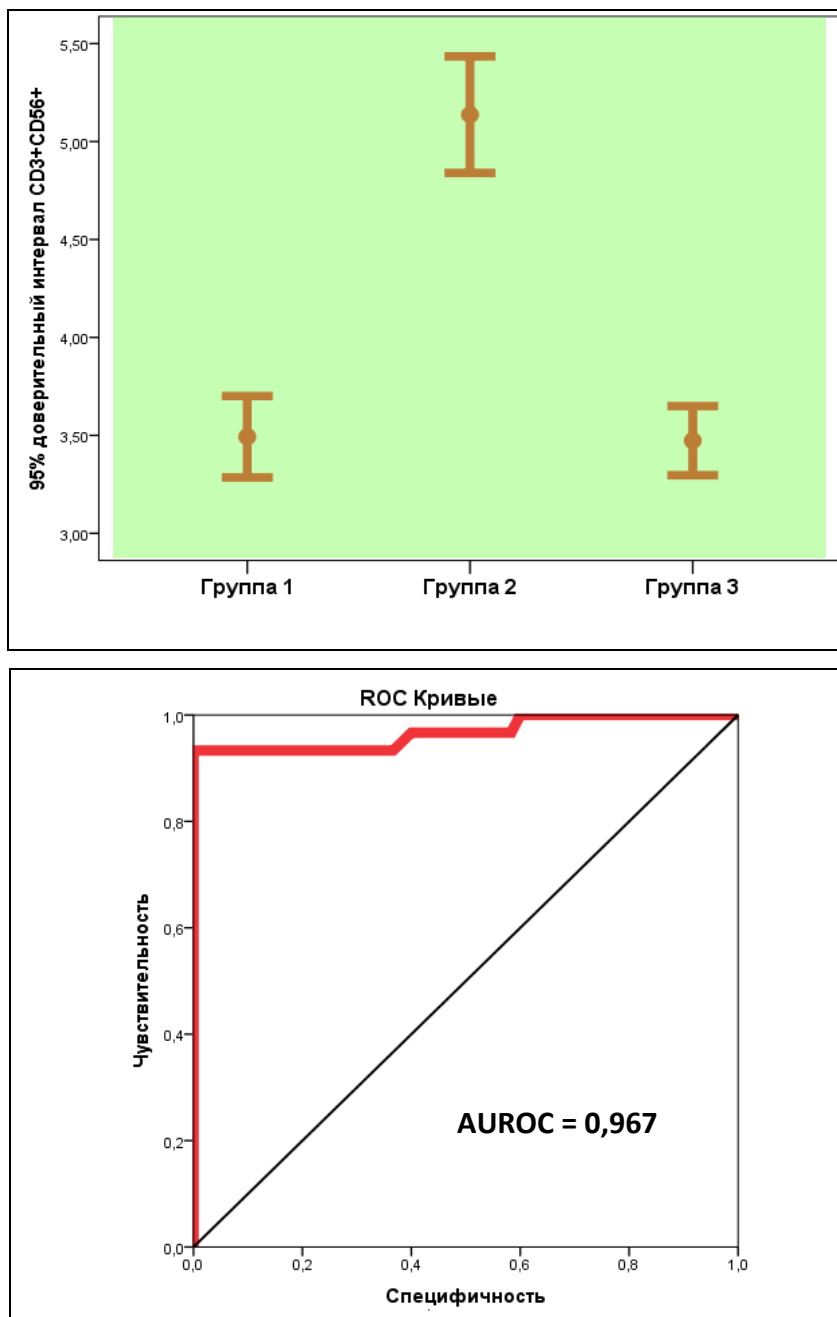
**Рис. 52. 95% доверительные интервалы числа Т-хелперов в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

Относительное число цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) также было высоко прогностически значимым (AUROC = 1,0), как это показано на рисунке 53. В группе 2 российской популяции такой значимостью обладало число ЦТЛ при величинах примерно выше 21%.



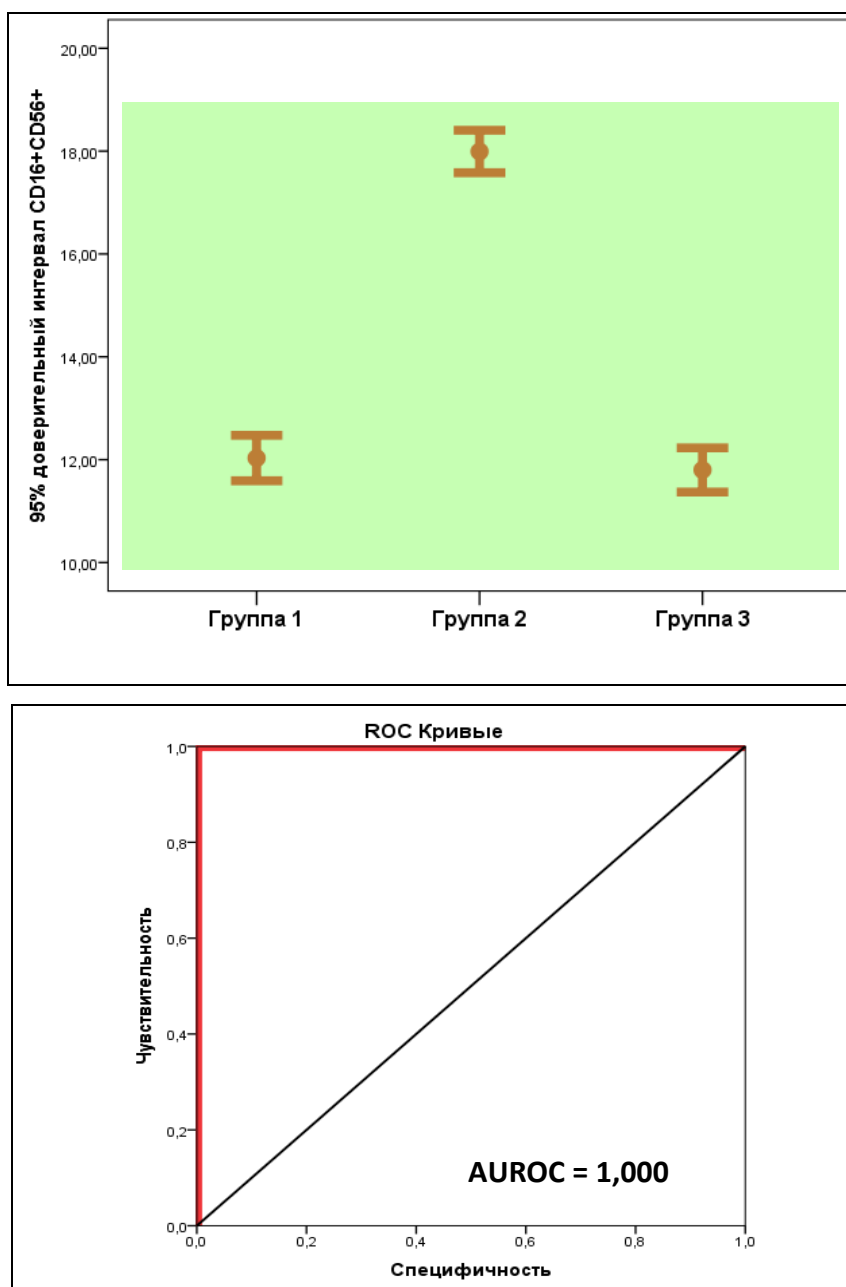
**Рис. 53. 95% доверительные интервалы числа цитотоксических Т-лимфоцитов в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривые прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

Высокую прогностическую значимость ( $AUROC=0,967$ ) продемонстрировало и процентное содержание ЕКТ среди лимфоцитов крови (рисунок 54). В российской популяции признаками маркера этот показатель обладал при возрастании его величины примерно выше 4,3%.



**Рис. 54. 95% доверительные интервалы числа ЕКТ в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

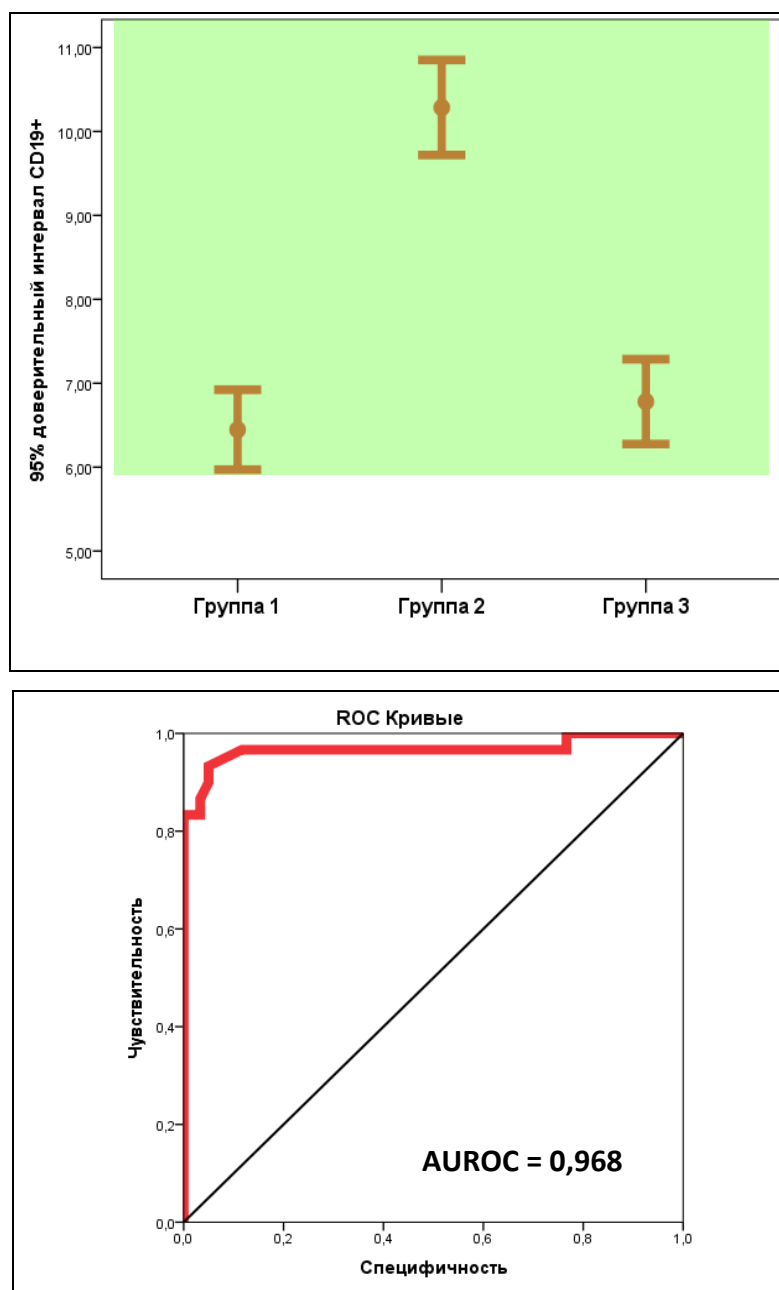
Относительное число естественных киллеров (рисунок 55) при выполнении фенотипирования лимфоцитов крови оказалось самым важным прогностическим признаком, поскольку величина AUROC, являющаяся количественным критерием такой значимости, была близка к абсолютной и составляла 1,0. Процентное содержание ЕК среди лимфоцитов крови было примерно выше 15% в группе 2 российской популяции.



**Рис. 55. 95% доверительные интервалы числа естественных киллеров в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**



Содержание В-лимфоцитов в крови женщин с нарушениями репродуктивной функции также может претендовать на роль маркера таких нарушений (рисунок 56). У части российских женщин с угрозой для сохранения репродуктивной функции, относящихся к группе 2, число В-лимфоцитов было примерно выше 8,5%, что следует расценить с позиций высокой прогностической значимости (AUROC = 0,968).



**Рис. 56. 95% доверительные интервалы числа В-лимфоцитов в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

Таким образом, изученные иммунофенотипические характеристики лимфоцитов практически в полном объеме (кроме числа CD3+ клеток) могут служить маркерами групп риска по угрозе репродуктивному здоровью женщин в российской популяции. Следует подчеркнуть, что все прогностически значимые отклонения названных количественных показателей не выходят за пределы физиологической нормы, но в случае их сочетания друг с другом указывают на риск репродуктивных нарушений.

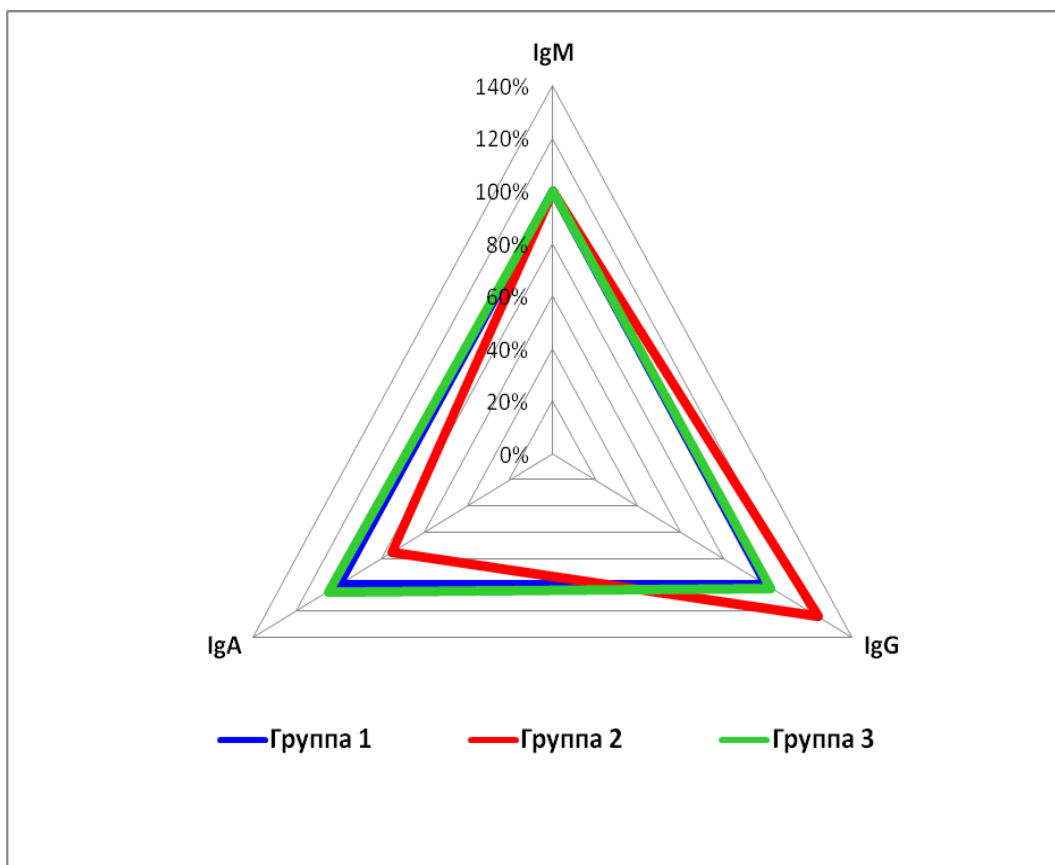
### **5.1.2. Уровни иммуноглобулинов разных классов и группы риска нарушения репродуктивного здоровья женщин российской популяции**

В данном разделе исследований выяснялась возможная патогенетическая роль иммуноглобулинов трех классов (IgM, IgG, IgA) в развитии патологии репродукции у женщин российской популяции. Результаты исследования уровней иммуноглобулинов по отдельным группам представлены в таблице 21 и на рисунке 57.

**Таблица 21. Уровни иммуноглобулинов разных классов в крови  
женщин российской популяции и групп исследования**

| Информативные<br>показатели | Медиана показателя [минимум, максимум] |                      |                    | P <sub>1</sub><br>P <sub>2</sub><br>P <sub>3</sub> |
|-----------------------------|--|----------------------|--------------------|--|
|                             | Группа 1                               | Группа 2             | Группа 3           |  |
| IgM (мг/мл)                 | 1,2<br>[0,7; 1,9]                      | 1,2<br>[0,2; 2,1]    | 1,2<br>[0,9; 1,8]  | 0,661<br>0,661<br>0,983                            |
| IgG (мг/мл)                 | 9,8<br>[8,5; 12,1]                     | 12,2<br>[10,7; 14,8] | 9,9<br>[8,7; 12,0] | <0,001<br><0,001<br>0,956                          |
| IgA (мг/мл)                 | 2,0<br>[1,6; 2,5]                      | 1,5<br>[0,9; 3,5]    | 2,1<br>[1,7; 2,5]  | <0,001<br><0,001<br>0,961                          |

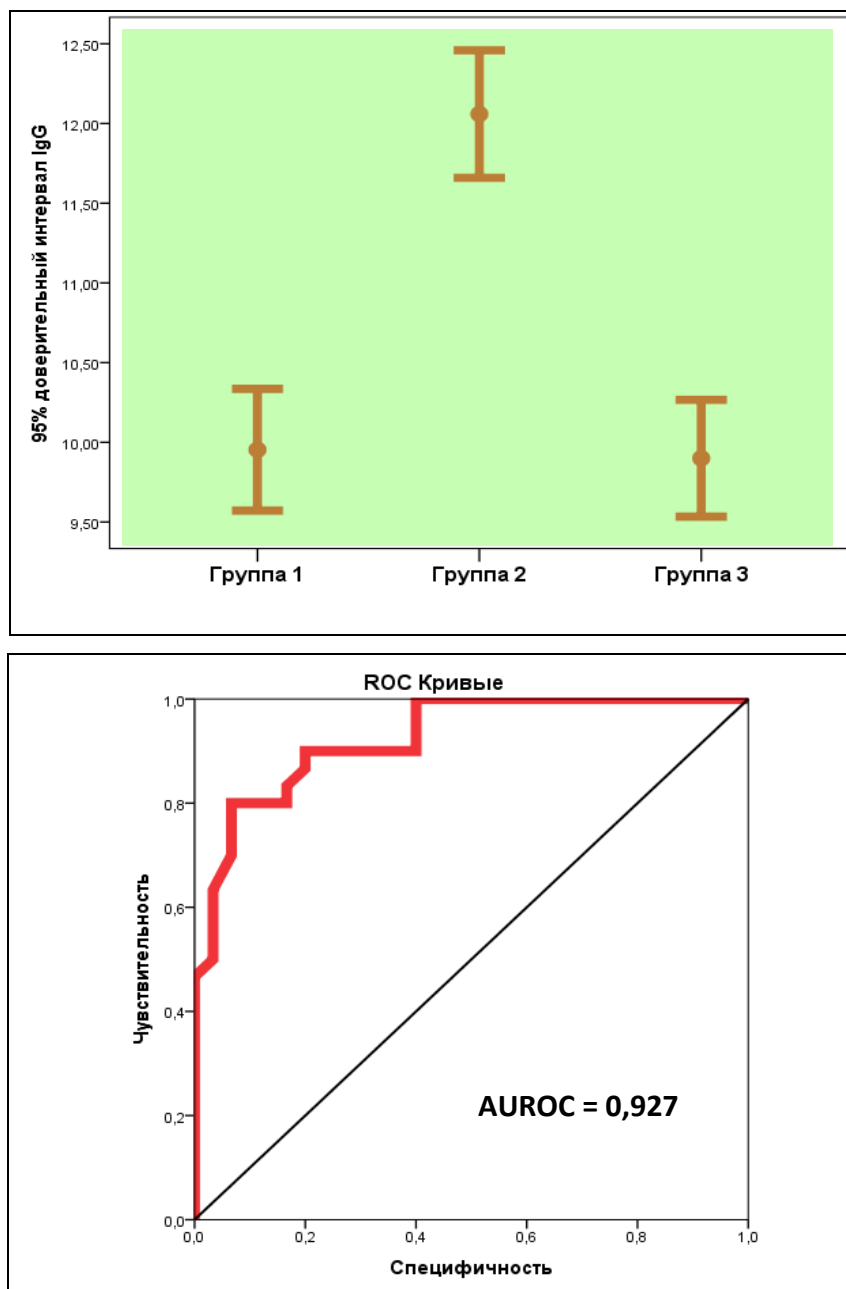
Примечание: p<sub>1</sub> - вероятность различий данных в группах 1 и 2; p<sub>2</sub> - вероятность различий данных в группах 2 и 3; p<sub>3</sub> - вероятность различий данных в группах 1 и 3; серым цветом показана достоверность различий (p<0,05) по критерию Манна-Уитни



**Рис. 57. Проценты отклонения содержания иммуноглобулинов разных классов в крови российских женщин с нарушениями репродукции от таковых у здоровых женщин**

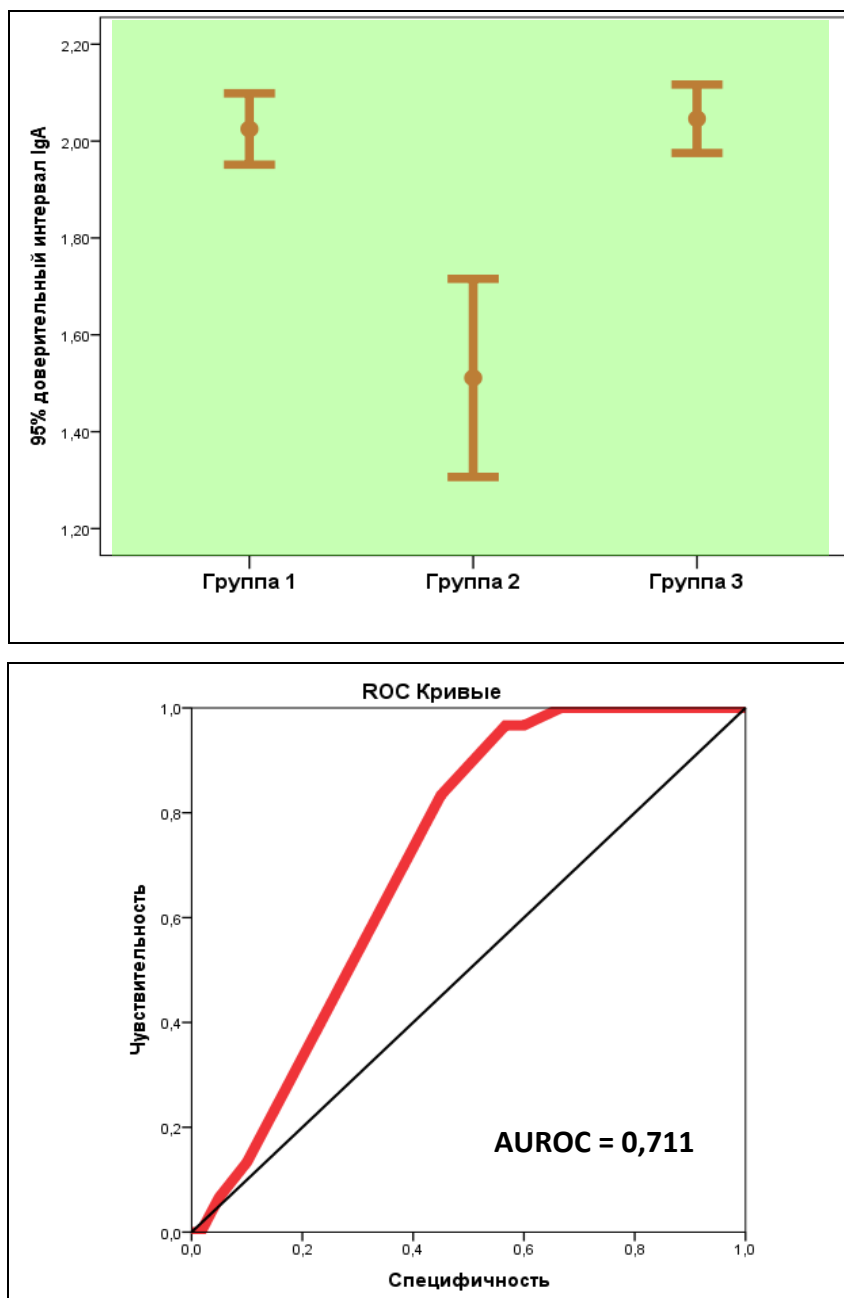
Как видно из таблицы и рисунка, в российской популяции отсутствуют межгрупповые различия по уровню IgM (по уровню 95% доверительного интервала не анализировался), в связи с чем этот иммуноглобулин дальнейшему анализу не подвергался. По остальным классам иммуноглобулинов достоверные отклонения имеют место, но только в группе 2.

Анализ 95% доверительных интервалов уровня IgG показал, что он довольно информативен в группе 2 российских женщин при концентрации примерно выше 11 мг/мл. Как показали результаты построения ROC-кривых (рисунок 58), указанный показатель является высоко прогностически значимым для определения принадлежности женщины к группе риска по нарушениям репродуктивной функции, поскольку AUROC составляет 0,927.



**Рис. 58. 95% доверительные интервалы уровня IgG в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста**  
(зеленым цветом обозначена область референсных значений)

Что касается уровня IgA, то этот показатель, как показывает рисунок 59, снижался при наличии нарушений репродуктивной функции в группе 2 российских женщин, однако прогностическая значимость такого снижения была умеренной в популяции российских женщин, а AUROC равна только 0,711.



**Рис. 59. 95% доверительные интервалы уровня IgA в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

Таким образом, среди трех классов иммуноглобулинов достаточную (высокую) прогностическую значимость показал только уровень IgG, в то время как IgM и IgA прогностической значимостью с позиций нарушения репродуктивного здоровья не обладали.

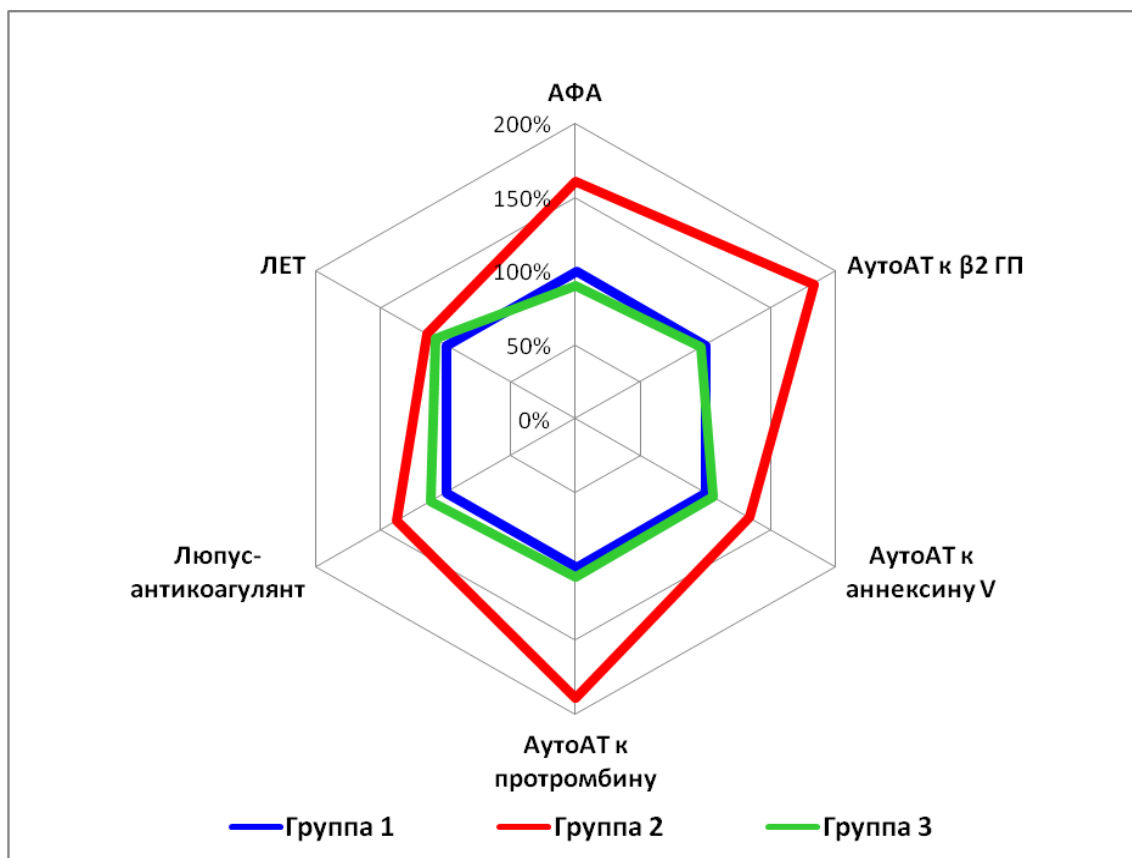
### 5.1.3. Антифосфолипидные реакции и группы риска нарушения репродуктивного здоровья женщин российской популяции

Антифосфолипидные реакции как аутоиммунное состояние гиперкоагуляции, вызванное антифосфолипидными антителами, тесно связаны с патологией беременности у определенной части женщин с нарушением репродуктивного здоровья. Задачей данного раздела исследований служил анализ признаков тех групп женщин, у которых антифосфолипидные реакции были связаны с нарушением репродуктивных функций при популяционно-кластерном подходе к проблеме. Результаты такого анализа представлены в таблице 22 и на рисунке 60.

**Таблица 22. Показатели антифосфолипидной реакции в крови российских женщин различных групп исследования**

| Информативные показатели                     | Медиана показателя [минимум, максимум] |                   |                   | p <sub>1</sub><br>p <sub>2</sub><br>p <sub>3</sub> |
|--|--|-------------------|-------------------|--|
|  | Группа 1                               | Группа 2          | Группа 3          |  |
| IgG-антитела к фосфолипидам человека (ЕД/мл) | 3,1<br>[1,1; 4,5]                      | 5,1<br>[3,6; 7,1] | 3,1<br>[1,0; 4,2] | <0,001<br><0,001<br>0,896                          |
| IgG-антитела к β2-гликопротеину 1 (ЕД/мл)    | 3,6<br>[1,2; 4,3]                      | 6,6<br>[4,9; 8,5] | 3,5<br>[1,6; 4,3] | <0,001<br><0,001<br>0,560                          |
| IgG-антитела к аннексину V (ЕД/мл)           | 1,9<br>[1,0; 4,2]                      | 2,4<br>[1,5; 2,8] | 2,0<br>[1,2; 4,0] | 0,004<br>0,002<br>0,670                            |
| IgG-антитела к протромбину (ЕД/мл)           | 3,8<br>[1,2; 8,6]                      | 5,3<br>[3,9; 7,3] | 3,0<br>[1,2; 8,0] | 0,004<br>0,001<br>0,663                            |
| Волчаночный антикоагулянт (ЕД/мл)            | 0,8<br>[0,6; 1,1]                      | 1,1<br>[0,6; 1,5] | 0,9<br>[0,7; 1,1] | <0,001<br><0,001<br>0,400                          |
| Лебетоксовый тест (мин.)                     | 1,3<br>[0,5; 3,7]                      | 1,5<br>[1,0; 2,0] | 1,4<br>[0,4; 3,7] | 0,229<br>0,490<br>0,683                            |

Примечание: p<sub>1</sub> - вероятность различий данных в группах 1 и 2; p<sub>2</sub> - вероятность различий данных в группах 2 и 3; p<sub>3</sub> - вероятность различий данных в группах 1 и 3; серым цветом показана достоверность различий (p<0,05) по критерию Манна-Уитни



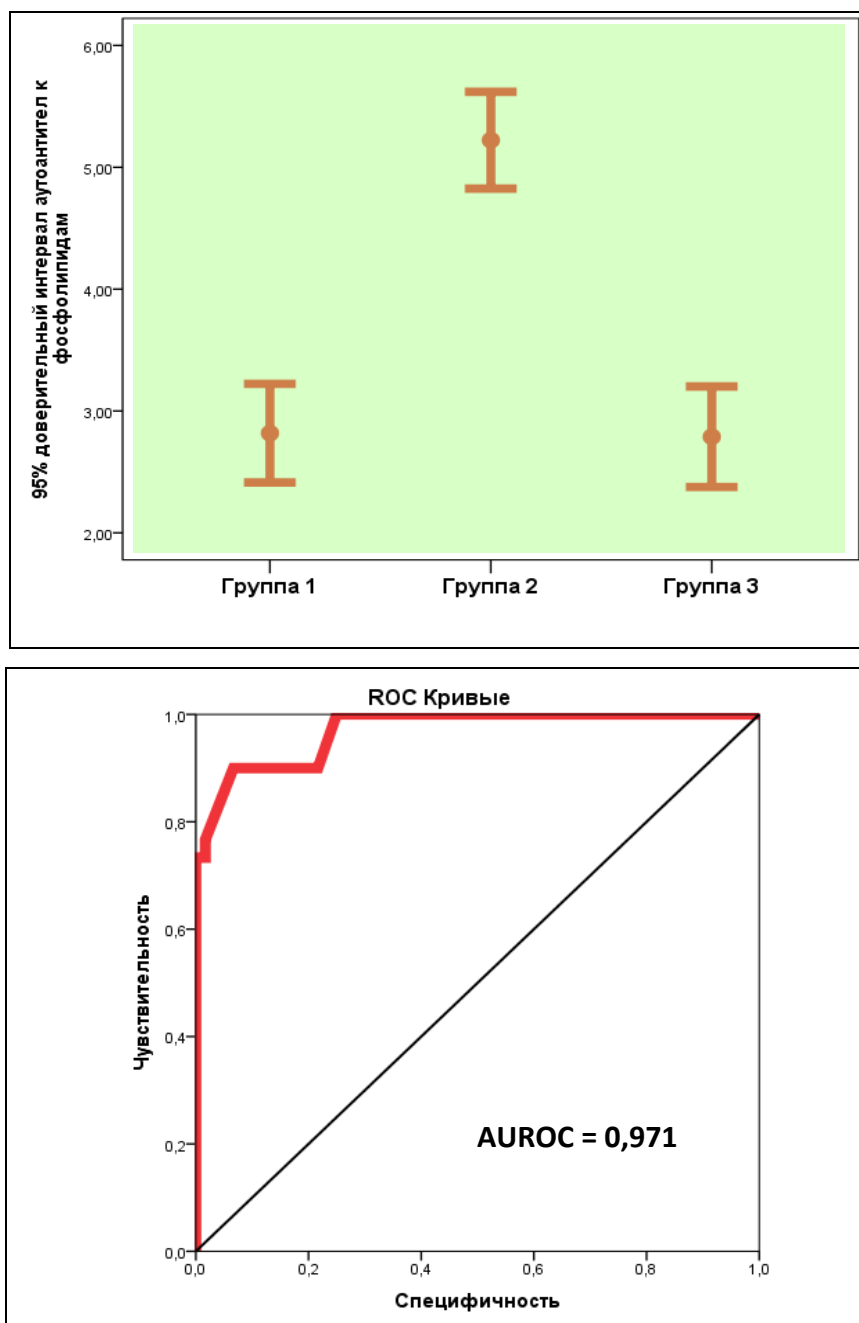
**Рис. 60. Проценты отклонения показателей антифосфолипидных реакций в крови российских женщин с нарушениями репродукции от таковых у здоровых женщин**

(\* - различия между значениями показателей статистически достоверны)

Как следует из таблицы и рисунка, лабораторные признаки антифосфолипидных реакций позволяют выявить их наличие у определенной когорты женщин, относящихся к российской популяции.

У российских женщин рост значений показателей антифосфолипидных реакций был отмечен в группе 2 с нарушениями репродуктивного здоровья. В этой группе достоверно возрастали уровни суммарных аутоантител класса IgG к фосфолипидам человека, IgG-аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеину, аннексину V, протромбину, содержание в крови волчаночного антикоагулянта. Все это позволяет считать что отмеченные признаки характеризуют группу 2 в российской популяции как группу риска.

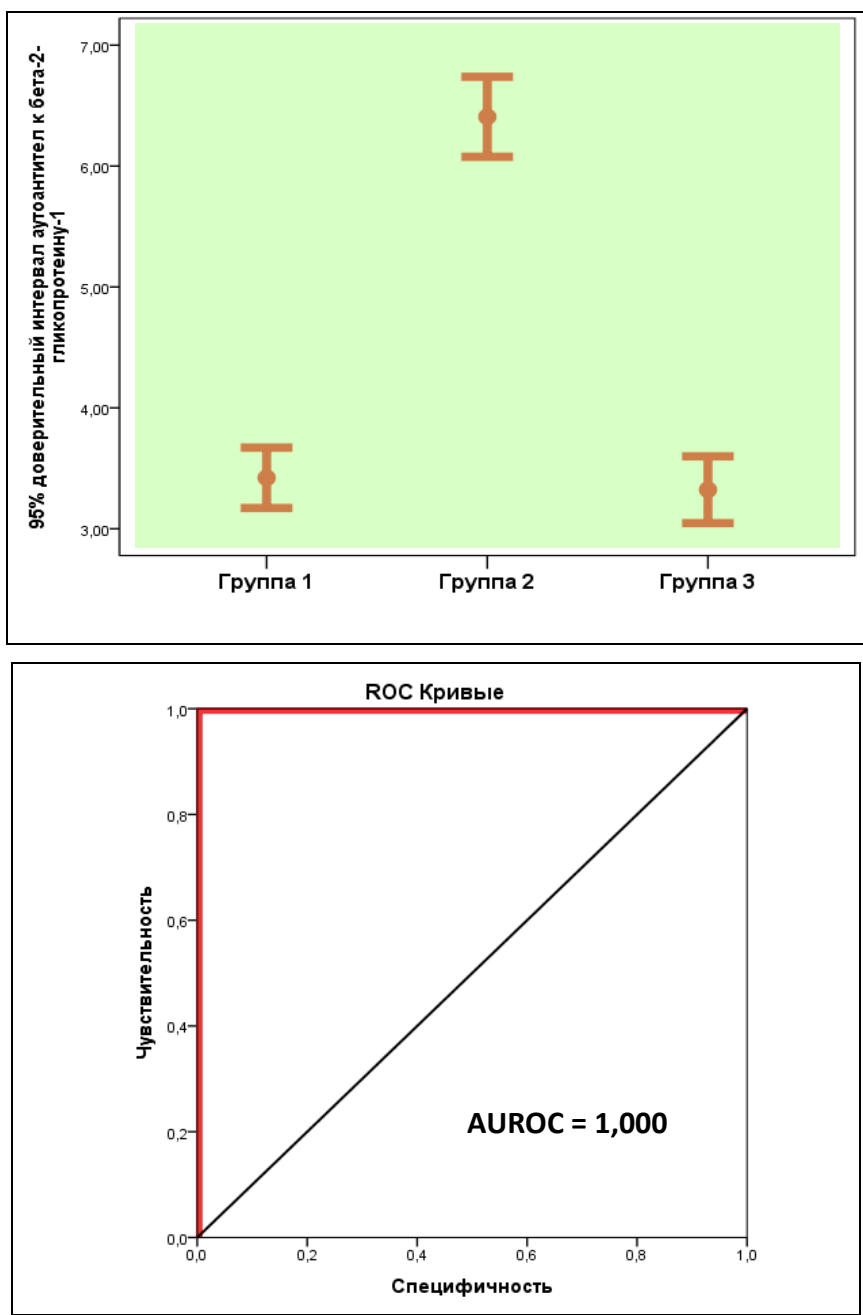
Для уточнения возможности использовать установленные отклонения от контроля в качестве маркеров нарушений репродуктивного здоровья в названных группах определялись их 95% доверительные интервалы и выполнялось построение ROC-кривых (рисунки 61-65).



**Рис. 61. 95% доверительные интервалы аутоантител к фосфолипидам в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

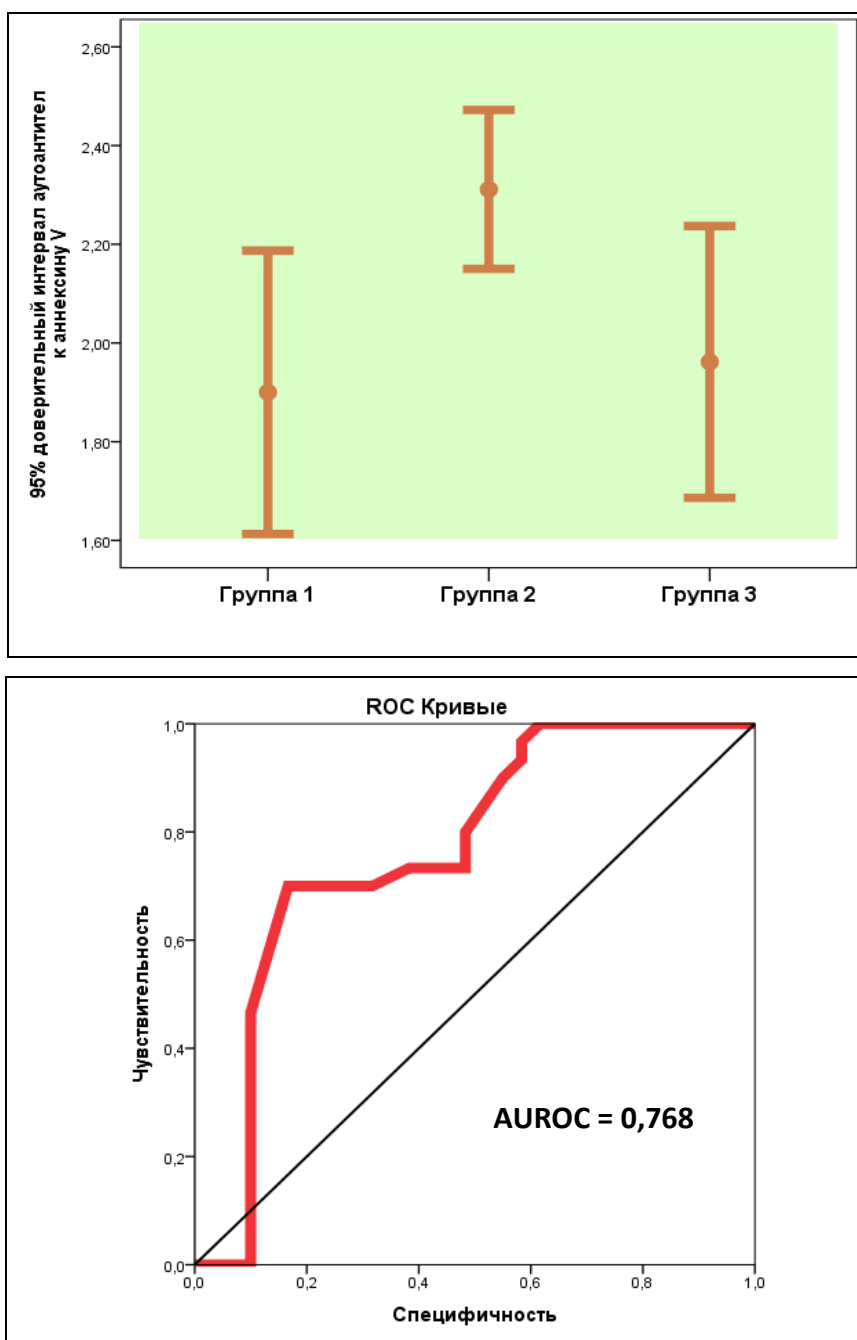


На рисунке 61 показаны 95% доверительные интервалы и прогностическая значимость для уровня суммарных аутоантител к набору фосфолипидов. Повышение значений этого показателя примерно выше 4 ЕД/мл отмечено для группы 2 российских женщин при величине AUROC, равной 0,971 и свидетельствующей о высоком прогностическом значении указанного теста в выявлении нарушений женского репродуктивного здоровья.



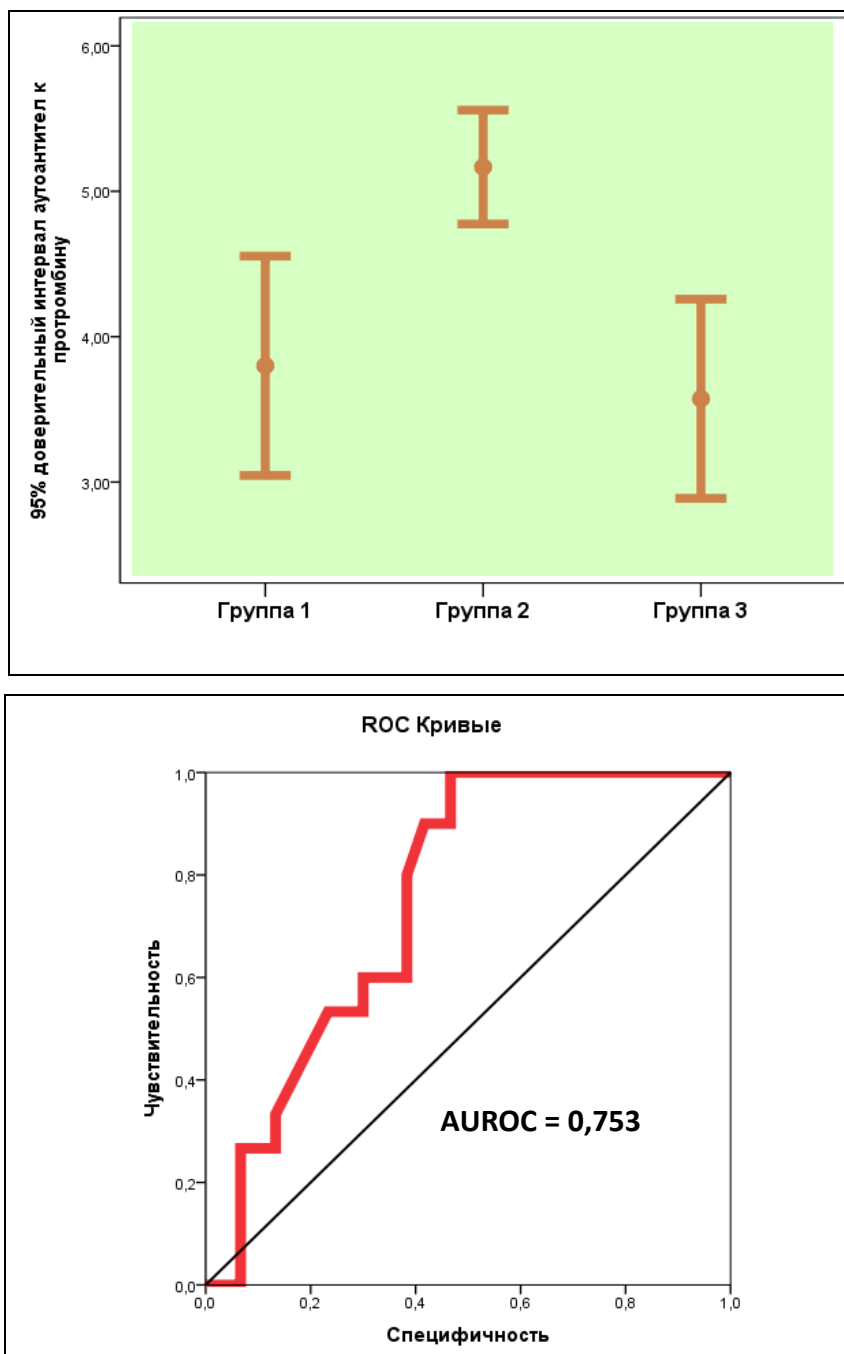
**Рис. 62. 95% доверительные интервалы аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

Особенно высокую прогностическую значимость, близкую к абсолютной (AUROC = 1,0), продемонстрировал в группе 2 россиянок повышенный уровень IgG аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеину. О нарушении репродуктивной функции свидетельствовала величина этого показателя в группе риска выше 4,5 ЕД/мл, как это наглядно показано на рисунке 62.



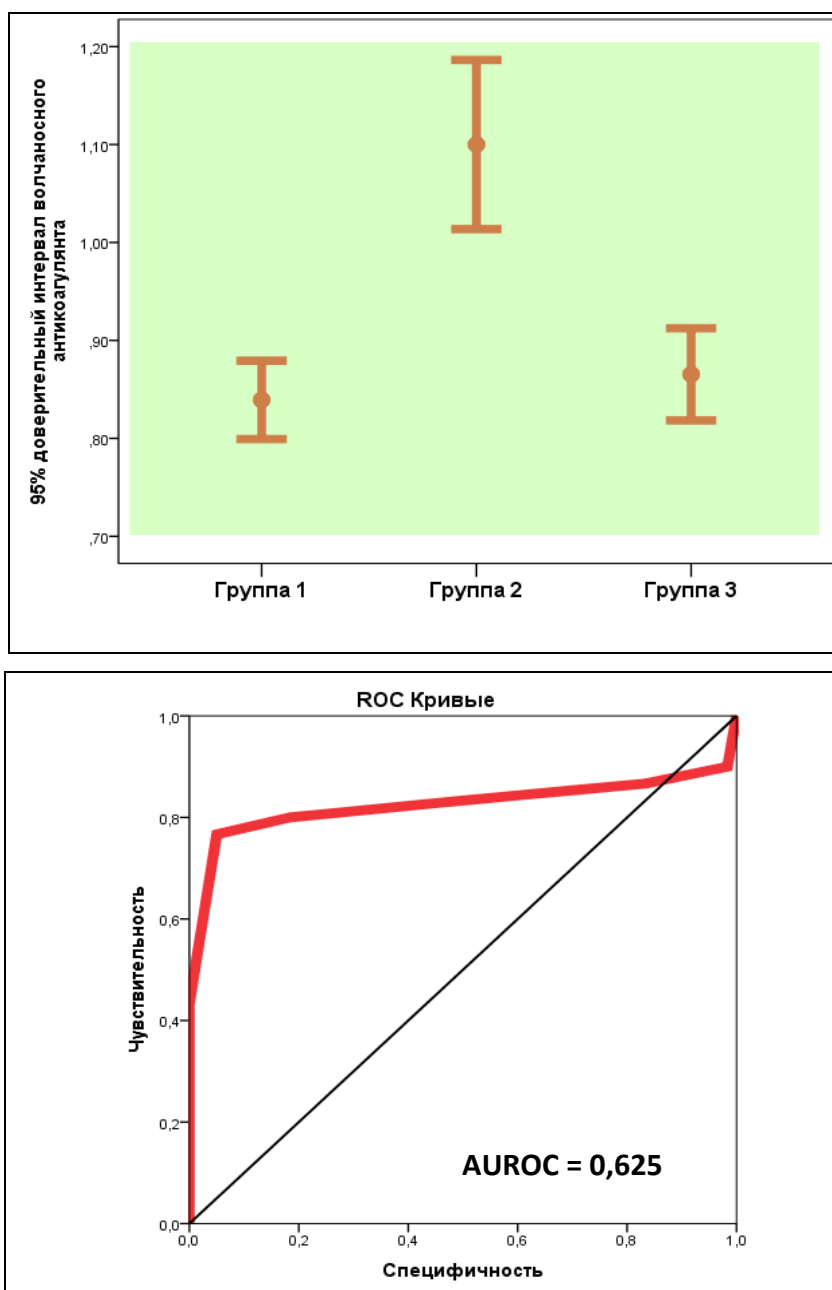
**Рис. 63. 95% доверительные интервалы аутоантител к аннексину V в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

В то же время рост уровня IgG-аутоантител к аннексину V (рисунок 63), хотя и показывал, по данным таблицы 12, достоверность отклонения от показателей здоровых женщин в группе 2 российской популяции, с точки зрения прогностической значимости оказался умеренным (AUROC = 0,768) и на роль маркера нарушений репродукции претендовать не может.



**Рис. 64. 95% доверительные интервалы аутоантител к протромбину в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

Рисунок 64 показывает уровень IgG-аутоантител к протромбину в исследуемых группах. В группе 2 популяции российских женщин рост этого показателя регистрировался с умеренной прогностической значимостью (AUROC = 0,753), что делало нецелесообразным его использования с целью определения принадлежности женщины к группе риска по нарушению репродуктивной функции.



**Рис. 65. 95% доверительные интервалы волчаночного антикоагулянта в крови российских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

Содержание волчаночного антикоагулянта в крови с использованием люпус-теста (рисунок 65) в группах с нарушениями репродуктивного здоровья обладали умеренной прогностической значимостью при AUROC = 0,625, что затрудняло его использования в качестве маркера групп риска. Что касается лебетоксового теста для определения волчаночного антикоагулянта, то этот показатель не давал межгрупповых достоверных отклонений и по этой причине на прогностическую значимость не анализировался.

Таким образом, антифосфолипидные реакции, действительно, сопутствуют определенной группе риска (2) в популяции российских женщин, а его лабораторные признаки могут служить маркерами нарушений репродукции. Среди маркеров ведущее значение у россиянок принадлежит росту уровня IgG-аутоантител к фосфолипидам и  $\beta_2$ -гликопротеину-1.

#### **5.1.4. Диапазоны прогностически важных значений показателей иммунного статуса в группе риска российских женщин**

Задачей данного раздела исследований служило уточнение диапазонов прогностически важных значений иммунологических маркеров группы риска 2 в популяции российских женщин. С этой целью проводилось сопоставление пограничных значений 95% доверительных интервалов всех полученных маркеров по группам исследования с учетом их стандартных отклонений. Результаты такого исследования представлены в таблице 23.

Когда прогностически значимые величины в группе 3 превышали 95% доверительные интервалы в других группах или, наоборот, превышали, сопоставлялись, соответственно, нижние или верхние границы этих интервалов для прогностически значимых показателей и верхние/нижние границы для таких же показателей в других двух группах, при этом за границу прогностически значимого диапазона принималась максимальная или минимальная величина среди таковых в группах сопоставления.

**Таблица 23.** Пограничные значения и прогностически значимые величины для иммунологических показателей у женщин российской популяции в группах исследования

| Информативные показатели                         | Верхняя/нижняя граница для группы 1 | Верхняя/нижняя граница для группы 2 | Верхняя/нижняя граница для группы 3 | Прогностически значимый диапазон величин в группе 3 |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Т-хелперы (CD3+CD4+), %                          | max<br>35,7                         | min<br>35,7                         | max<br>34,8                         | > 35,7%   |
| Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), %        | max<br>19,7                         | min<br>21,7                         | max<br>20,2                         | > 20,2%   |
| ЕКТ (CD3+CD56+), %                               | max<br>4,2                          | min<br>3,6                          | max<br>4,2                          | > 4,2%  |
| Естественные киллеры (CD16+CD56+), %             | max<br>14,6                         | min<br>14,8                         | max<br>13,8                         | > 14,6%   |
| В-лимфоциты (CD19+), %                           | max<br>9,3                          | min<br>8,5                          | max<br>9,3                          | > 9,3%  |
| IgG, мг/мл                                       | max<br>10,6                         | min<br>10,6                         | max<br>10,2                         | > 10,6 мг/мл  |
| IgG-антитела к фосфолипидам, ЕД/мл               | max<br>3,6                          | min<br>3,6                          | max<br>3,3                          | > 3,6 ЕД/мл   |
| IgG-антитела к $\beta_2$ -гликопротеину-1, ЕД/мл | max<br>4,8                          | min<br>4,8                          | max<br>4,5                          | > 4,8 ЕД/мл   |

Примечание: серым цветом обозначена пограничная прогностически значимая величина

Как следует из таблицы, были установлены прогностически значимые величины, позволяющие определить пограничные значения показателей, за пределами которых они могут считаться маркерами нарушений репродуктивной функции. В тех случаях, когда значения определяемого показателя находились в прогностически значимом диапазоне, особенно при отсутствии акушерского анамнеза, женщину можно было отнести в соответствующую группу риска.

## 5.2. Иммунный статус и группы риска нарушений репродуктивного здоровья женщин таджикской популяции

### 5.2.1. Фенотипическая характеристика лимфоцитов и группы риска нарушения репродуктивного здоровья женщин таджикской популяции

Результаты исследования отклонений иммунного статуса, ассоциированных с нарушениями репродуктивного здоровья, в популяции таджикских женщин различной групповой принадлежности представлены в таблице 24 и на рисунке 66.

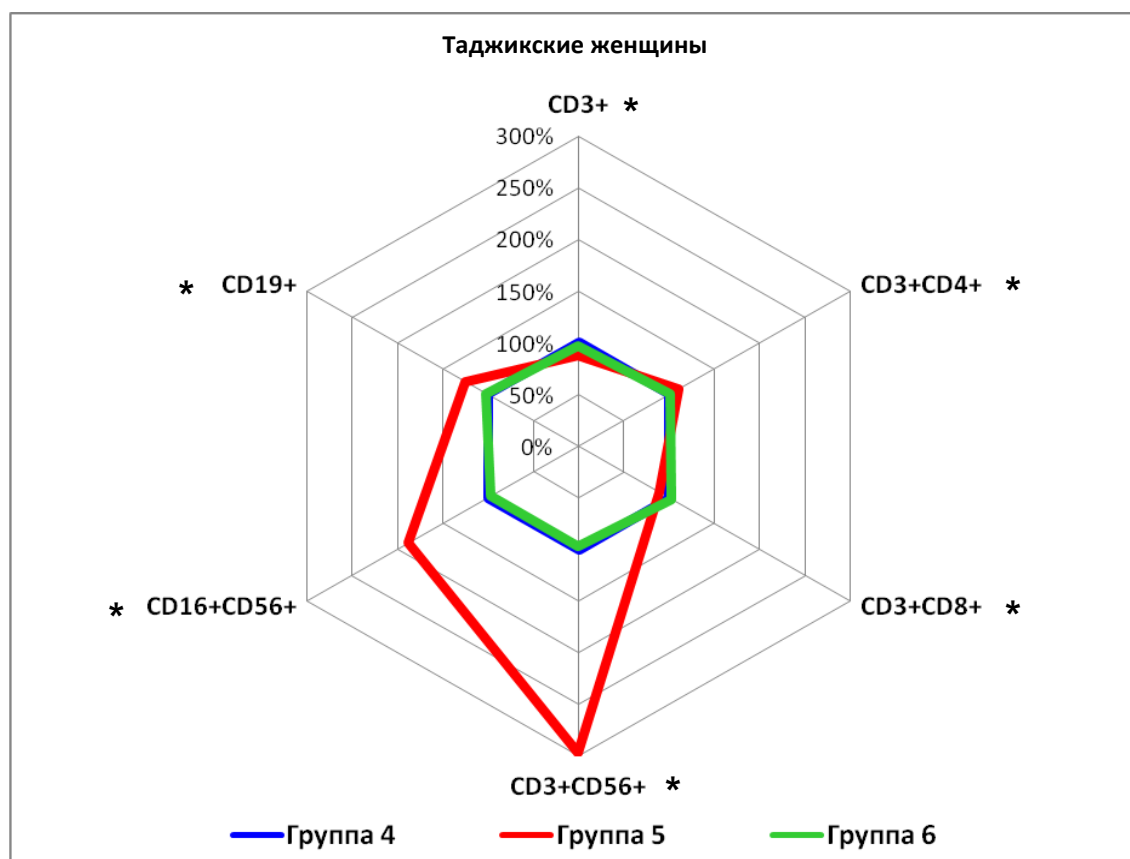
**Таблица 24.**

#### Процентное содержание лимфоцитов различных фенотипов в крови таджикских женщин различных групп исследования

| Информативные<br>показатели                | Медиана показателя [минимум, максимум] |                      |                      | p <sub>1</sub><br>p <sub>2</sub><br>p <sub>3</sub> |
|--|--|----------------------|----------------------|--|
|  | Группа 5                               | Группа 6             | Группа 7             |  |
| Т-лимфоциты -<br>CD3+                      | 67,4<br>[64,6; 75,2]                   | 59,3<br>[55,6; 62,4] | 66,4<br>[62,8; 71,1] | <0,001<br><0,001<br>0,854                          |
| Т-хелперы -<br>CD3+CD4+                    | 33,0<br>[29,9; 39,8]                   | 36,5<br>[33,7; 39,2] | 33,2<br>[30,7; 35,3] | <0,001<br><0,001<br>0,712                          |
| Цитотоксические Т-<br>лимфоциты - CD3+CD8+ | 21,2<br>[13,2; 23,3]                   | 19,2<br>[17,1; 21,5] | 21,8<br>[19,1; 24,3] | <0,001<br><0,001<br>0,587                          |
| ЕКТ - CD3+CD56+                            | 3,2<br>[2,6; 7,6]                      | 9,5<br>[7,6; 12,1]   | 3,2<br>[1,7; 4,4]    | <0,001<br><0,001<br>0,966                          |
| Естественные киллеры -<br>CD16+CD56+       | 10,4<br>[3,2; 11,6]                    | 19,5<br>[17,2; 22,9] | 10,4<br>[8,5; 12,4]  | <0,001<br><0,001<br>0,938                          |
| В-лимфоциты - CD19+                        | 12,6<br>[11,1; 15,5]                   | 15,8<br>[14,2; 19,9] | 12,8<br>[9,9; 16,7]  | <0,001<br><0,001<br>0,628                          |

Примечание: p<sub>1</sub> - вероятность различий данных в группах 5 и 6; p<sub>2</sub> - вероятность различий данных в группах 6 и 7; p<sub>3</sub> - вероятность различий данных в группах 5 и 7; серым цветом показана достоверность различий (p<0,05) по критерию Манна-Уитни

Как показывают полученные данные, характер изменений иммунофенотипических показателей при использовании популяционно-кластерного подхода у таджикских женщин принципиально отличаются от таковых в российской популяции.

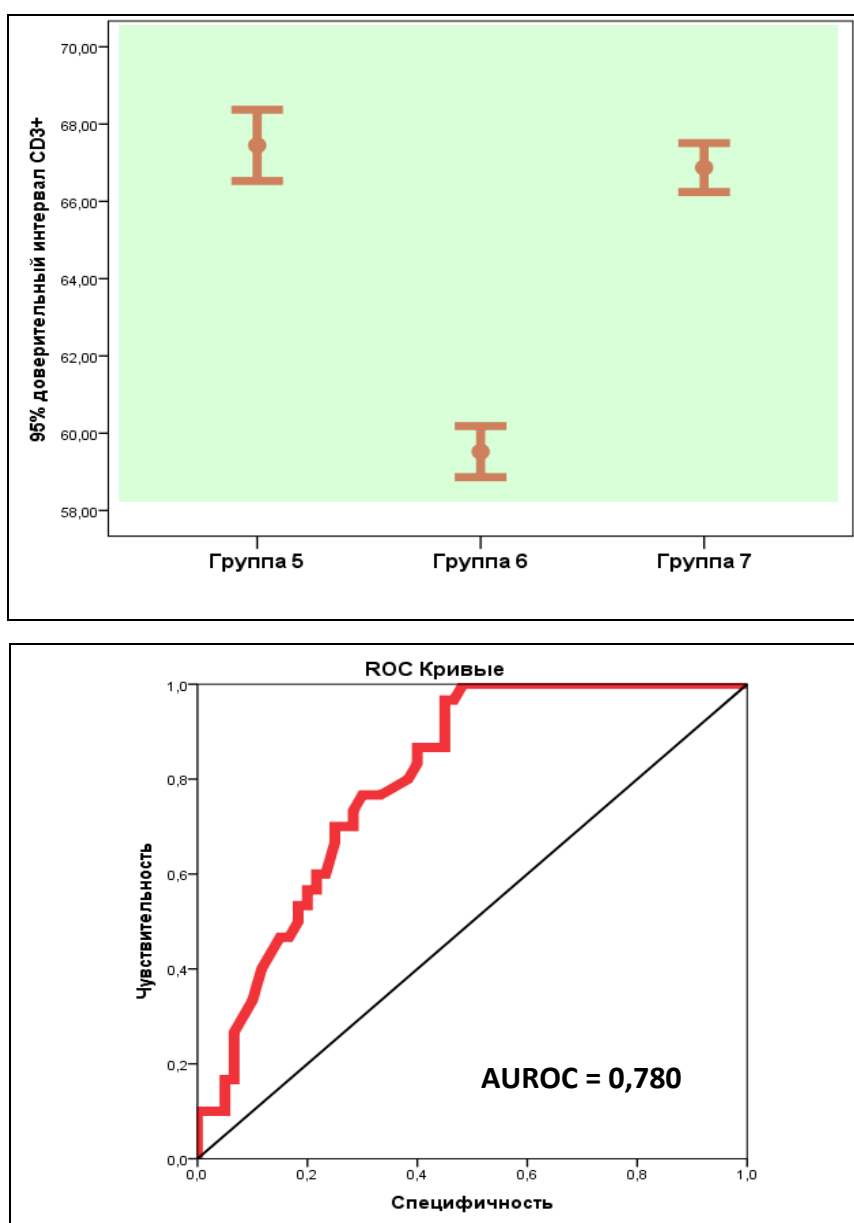


**Рис. 66. Проценты отклонения содержания лимфоцитов различных фенотипов в крови женщин с нарушениями репродукции от таковых у здоровых женщин**  
 (\* - различия между значениями показателей статистически достоверны)

В частности, в популяции таджикских женщин основные иммунофенотипические сдвиги наблюдались в той же группе, в какой были зарегистрированы и гормональные сдвиги - в группе 6. Основной акцент в степени отклонения от показателей здоровых женщин пришелся, в первую очередь, на лимфоциты врожденного иммунного ответа, принимающие участие в реализации репродуктивной функции - ЕК (CD16+CD56+) и ЕКТ (CD3+CD56+). Параллельно возрастало и число В-лимфоцитов, что совпадало у данной категории обследуемых женщин с зарегистрированным ранее ростом уровней аутоантител к белкам щитовидной железы.

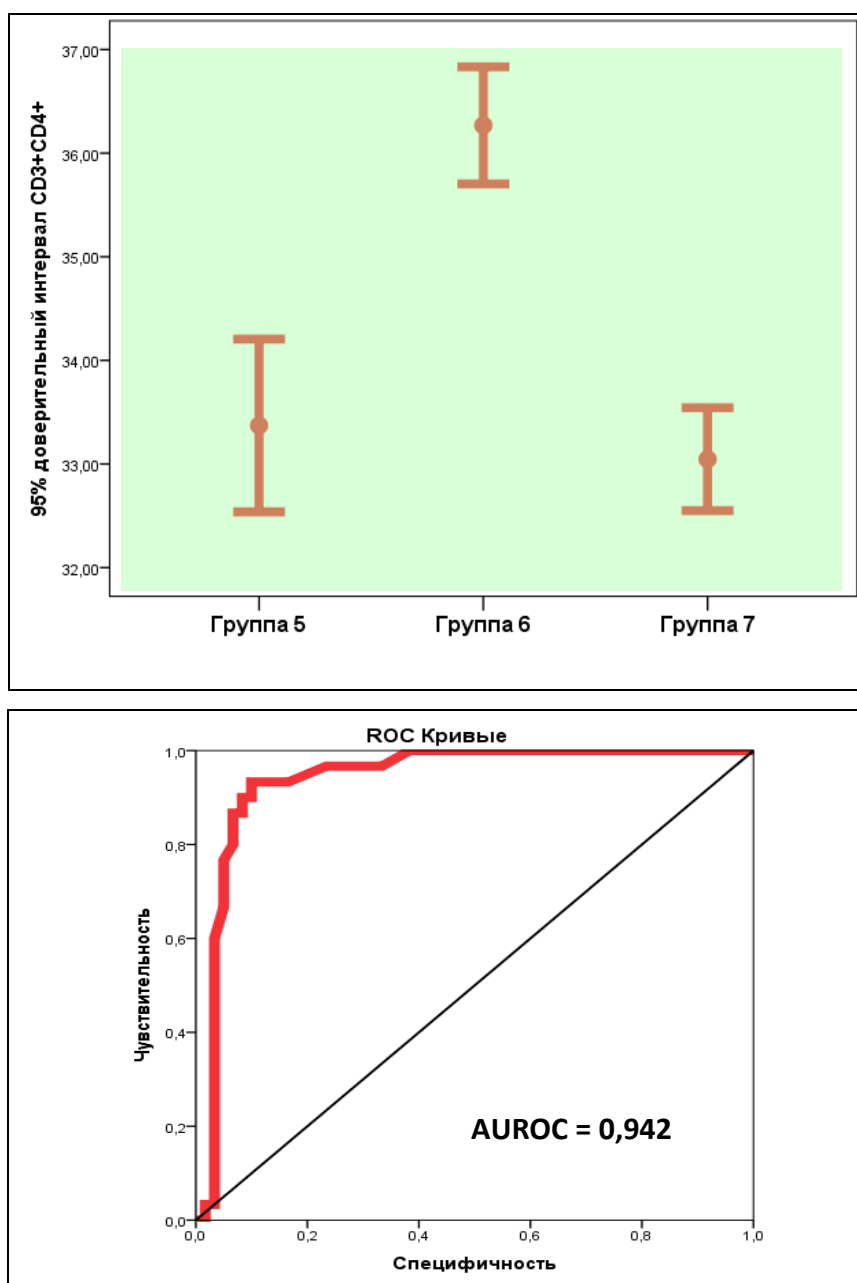


Полученные данные создавали предпосылку для создания системы иммунофенотипических маркеров нарушений репродуктивного здоровья у женщин в группе 6 таджикской популяции путем анализа всех тестируемых показателей на основе их 95% доверительных интервалов и соответствующих им ROC-кривых (рисунки 67-72).



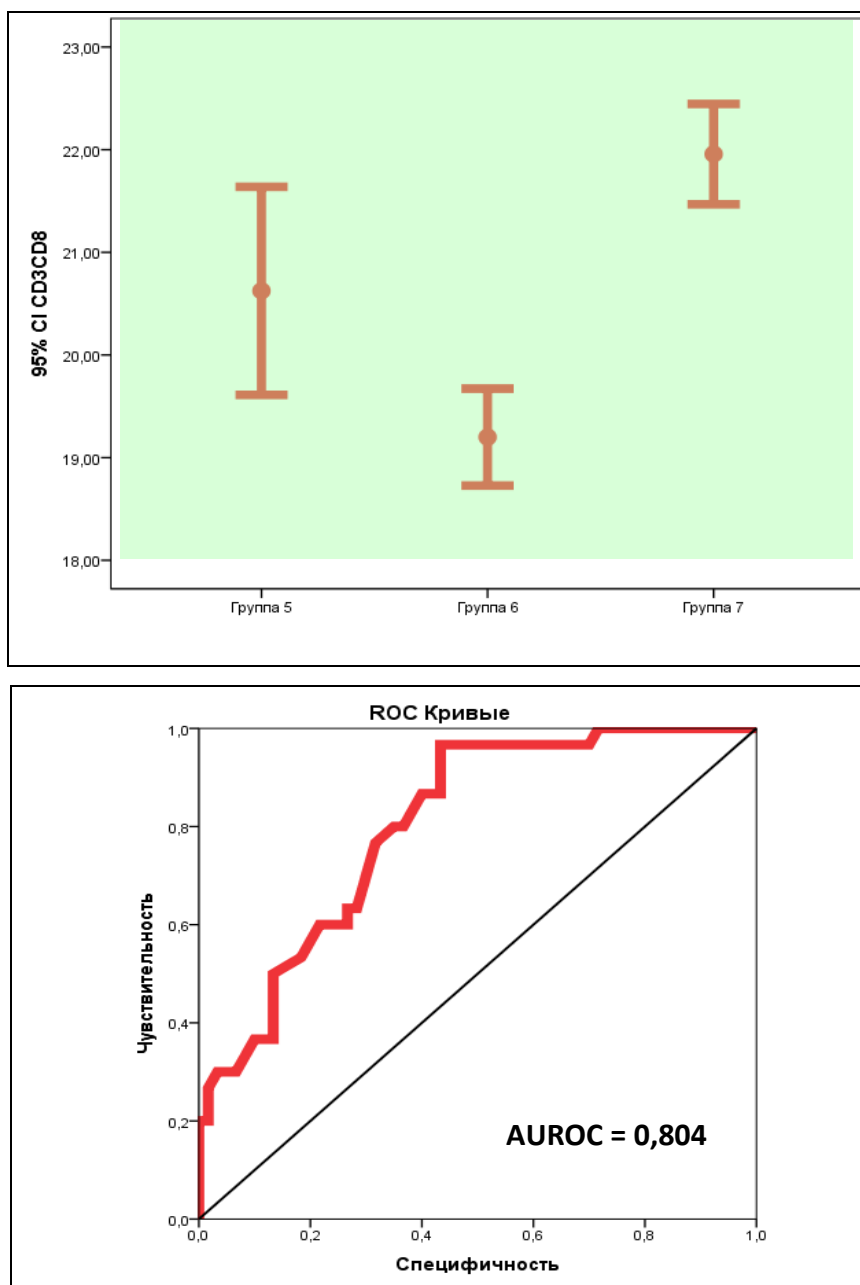
**Рис. 67. 95% доверительные интервалы числа Т-лимфоцитов в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

На рисунке 67 представлены результаты определения 95% доверительных интервалов относительного числа Т-лимфоцитов в крови по отдельным группам в популяции таджикских женщин. Так, относительное число Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+ было снижено в группе 6, но этот показатель обладал умеренной прогностической значимостью.



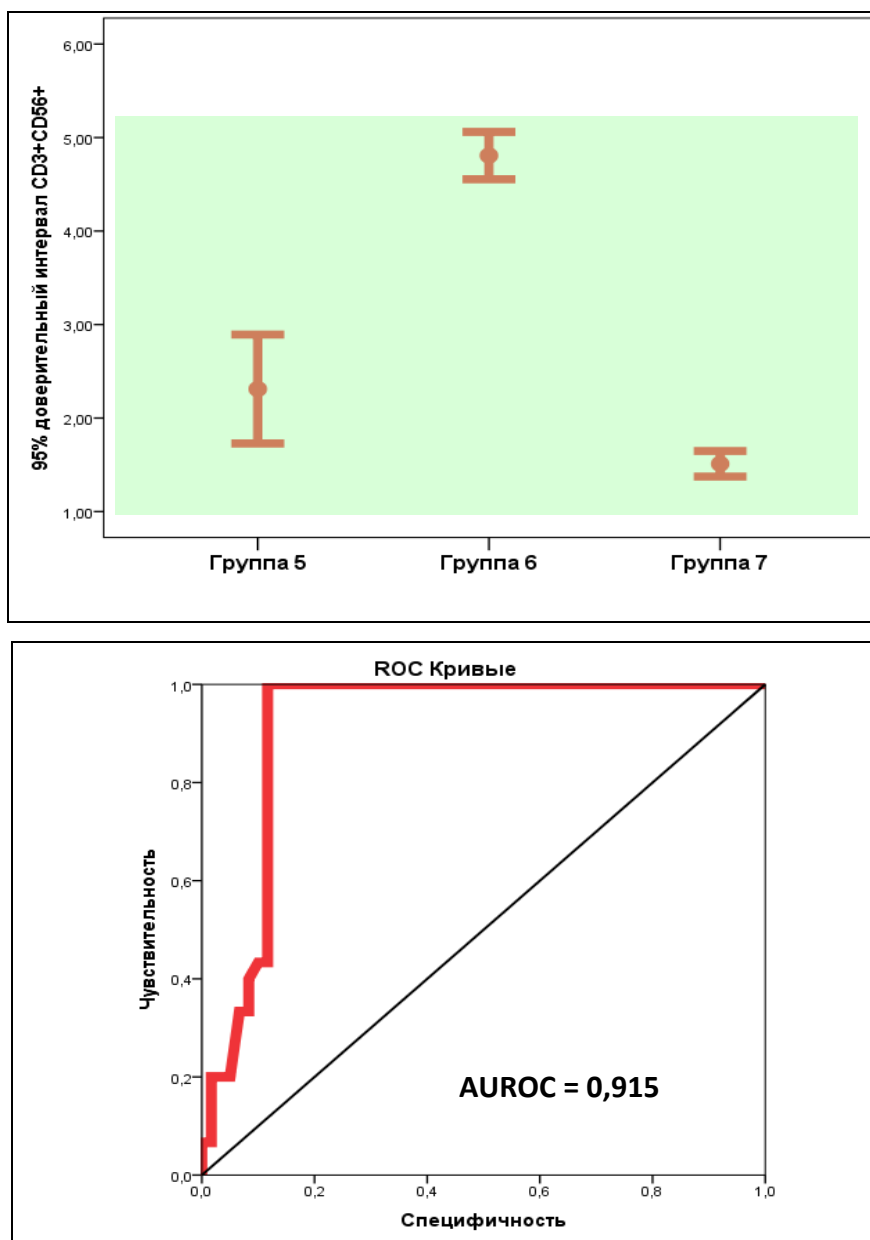
**Рис. 68. 95% доверительные интервалы числа Т-хелперов в крови женщин исследуемых групп и ROC-кривые прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

На рисунке 68 показаны 95% доверительные для одной из основных субпопуляций Т-лимфоцитов - Т-хелперов (CD3+CD4+). Относительное число этих клеток было >35% в группе 6 таджикских женщин с нарушением репродуктивной функции, а прогностическая значимость теста была высокой, так как величина AUROC была на уровне 0,942.



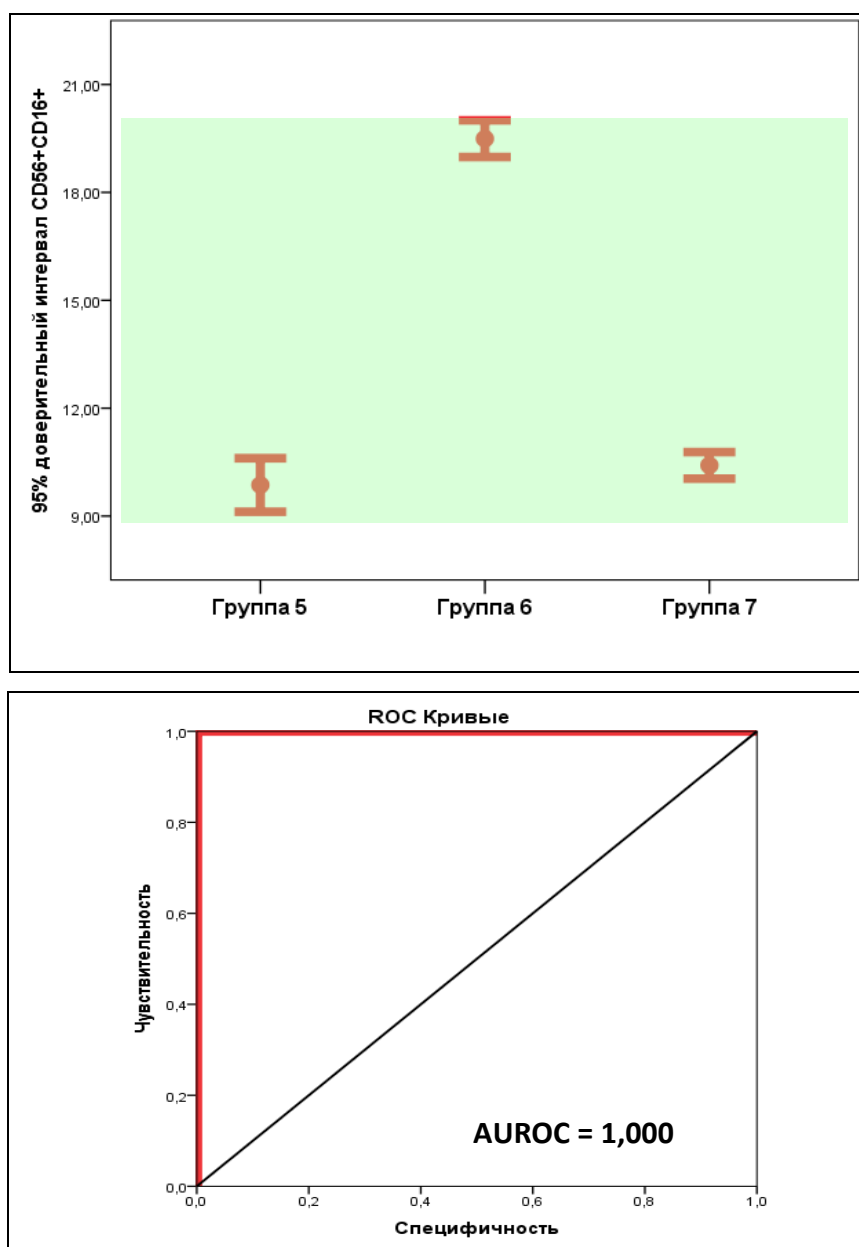
**Рис. 69. 95% доверительные интервалы числа цитотоксических Т-лимфоцитов в крови женщин исследуемых групп и ROC-кривые прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

Относительное число цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) было высоко прогностически значимым (AUROC = 0,804), как это показано на рисунке 69. В группе 6 таджикской популяции с нарушениями репродуктивного здоровья такой значимостью обладало число ЦТЛ при величинах < 19,5%.



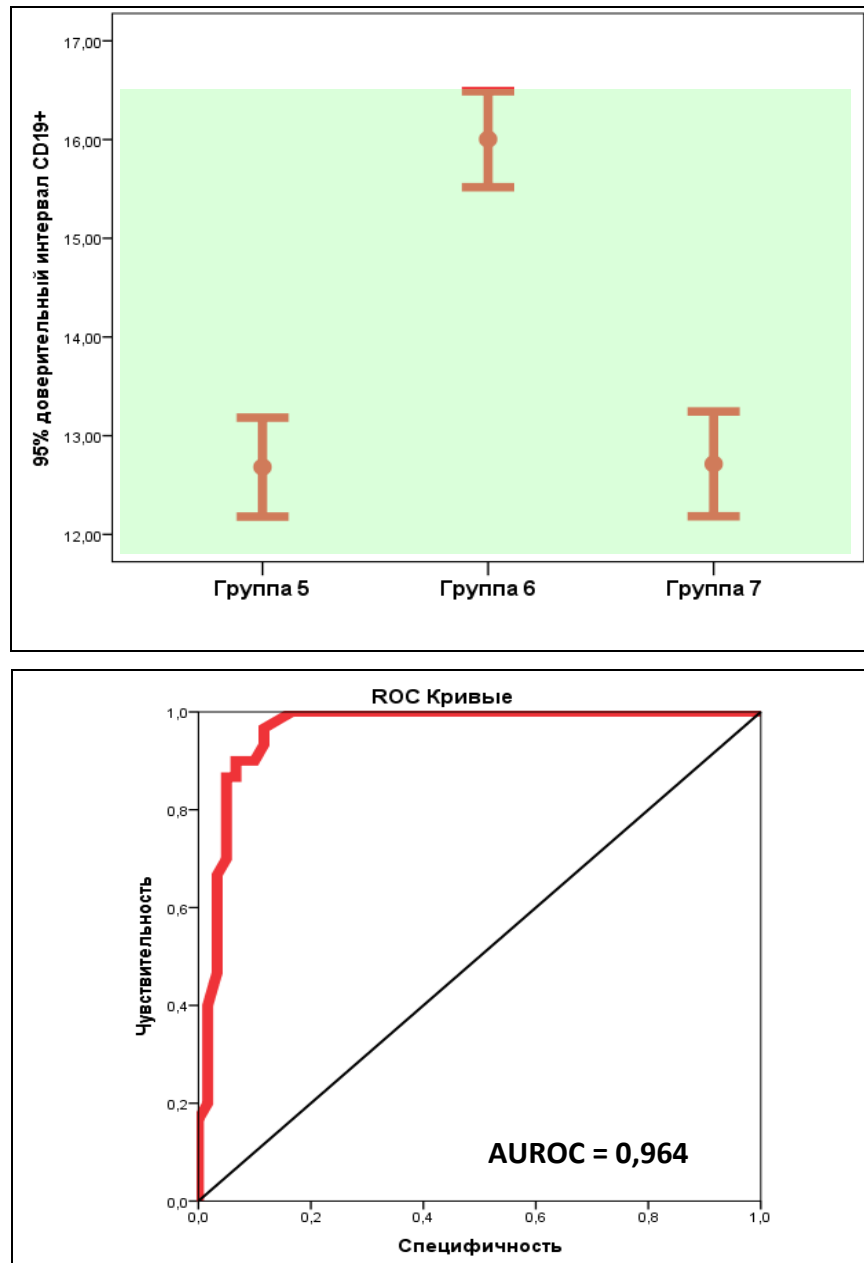
**Рис. 70. 95% доверительные интервалы числа ЕКТ в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

Высокую прогностическую значимость ( $AUROC = 0,915$ ) продемонстрировало процентное содержание ЕКТ среди лимфоцитов крови (рисунок 70). В таджикской популяции женщин в группе 6 признаками маркера группы риска нарушений репродукции этот показатель обладал при возрастании его величины выше 4%.



**Рис. 71. 95% доверительные интервалы числа естественных киллеров в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

Относительное число естественных киллеров при выполнении фенотипирования лимфоцитов крови оказалось самым важным прогностическим признаком, поскольку величина AUROC, являющаяся количественным критерием такой значимости, была близка к абсолютной и составлял 1,0. Процентное содержание ЕК среди лимфоцитов крови было >15% в группе 6 таджикской популяции (рисунок 71).



**Рис. 72. 95% доверительные интервалы числа В-лимфоцитов в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**

Содержание В-лимфоцитов в крови женщин с нарушениями репродуктивной функции также может претендовать на роль маркера таких нарушений (рисунок 72). У части таджикских женщин с угрозой нарушений репродукции, входящих в группу 6, число В-лимфоцитов выше 14,5% следует расценить с позиций высокой прогностической значимости (AUROC = 0,964).

Таким образом, изученные иммунофенотипические характеристики лимфоцитов практически в полном объеме (кроме числа CD3+ клеток) могут служить маркерами групп риска по угрозе репродуктивному здоровью женщин в таджикской популяции. Следует подчеркнуть, что все прогностически значимые отклонения названных количественных показателей не выходят за пределы физиологической нормы, но в случае их сочетания друг с другом указывают на риск репродуктивных нарушений еще на доклиническом этапе.

### **5.2.2. Уровни иммуноглобулинов разных классов и группы риска нарушения репродуктивного здоровья женщин таджикской популяции**

В данном разделе исследований выяснялась возможная роль сывороточных иммуноглобулинов трех классов (IgM, IgG, IgA) в развитии нарушений репродуктивной функции на доклиническом этапе у женщин таджикской популяции.

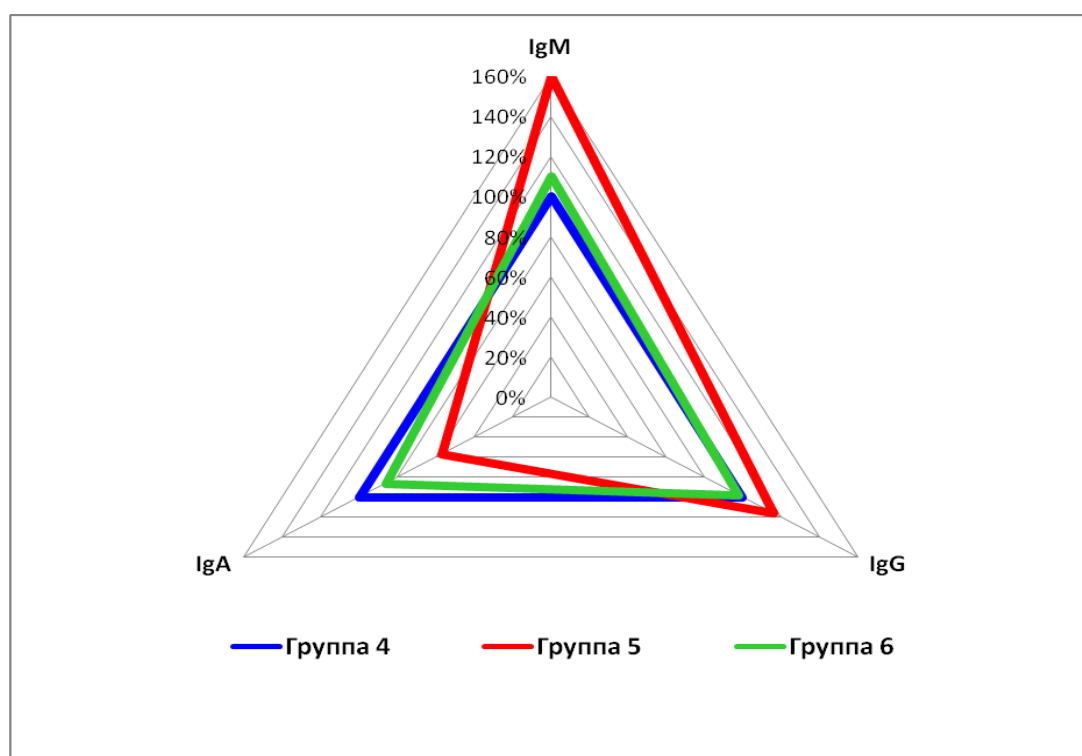
Результаты такого исследования по выявлению отклонений уровней иммуноглобулинов в рамках референсных значений у женщин таджикской популяции с сохранной и нарушенной репродуктивной функцией представлены в таблице 25 и на рисунке 73.

У таджикских женщин достоверные отклонения от показателей здоровых женщин проявляются в группе 6 по всем классам иммуноглобулинов.

**Таблица 25.** Уровни иммуноглобулинов разных классов в крови женщин таджикской популяции разных групп исследования

| Информативные показатели | Медиана показателя [минимум, максимум] |                      |                      | p <sub>1</sub><br>p <sub>2</sub> |
|--------------------------|--|----------------------|----------------------|----------------------------------|
|                          | Группы 5                               | Группы 6             | Группы 7             |                                  |
| IgM (мг/мл)              | 1,0<br>[0,1; 2,5]                      | 1,6<br>[1,0; 1,9]    | 1,1<br>[0,4; 2,7]    | 0,001<br><0,001                  |
| IgG (мг/мл)              | 12,5<br>[11,0; 14,2]                   | 14,4<br>[12,9; 16,3] | 12,2<br>[10,2; 15,0] | <0,001<br><0,001                 |
| IgA (мг/мл)              | 1,4<br>[0,5; 3,0]                      | 0,8<br>[0,3; 2,0]    | 1,3<br>[0,1; 3,0]    | <0,001<br>0,001                  |

Примечание: p<sub>1</sub> - вероятность различий данных в группах 5 и 6; p<sub>2</sub> - вероятность различий данных в группах 6 и 7; p<sub>3</sub> - вероятность различий данных в группах 5 и 7; серым цветом показана достоверность различий (p<0,05) по критерию Манна-Уитни



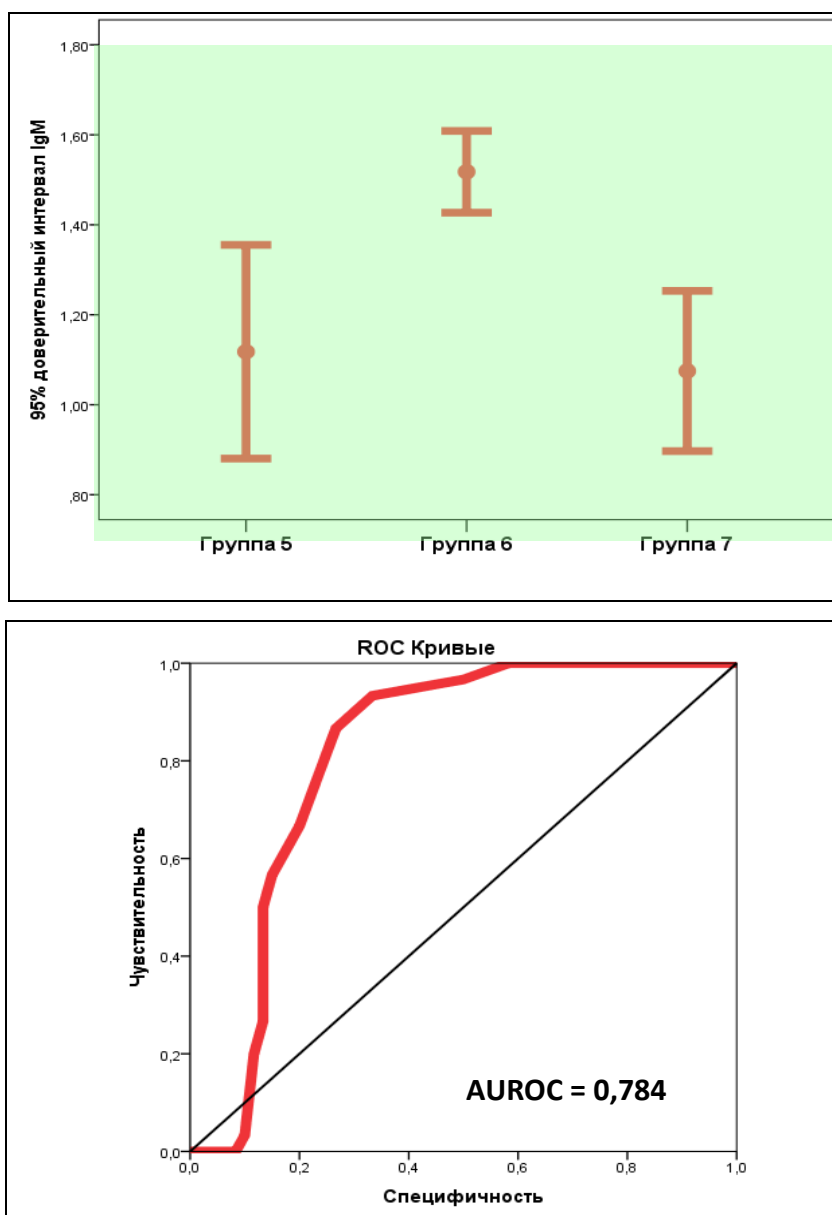
**Рис. 73.** Проценты отклонения содержания иммуноглобулинов разных классов в крови таджикских женщин с нарушениями репродукции от таковых у здоровых женщин

Далее проводилось сравнение в группах 95% доверительных интервалов уровней всех иммуноглобулинов и определение прогностической значимости каждого из них в группе 6, оцененной как группа риска по нарушению

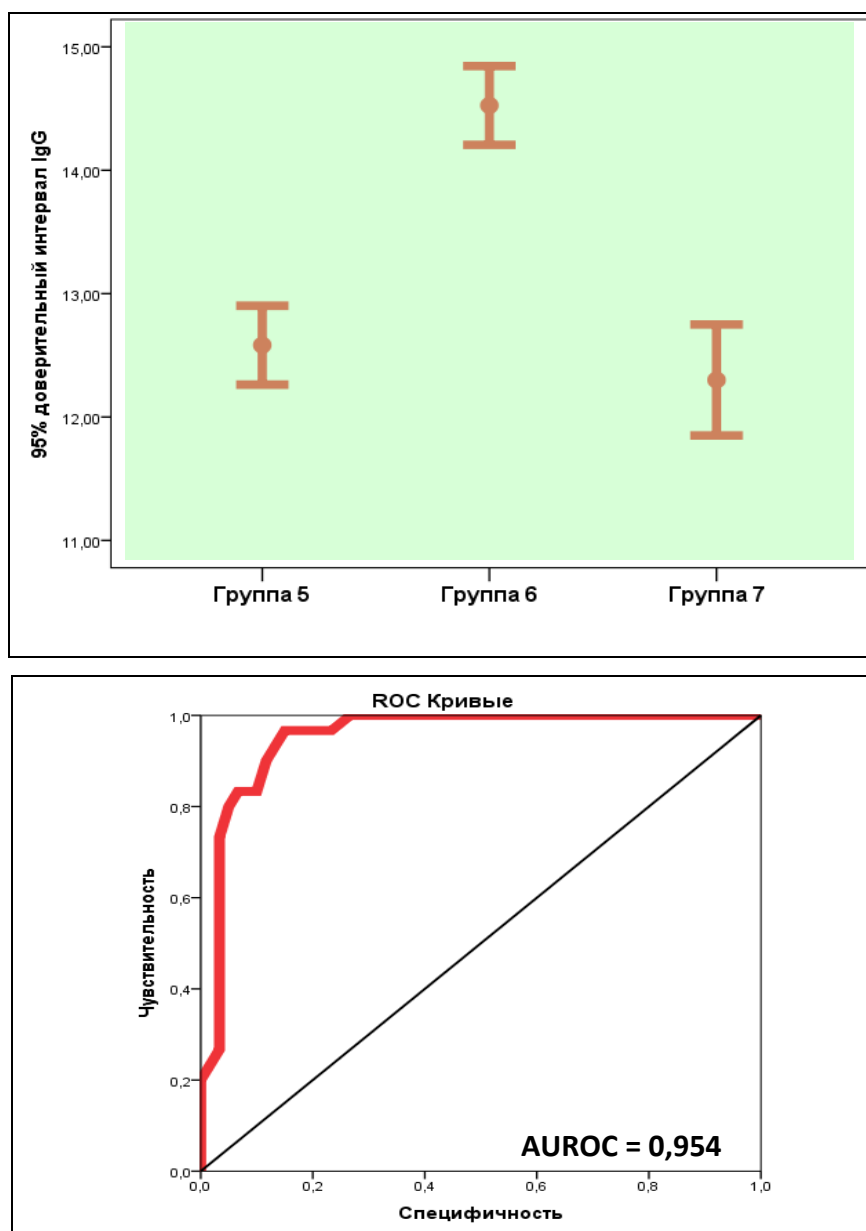


репродуктивной функции у таджикских женщин, путем построения ROC-кривых с вычислением AUROC (рисунки 74-76).

Анализ 95% доверительных интервалов и результатов построения ROC-кривых для уровня IgM (рисунок 74) показывает, что в популяции таджикских женщин этот показатель повышается в группе 6 и проявляет при этом умеренную прогностическую значимость (AUROC = 0,784). Такой уровень прогностической значимости признан нами недостаточным для использования показателя в качестве маркера нарушения репродуктивного здоровья.

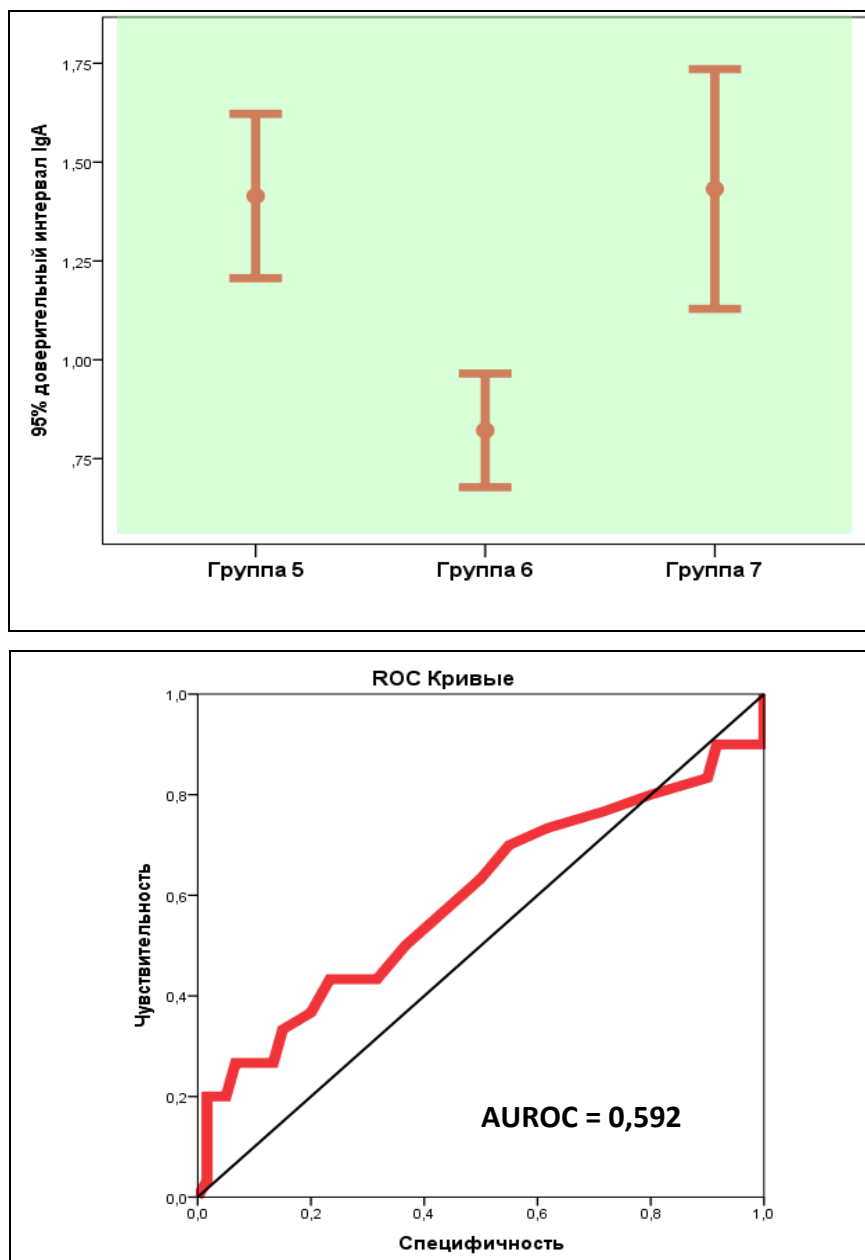


**Рис. 74. 95% доверительные интервалы уровня IgM в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (зеленым цветом обозначена область референсных значений)**



**Рис. 75. 95% доверительные интервалы уровня IgG в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста**  
(зеленым цветом обозначена область референсных значений)

С этой точки зрения уровень IgG как потенциальный маркер нарушений репродукции проявляет себя с благоприятной стороны (рисунок 75). Рост 95% доверительного интервала этого иммуноглобулина в группе 6 таджикских женщин выше 14 мг/мл является высоко прогностически значимым, поскольку AUROC характеризуется величиной 0,954.



**Рис. 76. 95% доверительные интервалы уровня IgA в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста**  
(зеленым цветом обозначена область референсных значений)

Что касается уровня IgA, то этот показатель, как показывает рисунок 76, снижался при наличии нарушений репродуктивной функции в группе 6 таджикских женщин, однако прогностическая значимость такого снижения практически отсутствовала в популяции таджикских женщин (AUROC = 0,592).

Таким образом, как и в популяции российских женщин, среди трех классов иммуноглобулинов достаточной (высокой) прогностической значимостью как

маркер нарушений репродуктивной функции у таджикских женщин обладал только уровень IgG.

### 5.2.3. Антифосфолипидные реакции и группы риска нарушения репродуктивного здоровья женщин таджикской популяций

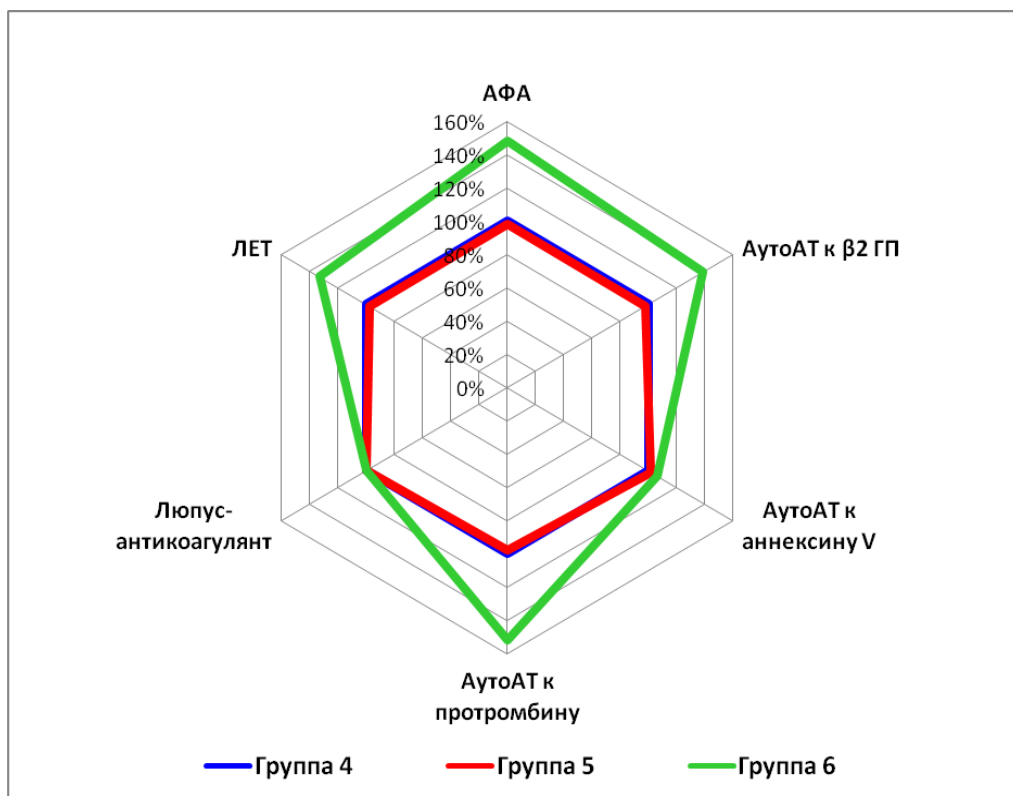
Задачей данного раздела исследований служил анализ признаков тех групп женщин таджикской популяции, у которых антифосфолипидные реакции оказались ассоциированными с нарушениями репродуктивных функций при популяционно-кластерном подходе к проблеме.

Результаты анализа аутоиммунных признаков антифосфолипидных реакций в таджикской популяции женщин представлены в таблице 27 и на рисунке 77.

**Таблица 27.** Показатели антифосфолипидного синдрома в крови таджикских женщин различных групп исследования

| Информативные показатели                     | Медиана показателя [минимум, максимум] |                   |                      | p <sub>1</sub><br>p <sub>2</sub><br>p <sub>3</sub> |
|--|--|-------------------|----------------------|--|
|  | Группа 5                               | Группа 6          | Группа 7             |  |
| 1  | 2                                      | 3                 | 4                    | 5  |
| IgG-антитела к фосфолипидам человека (ЕД/мл) | 6,6<br>[5,0; 9,0]                      | 6,5<br>[5,0; 8,1] | 11,6<br>[9,0; 13,8]  | 0,974<br><0,001<br><0,001                          |
| IgG-антитела к β2-гликопротеину 1 (ЕД/мл)    | 7,2<br>[6,1; 8,6]                      | 7,2<br>[6,0; 8,6] | 11,0<br>[10,1; 12,6] | 0,831<br><0,001<br><0,001                          |
| 1  | 2                                      | 3                 | 4                    | 5  |
| IgG-антитела к аннексину V (ЕД/мл)           | 4,5<br>[1,9; 7,5]                      | 4,6<br>[2,4; 6,2] | 4,6<br>[3,5; 6,3]    | 0,749<br>0,149<br>0,094                            |
| IgG-антитела к протромбину (ЕД/мл)           | 6,8<br>[4,7; 8,7]                      | 6,6<br>[4,7; 8,7] | 11,0<br>[9,0; 13,6]  | 0,700<br><0,001<br><0,001                          |
| Волчаночный антикоагулянт (ЕД/мл)            | 1,1<br>[0,1; 1,6]                      | 1,1<br>[0,1; 1,6] | 1,1<br>[0,1; 3,9]    | 0,613<br>0,786<br>0,526                            |
| Лебетоксовый тест (мин.)                     | 1,8<br>[0,8; 2,6]                      | 1,8<br>[1,0; 2,5] | 2,2<br>[0,1; 4,2]    | 0,811<br>0,006<br>0,009                            |

Примечание: p<sub>1</sub> - вероятность различий данных в группах 5 и 6; p<sub>2</sub> - вероятность различий данных в группах 6 и 7; p<sub>3</sub> - вероятность различий данных в группах 5 и 7; серым цветом показана достоверность различий (p<0,05) по критерию Манна-Уитни



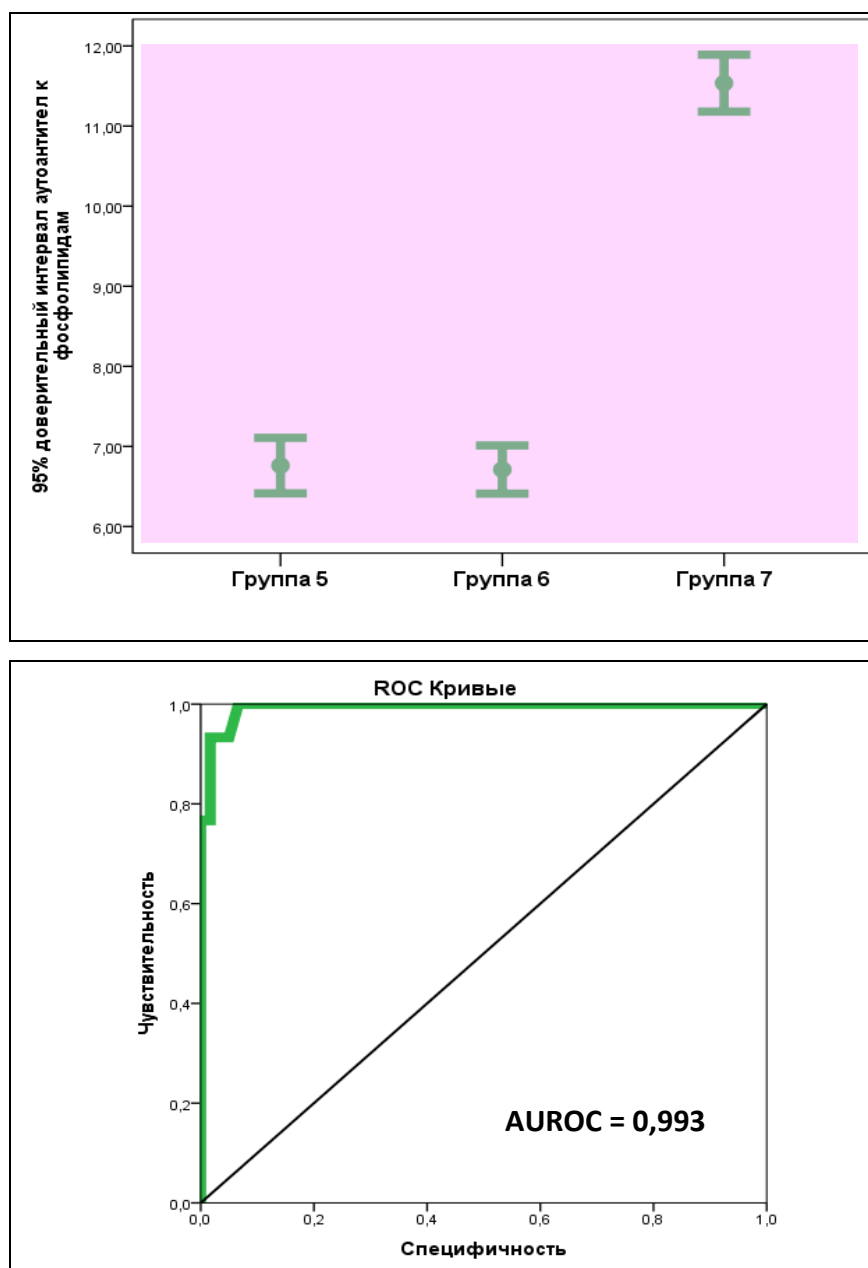
**Рис. 77. Проценты отклонения показателей антифосфолипидных реакций в крови таджикских женщин с нарушениями репродукции от таковых у здоровых женщин**

(\* - различия между значениями показателей статистически достоверны)

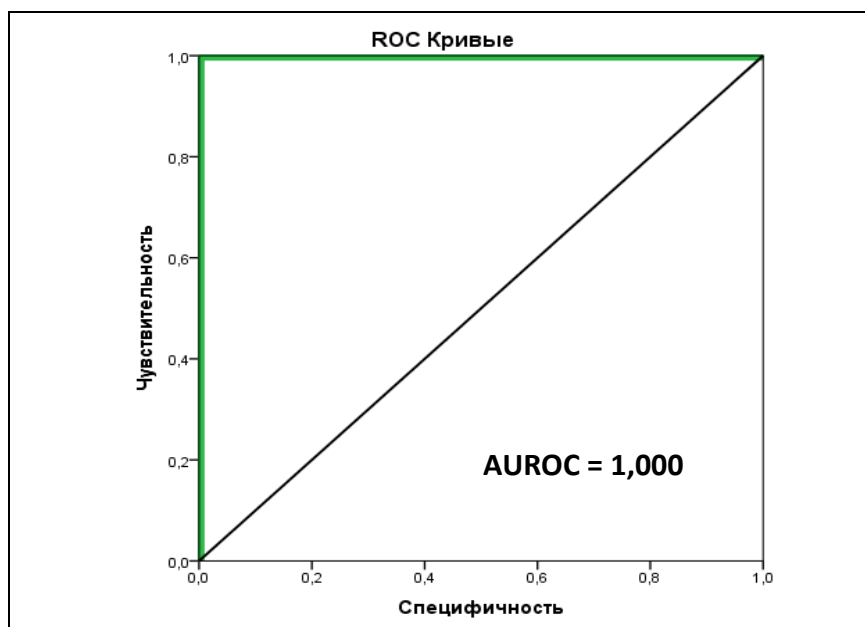
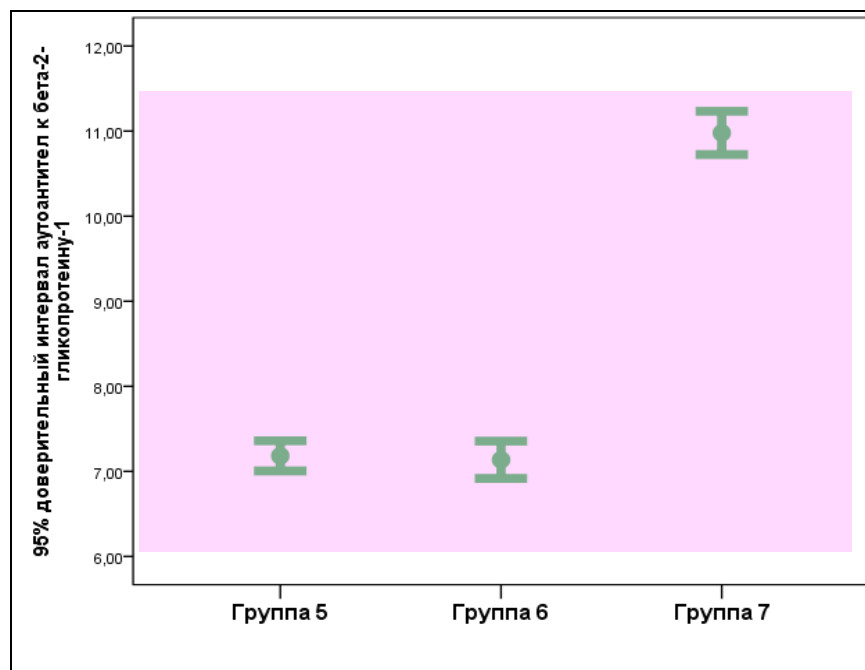
Как следует из таблицы и рисунка, отклонения лабораторных показателей в направлении признаков антифосфолипидных реакций, хотя и в диапазоне референсных значений, позволяют выявить их наличие у определенной когорты женщин, относящихся таджикской популяции.

Результаты показали, что у таджикских женщин перечень отклонений признаков антифосфолипидных реакций от показателей здоровых женщин распространялся на все аутоиммунные параметры, кроме IgG-аутоантител к аннексину V и волчаночного антикоагулянта, определяемого в люпус-тесте. Иными словами, перспективными для дальнейшего исследования на принадлежность к маркерам нарушений репродуктивного здоровья оставались уровни аутоантител класса IgG к фосфолипидам человека,  $\beta_2$ -гликопротеину-1, протромбину, а также время свертывания крови в лебетоксовом тесте. Все описанные отклонения были отмечены только в группе 7 с нарушениями репродуктивной функции, в которой предыдущими исследованиями никаких

отклонений по гормональным или иммунофенотипическим сдвигам зафиксировано не было. Для уточнения возможности использовать установленные значимые отклонения от контроля в качестве маркеров нарушений репродуктивного здоровья в названных группах, как и для других показателей, определялись их 95% доверительные интервалы всех показателей, признанных информативными и выполнялось построение ROC-кривых с расчетом AUROC, как это представлено на рисунках 78-81.



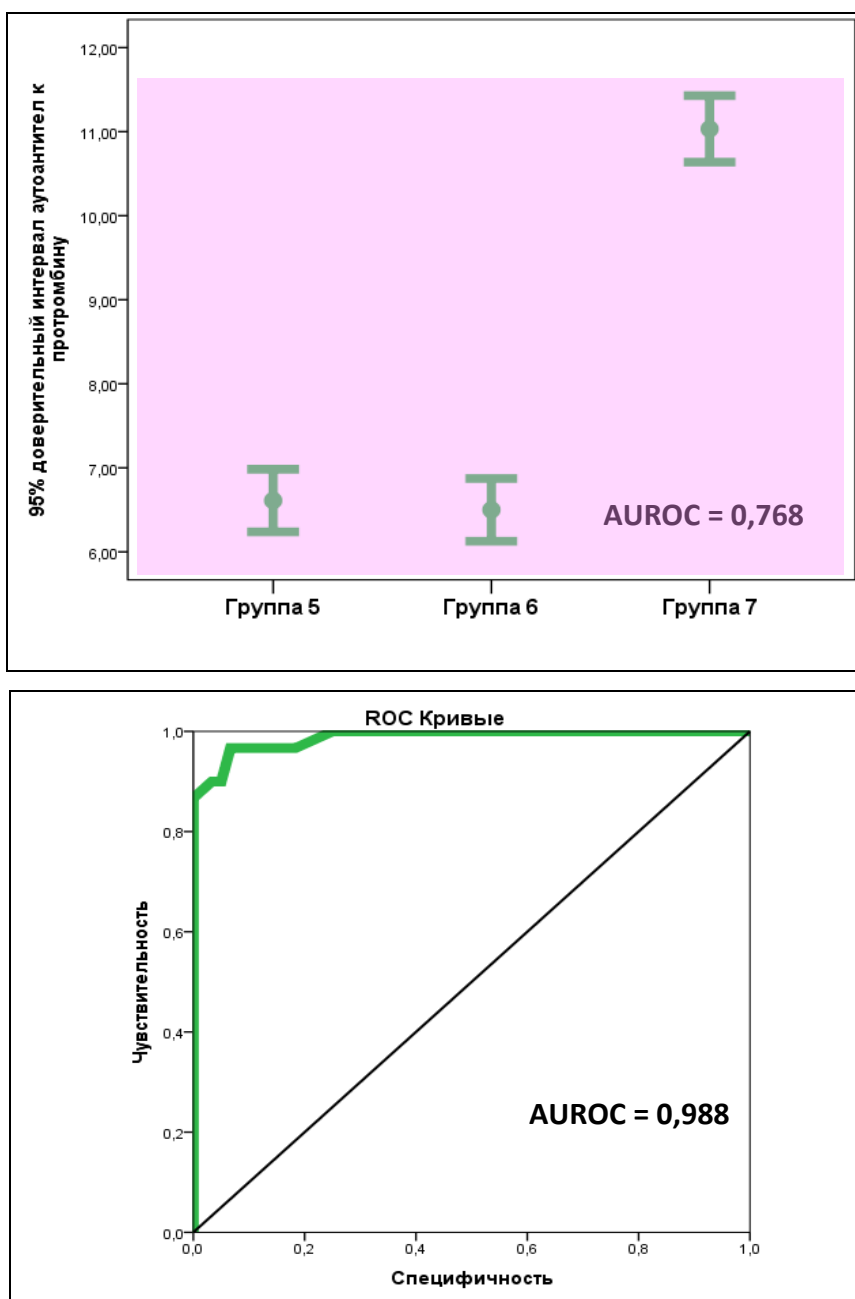
**Рис. 78. 95% доверительные интервалы IgG-аутоантител к фосфолипидам в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (розовым цветом обозначена область референсных значений)**



**Рис. 79. 95% доверительные интервалы IgG-аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеину в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (розовым цветом обозначена область референсных значений)**

Так, на рисунке 78 показаны 95% доверительные интервалы и прогностическая значимость для уровня суммарных IgG-аутоантител к набору фосфолипидов. В группе 7 таджикских женщин этот показатель достоверно отклонялся от значений, полученных в двух других группах исследования. Его значения по диапазону 95% доверительного интервала были примерно выше 9

ЕД/мл, а степень прогностической значимости повышенного диапазона суммарных аутоантител к фосфолипидам следует признать у таджикских женщин очень высокой при величине AUROC, равной 0,993.



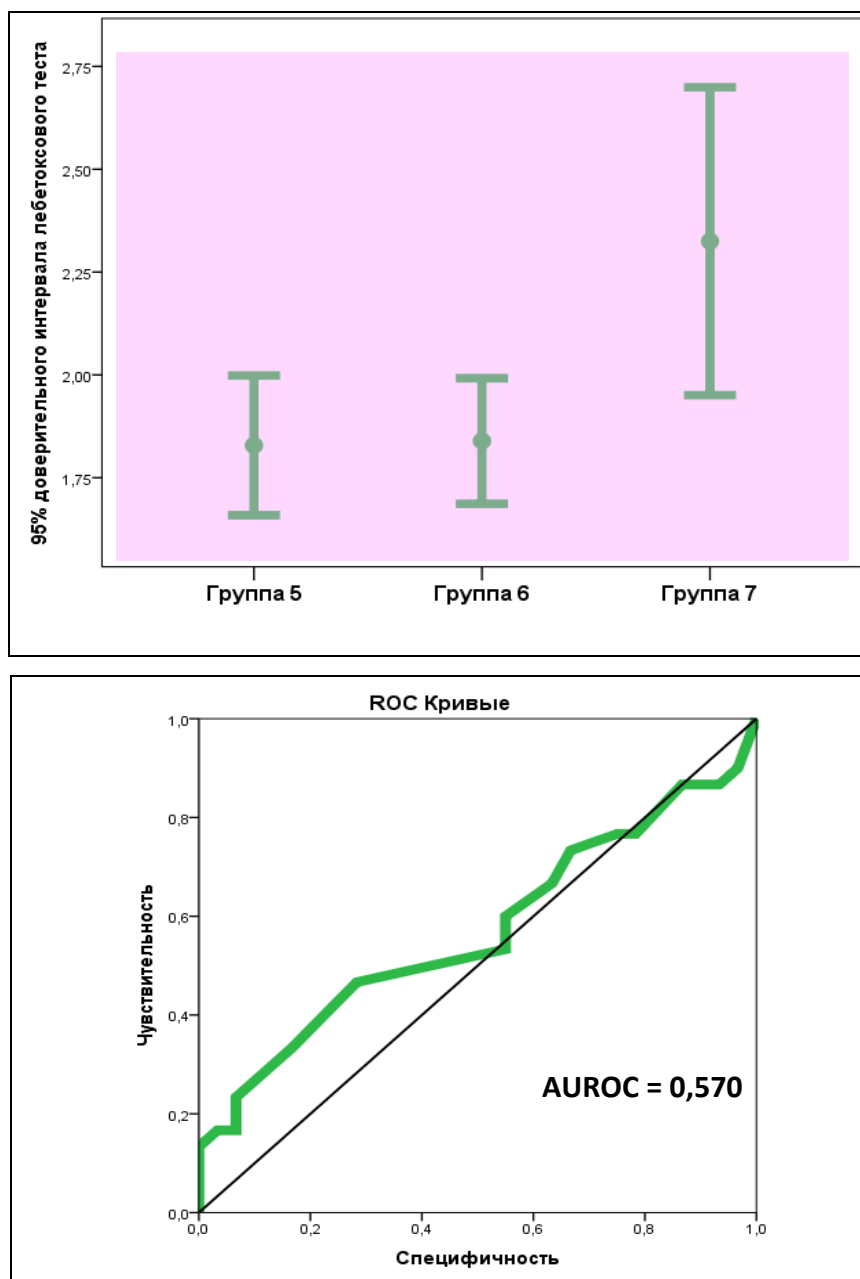
**Рис. 80. 95% доверительные интервалы IgG-аутоантител к протромбину в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (розовым цветом обозначена область референсных значений)**

Очень высокую прогностическую значимость, близкую к абсолютной (AUROC = 1,0), продемонстрировал в группе 7 таджикской популяции повышенный уровень аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеину, величина этого показателя,



свидетельствующая о нарушении репродуктивной функции, в названной группе была  $> 9$  ЕД/мл, как это показано на рисунке 79.

Рисунок 80 показывает 95% доверительные интервалы уровня IgG-аутоантител к протромбину в исследуемых группах таджикской популяции. В группе 7 величина показателя  $> 8$  ЕД/мл с очень высокой прогностической значимостью (AUROC = 0,988) свидетельствовала о возможном нарушении репродуктивного здоровья.



**Рис. 81. 95% доверительные интервалы лебетоксового теста в крови таджикских женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста (розовым цветом обозначена область референсных значений)**

Лебетоксовый тест (рисунок 81) в группе 7 с нарушениями репродуктивного здоровья не обладал прогностической значимостью ( $AUROC = 0,570$ ) в популяции таджикских женщин с возможным нарушением репродуктивного здоровья и в связи с этим нами в качестве маркера группы риска по нарушениям репродукции не использовался.

Таким образом, антифосфолипидные реакции, действительно, сопутствуют определенным группам риска (группе 7) в популяции таджикских женщин, а их признаки могут служить маркерами нарушений репродукции, по нашим данным, среди них ведущее значение принадлежит уровням IgG-аутоантител к фосфолипидам,  $\beta_2$ -гликопротеину-1, протромбину.

#### **5.2.4. Диапазоны прогностически важных значений показателей иммунного статуса в группах риска таджикских женщин**

Задачей данного раздела исследований служило уточнение диапазонов прогностически важных значений иммунологических маркеров двух групп риска - 6 и 7 - в популяции таджикских женщин. С этой целью проводилось сопоставление пограничных значений 95% доверительных интервалов всех полученных маркеров по группам исследования с учетом их стандартных отклонений.

Результаты такого исследования отдельно для каждой группы риска представлены в таблицах 28 и 29.

Как и в случае с популяцией российских женщин, в популяции таджикских женщин соблюдалось следующее правило. Когда прогностически значимые величины в группе 6 или 7 превышали 95% доверительные интервалы в других группах, за границу прогностически значимого диапазона принималась максимальная величина в группах сопоставления. Среди таковых в группах сопоставления. Если же, наоборот, прогностически значимые величины в группе 6 или 7 были ниже 95% доверительных интервалов в других группах, за границу прогностически значимого диапазона принималась минимальная величина среди таковых в группах сопоставления.

**Таблица 28.** Пограничные значения и прогностически значимые величины для иммунологических показателей у женщин таджикской популяции для группы 6

| Информативные показатели                  | Верхняя/нижняя граница для группы 1 | Верхняя/нижняя граница для группы 2 | Верхняя/нижняя граница для группы 3 | Прогностически значимый диапазон величин в группе 3 |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
| 1   | 2                                   | 3                                   | 4                                   | 5   |
| Т-хелперы (CD3+CD4+), %                   | max<br>33,2                         | min<br>33,2                         | max<br>31,4                         | > 33,2%   |
| 1   | 2                                   | 3                                   | 4                                   | 5   |
| Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), % | min<br>19,5                         | max<br>21,6                         | min<br>19,2                         | < 19,2%   |
| ЕКТ (CD3+CD56+), %                        | max<br>1,7                          | min<br>3,5                          | max<br>2,2                          | > 2,2%  |
| Естественные киллеры (CD16+CD56+), %      | max<br>11,6                         | min<br>17,2                         | max<br>13,8                         | > 13,8%   |
| В-лимфоциты (CD19+), %                    | max<br>13,6                         | min<br>14,2                         | max<br>14,2                         | > 14,2%   |
| IgG, мг/мл                                | max                                 | min                                 | max                                 | > 12,8 мг/мл  |

Примечание: серым цветом обозначена пограничная прогностически значимая величина

Как следует из таблицы 46, были установлены прогностически значимые величины маркеров нарушений репродукции по группе 6, следуя описанному выше правилу. Что касается подобного анализа для группы 7, то его результаты показаны в таблице 27.

**Таблица 29.** Пограничные значения и прогностически значимые величины для иммунологических показателей у женщин таджикской популяции для группы 7

| Информативные показатели                         | Верхняя/нижняя граница для группы 1 | Верхняя/нижняя граница для группы 2 | Верхняя/нижняя граница для группы 3 | Прогностически значимый диапазон величин в группе 3 |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
| IgG-антитела к фосфолипидам, ЕД/мл               | max<br>9,0                          | max<br>8,2                          | min<br>10,6                         | > 9,0 ЕД/мл   |
| IgG-антитела к $\beta_2$ -гликопротеину-1, ЕД/мл | max<br>7,8                          | max<br>8,0                          | min<br>10,2                         | > 8,0 ЕД/мл   |
| IgG-антитела к протромбину, ЕД/мл                | max<br>8,7                          | max<br>8,7                          | min<br>9,2                          | > 8,7 ЕД/мл   |

Примечание: серым цветом обозначена пограничная прогностически значимая величина

Таким образом, удалось не только установить показатели, способные служить маркерами риска нарушений репродуктивного здоровья в популяции таджикских женщин, но и уточнить диапазоны их прогностически значимых величин для формирования групп риска еще на доклиническом этапе, пока отклонения со стороны лабораторных показателей находятся в зоне референсных значений.

### Резюме к главе 5

1. В популяции российских женщин иммунологические сдвиги, ассоциированные с нарушением репродуктивного здоровья, регистрировались в группе 2 и включали увеличение числа лимфоцитов с фенотипами CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD56+, CD16+CD56+, CD19+, повышение уровня IgG, рост содержания в крови аутоантител к фосфолипидам и  $\beta_2$ -гликопротеину.
2. В популяции таджикских женщин иммунологические сдвиги, ассоциированные с нарушением репродуктивного здоровья, отмечались в группе 5 и включали рост числа лимфоцитов с фенотипами CD3+CD4+, CD3+CD56+,

CD16+CD56+, CD19+, а также повышение уровня IgG и падение числа CD3+CD8+ лимфоцитов.

3. В популяции таджикских женщин признаки антифосфолипидных реакций, ассоциированных с нарушением репродуктивного здоровья, отмечались в группе 6 и включали рост уровня IgG-аутоантител к фосфолипидам,  $\beta_2$ -гликопротеину и протромбину.
4. Результаты по определению маркеров возможных нарушений репродуктивного здоровья (принадлежности к группам риска) в изученных популяциях российских и таджикских женщин обобщены и представлены в таблице 30:

**Таблица 30.** Маркеры иммунологических сдвигов, ассоциированных с нарушением репродуктивного здоровья

| <b>Изученные популяции</b>            | <b>Маркер - показатель гормонального статуса</b> | <b>Диапазон значений маркера</b> |
|---------------------------------------|--|----------------------------------|
| Популяция российских женщин, группа 2 | Т-хелперы (CD3+CD4+)                             | > 35,7%                          |
|                                       | Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)           | > 20,2%                          |
|                                       | ЕКТ (CD3+CD56+)                                  | > 4,2%                           |
|                                       | Естественные киллеры (CD16+CD56+)                | > 14,6%                          |
|                                       | В-лимфоциты (CD19+)                              | > 9,3%                           |
|                                       | IgG  | > 10,6 мг/мл                     |
|                                       | IgG-антитела к фосфолипидам                      | > 3,6 ЕД/мл                      |
|                                       | IgG-антитела к $\beta_2$ -гликопротеину          | > 4,8 ЕД/мл                      |
| Популяция таджикских женщин, группа 6 | Т-хелперы (CD3+CD4+)                             | > 33,2%                          |
|                                       | Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)           | < 19,2%                          |
|                                       | ЕКТ (CD3+CD56+)                                  | > 2,2%                           |
|                                       | Естественные киллеры (CD16+CD56+)                | > 13,8%                          |
|                                       | В-лимфоциты (CD19+)                              | > 14,2%                          |
|                                       | IgG  | > 12,8 мг/мл                     |
| Популяция таджикских женщин, группа 7 | Суммарные IgG-антитела к фосфолипидам            | > 9,0 ЕД/мл                      |
|                                       | IgG-антитела к $\beta_2$ -гликопротеину          | > 8,0 ЕД/мл                      |
|                                       | IgG-антител к протромбину                        | > 8,7 ЕД/мл                      |

## **ГЛАВА 6. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАРКЕРОВ РИСКА НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНОЙ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ**

### **6.1. Эффективность системы определения риска нарушений репродуктивного здоровья женщин российской популяции**

#### **6.1.1. Разработка интегральных маркеров нарушений репродукции у женщин российской популяции**

В предыдущих разделах исследования было показано, что в популяции российских женщин, помимо женщин с сохранным репродуктивным здоровьем, уже на доклиническом этапе можно выделить две категории женщин (группы 2 и 3) с возможными нарушениями репродуктивного здоровья, но характеризующихся разным патогенезом и, соответственно, разными маркерами таких нарушений. При этом для группы 2 было установлено 8 таких маркеров из числа иммунологических данных, а для группы 3 - 7 маркеров из числа показателей гормонального статуса. Задачей данного раздела исследований является попытка разработать на этой основе интегральные маркеры каждой группы риска, которые учитывали бы вклад каждого информативного показателя в общую систему прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья по каждой группе риска.

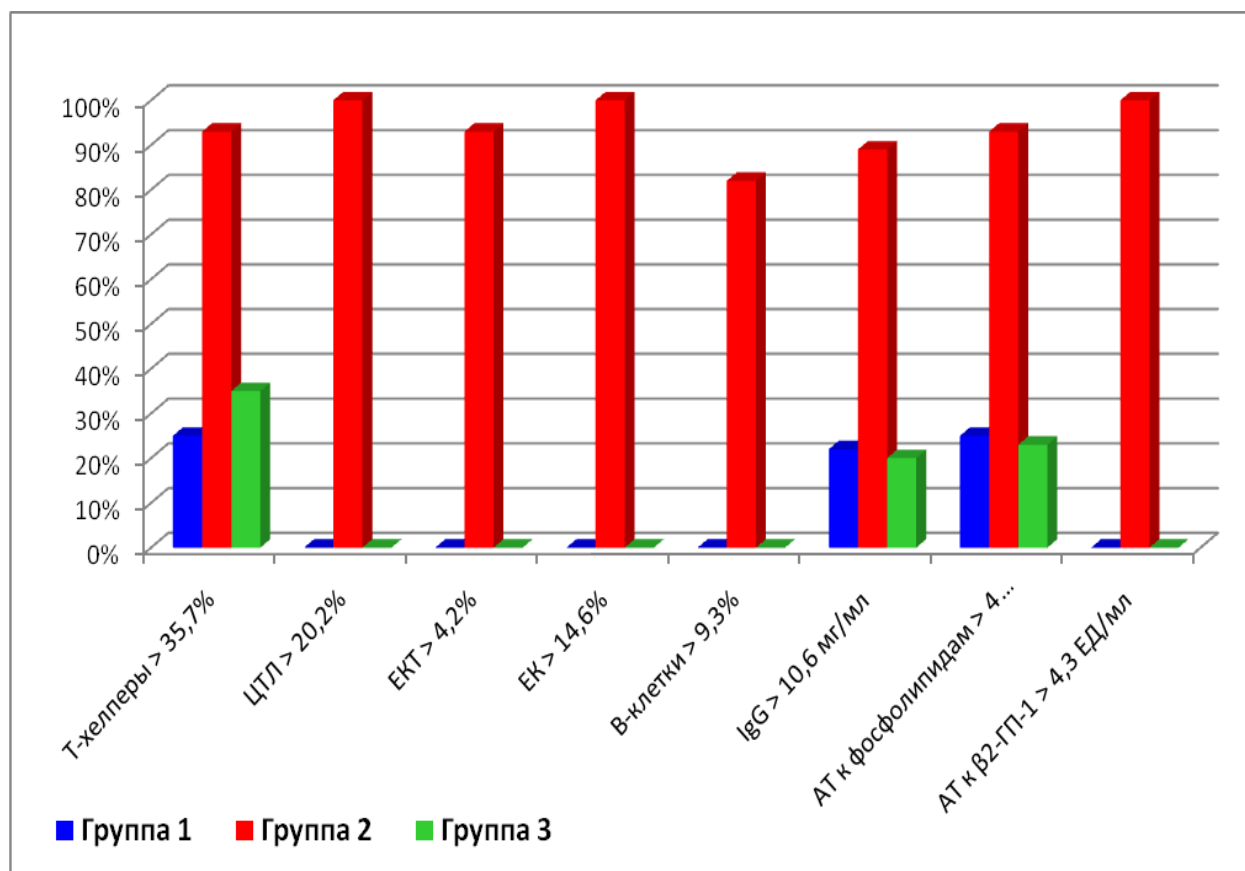
Для выполнения этой задачи, прежде всего, определялось, с какой частотой каждый из маркеров регистрируется в каждой группе обследованных российских женщин с целью уточнения роли отдельных маркеров в общей системе тестирования. Результаты такого исследования по всем группам исследования женщин российской популяции представлены в таблице 31 и на рисунках 82-83.

**Таблица 31.** Частота встречаемости маркеров риска  
в группах исследования женщин российской популяции

| Маркеры групп риска     |   | Результат                         | Частота встречаемости (чел/%) |                    |                    | One way ANOVA |        |        |
|-------------------------|---|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|---------------|--------|--------|
|                         |   |                                   | Группа 1<br>n = 28            | Группа 2<br>n = 27 | Группа 3<br>n = 26 | F             | p      |        |
| 1                       | 2   | 3                                 | 4                             | 5                  | 6                  | 7             |        |        |
| Маркеры риска группы 2  | Т-хелперы (CD3+CD4+) > 35,7%                        | +                                 | 7 / 25%                       | 25 / 93%           | 9 / 35%            | 881,0         | <0,001 |        |
|                         |   | -                                 | 21 / 75%                      | 2 / 7%             | 17 / 65%           |               |        |        |
|                         | Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+) >20,2%       | +                                 | -                             | 27 / 100%          | -                  | 881,0         | <0,001 |        |
|                         |   | -                                 | 28 / 100%                     | -                  | 26 / 100%          |               |        |        |
|                         | ЕКТ (CD3+CD56+) > 4,2%                              | +                                 | -                             | 25 / 93%           | -                  | 35,94         | <0,001 |        |
|                         |   | -                                 | 28 / 100%                     | 2 / 7%             | 26 / 100%          |               |        |        |
|                         | Естественные киллеры (CD16+CD56+) > 14,6%           | +                                 | -                             | 27 / 100%          | -                  | 881,0         | <0,001 |        |
|                         |   | -                                 | 28 / 100%                     | -                  | 26 / 100%          |               |        |        |
|                         | В-лимфоциты (CD19+) > 9,3%                          | +                                 | -                             | 22 / 82%           | -                  | 115,0         | <0,001 |        |
|                         |   | -                                 | 28 / 100%                     | 5 / 18%            | 26 / 100%          |               |        |        |
|                         | IgG > 10,6 мг/мл                                    | +                                 | 6 / 22%                       | 24 / 89%           | 5 / 20%            | 8,016         | <0,001 |        |
|                         |   | -                                 | 22 / 78%                      | 3 / 11%            | 21 / 80%           |               |        |        |
|                         | IgG-антитела к фосфолипидам > 3,6 ЕД/мл             | +                                 | 7 / 25%                       | 25 / 93%           | 6 / 23%            | 46,88         | <0,001 |        |
|                         |   | -                                 | 21 / 75%                      | 2 / 7%             | 20 / 77%           |               |        |        |
|                         | IgG-антитела к $\beta_2$ -гликопротеину > 4,8 ЕД/мл | +                                 | -                             | 27 / 100%          | -                  | 447,4         | <0,001 |        |
|                         |   | -                                 | 28 / 100%                     | -                  | 26 / 100%          |               |        |        |
|                         | Маркеры риска группы 3                              | Лютеинизирующий гормон > 5,1 МЕ/л | +                             | 2 / 8%             | 6 / 23%            | 25 / 97%      | 58,14  | <0,001 |
|                         |   |                                   | -                             | 26 / 92%           | 21 / 77%           | 1 / 3%        |        |        |
| Пролактин > 136 нмоль/л |   | +                                 | -                             | -                  | 26 / 100%          | 208,8         | <0,001 |        |
|                         |   | -                                 | 28 / 100%                     | 27 / 100%          | -                  |               |        |        |
| Эстрадиол > 237 пмоль л |   | +                                 | -                             | 1 / 4%             | 26 / 100%          | 881,0         | <0,001 |        |
|                         |   | -                                 | 28 / 100%                     | 26 / 96%           | -                  |               |        |        |

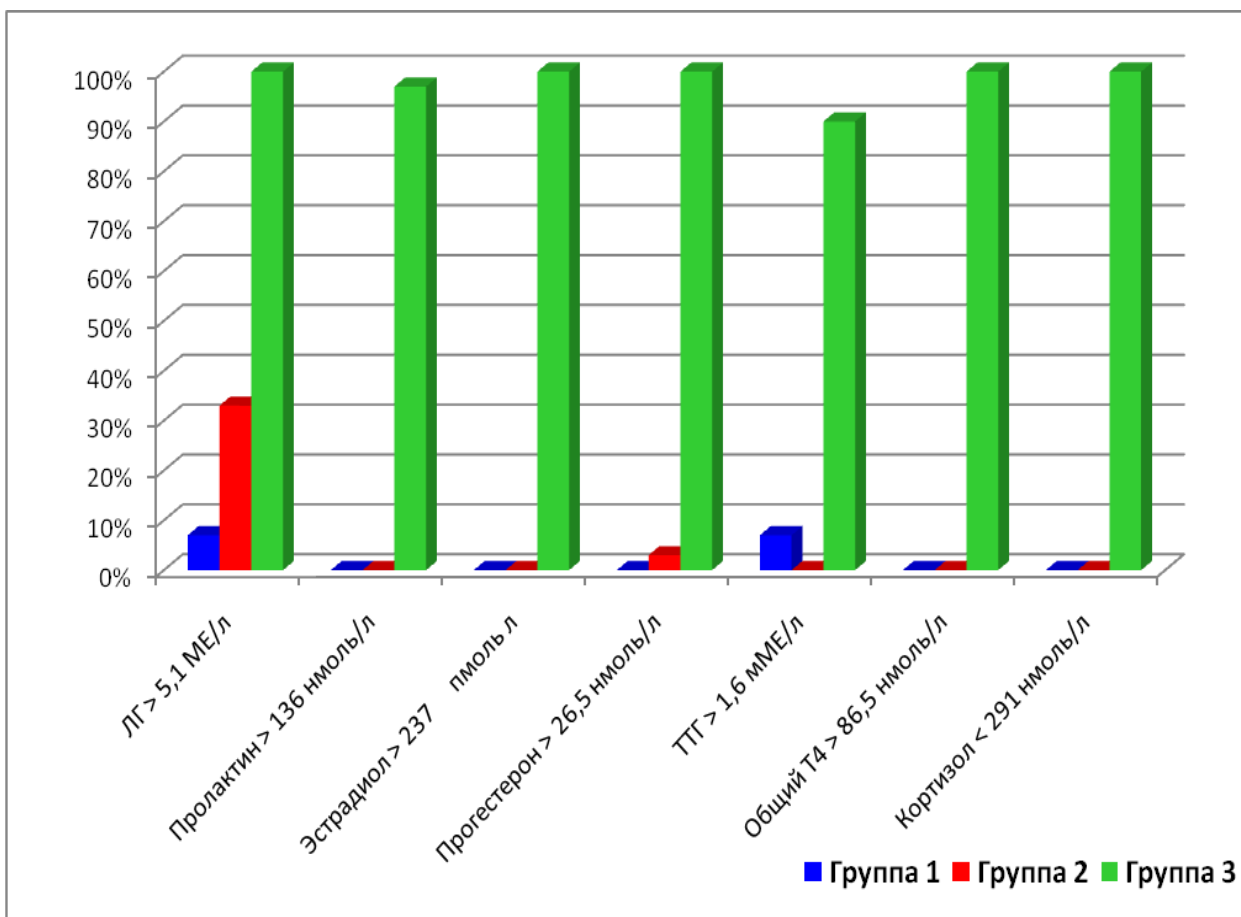
| 1                      | 2                                     | 3 | 4         | 5         | 6         | 7     | 8      |
|------------------------|---------------------------------------|---|-----------|-----------|-----------|-------|--------|
| Маркеры риска группы 3 | Прогестерон<br>> 26,5 нмоль/л         | + | 2 / 8%    | 3 / 12%   | 26 / 100% | 287,8 | <0,001 |
|                        |                                       | - | 26 / 92%  | 24 / 88%  | -         |       |        |
|                        | Тиреотропный<br>гормон<br>> 1,6 мМЕ/л | + | 3 / 11%   | 1 / 4%    | 24 / 93%  | 118,6 | <0,001 |
|                        |                                       | - | 25 / 89%  | 26 / 96%  | 2 / 7%    |       |        |
|                        | Общий тироксин<br>> 86,5 нмоль/л      | + | 1 / 4%    | 1 / 4%    | 26 / 100% | 881,0 | <0,001 |
|                        |                                       | - | 27 / 96%  | 26 / 96%  | -         |       |        |
|                        | Кортизол<br>< 291 нмоль/л             | + | -         | -         | 26 / 100% | 304,0 | <0,001 |
|                        |                                       | - | 28 / 100% | 27 / 100% | -         |       |        |

Примечание: n - число женщин в группе; F - критерий Фишера для распределения положительных результатов определения маркеров в разных группах; p - вероятность различий в распределении по критерию Фишера; серым цветом обозначена достоверность различий при  $p < 0,05$



**Рис. 82. Частота встречаемости отдельных маркеров нарушений репродукции, ассоциированных с иммунологическими сдвигами, в группах исследования**





**Рис. 83. Частота встречаемости отдельных маркеров нарушений репродукции, ассоциированных с гормональными сдвигами, в группах исследования**

Данные, показанные в таблице и на рисунках, отчетливо демонстрируют, что все отобранные показатели в полной мере могут соответствовать уровню маркеров двух категорий нарушений репродуктивного здоровья. Об этом свидетельствует достоверность статистической оценки данных в каждой группе, для чего был использован статистический метод ONE WAY ANOVA. Особенность этого метода заключается в том, что он выявляет различия между частотными данными даже в тех случаях, когда в отдельных группах имеется единичное число наблюдений или даже отсутствие наблюдений.

Так, для оценки группы риска 2 с преобладанием иммунологических сдвигов (рисунок 82) всего было отобрано 8 маркеров. Все эти маркеры были отмечены у 22 человек (82%) группы 2, у 1 человека этой группы (4%) было отмечено 6 маркеров из 8 и у 4-х человек группы 2 - 5 маркеров из 8. Эти данные показывают,

что в единичных случаях, когда у женщины обнаруживается, например, 5 или 6 маркеров из 8, интерпретировать полученные данные довольно сложно.

Что касается встречаемости маркеров гормональных сдвигов (рисунок 83), характерных для группы риска 3, то они, как и следовало полагать, отчетливо выражены в этой группе. В остальных группах исследования эти маркеры встречаются в единичных случаях. Исключение из этого правила составляет только более высокий уровень лютеинизирующего гормона, который регистрируется примерно у четвертой части женщин, относящихся к группе риска 2, что не препятствует в целом причислению этих женщин к группе риска по нарушению репродуктивного здоровья.

Кроме того, результаты, полученные как при анализе маркеров группы риска 2, так и группы риска 3, позволяют выдвинуть предположение о том, что диагностическое значение каждого из маркеров неоднозначно, в связи с чем желательно было бы для каждого показателя получить свой весовой коэффициент и разработать принцип интегральной оценки по прогнозированию у женщин российской популяции риска нарушений репродукции преимущественно иммунологического и гормонального генеза.

В соответствии с выдвинутым предположением по всем 8 признакам группы риска, ассоциированного с иммунологическими сдвигами, был проведен регрессионный анализ, при этом было получено уравнение регрессии, представленное в виде формулы 2.

Формула 2

$$0,257*[\text{число ЦТЛ}] + 0,266*[\text{число ЕК}] + 0,122*[\text{число В-лф}] + \\ + 0,107*[\text{уровень IgG}] + 0,209*[\text{уровень АТ к } \beta_2\text{-ГП}]$$

В процессе получения уравнения регрессия статистическая программа исключила 3 показателя (число Т-хелперов, число ЕКТ и уровень антител к фосфолипидам человека), а из остальных 5 показателей крови наиболее информативными, судя по величине весовых коэффициентов, оказались число

цитотоксических Т-лимфоцитов, число естественных киллеров и уровень IgG-аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеинам.

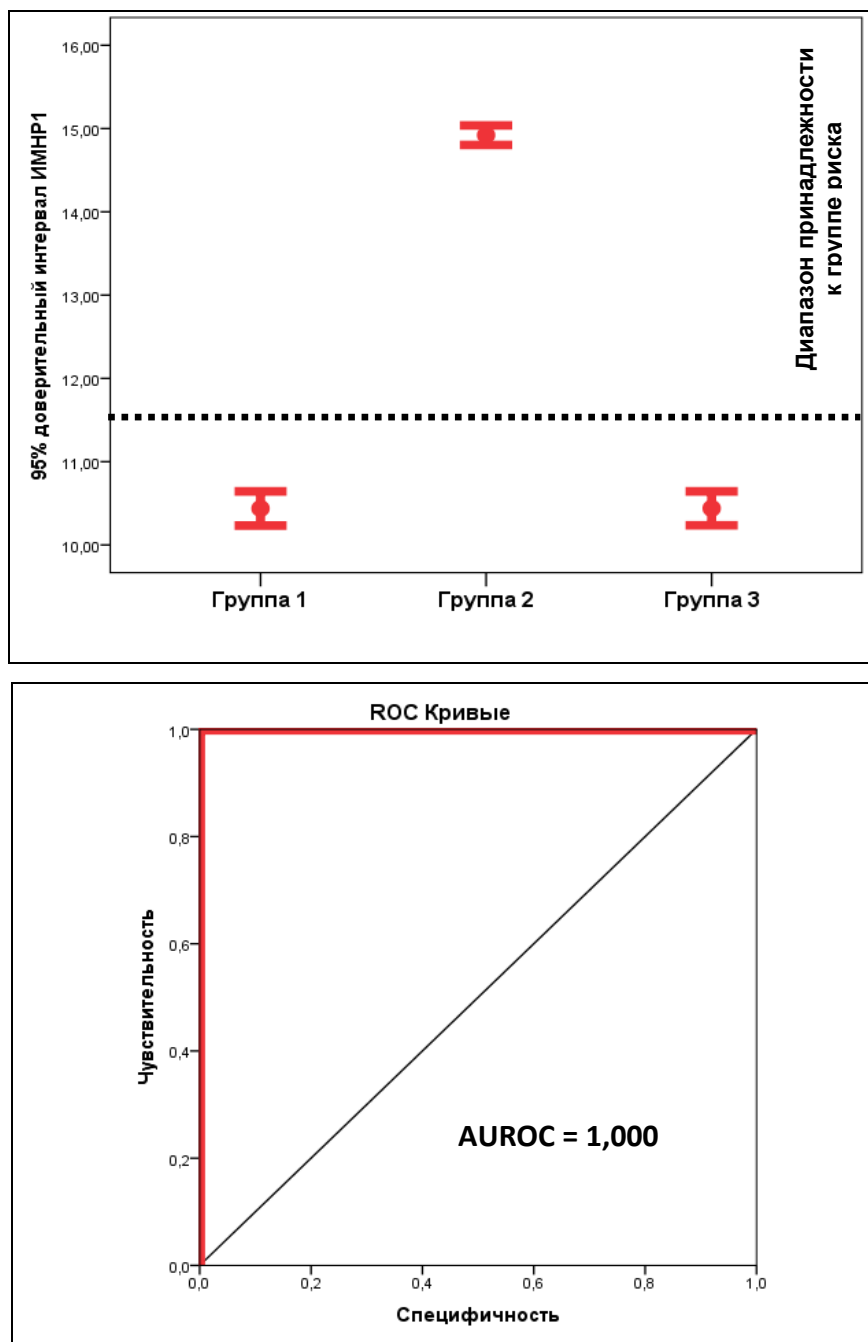
Полученные данные имеют не только прикладное значение, но и позволяют сделать вывод о некоторых патогенетических особенностях развития нарушений репродуктивной функции с участием иммунных механизмов, поскольку дают основание предполагать, что в их основе лежит цитотоксический потенциал клеток иммунной системы, а также элементы антифосфолипидных реакций с нарушениями в системе гемостаза.

Далее у женщин всех исследуемых групп данные, соответствующие 5 информативным маркерам группы 2, были подставлены в уравнение регрессии. В результате в каждом случае был получен показатель, обозначаемый нами в дальнейшем как *интегральный маркер нарушения репродукции 1 (ИМНР1)*.

На основе полученного интегрального маркера в каждой группе определялись его 95% доверительные интервалы и проводилось построение ROC-кривых с расчетом AUROC, как это показано на рисунке 84.

Как следует из рисунка, определение интегрального маркера на основе уравнения линейной регрессии позволяет довести прогностическое значение теста практически до абсолютного (AUROC = 1,0). Более детальный анализ с использованием стандартных отклонений 95% доверительного интервала показал, что максимум отклонений в группах сравнения приходится на величину 11,5 и, следовательно, прогностически значимым отклонением величины ИМНР1 являются значения выше 11,5.

Иными словами, используя 5 иммунологических показателей и предлагаемое уравнение регрессии, можно рассчитать величину интегрального маркера, которая при значении >11,5 позволяет отнести женщину к группе риска по нарушению репродуктивного здоровья, связанного с иммунологическими механизмами.



**Рис. 84. 95% доверительные интервалы интегрального маркера нарушений репродукции 1 (ИМНР1) вследствие иммунологических сдвигов у женщин российской популяции и ROC-кривая прогностического значения теста (пунктирной линией обозначена граница между диапазонами значений прогностически значимых величин ИМНР и таковыми в группах сравнения)**

Аналогичное исследование, основанное на регрессивном анализе, было проведено и для группы риска 3. В этом случае, используя 7 показателей гормонального статуса, также было получено уравнение регрессии, представленное в формуле 3.

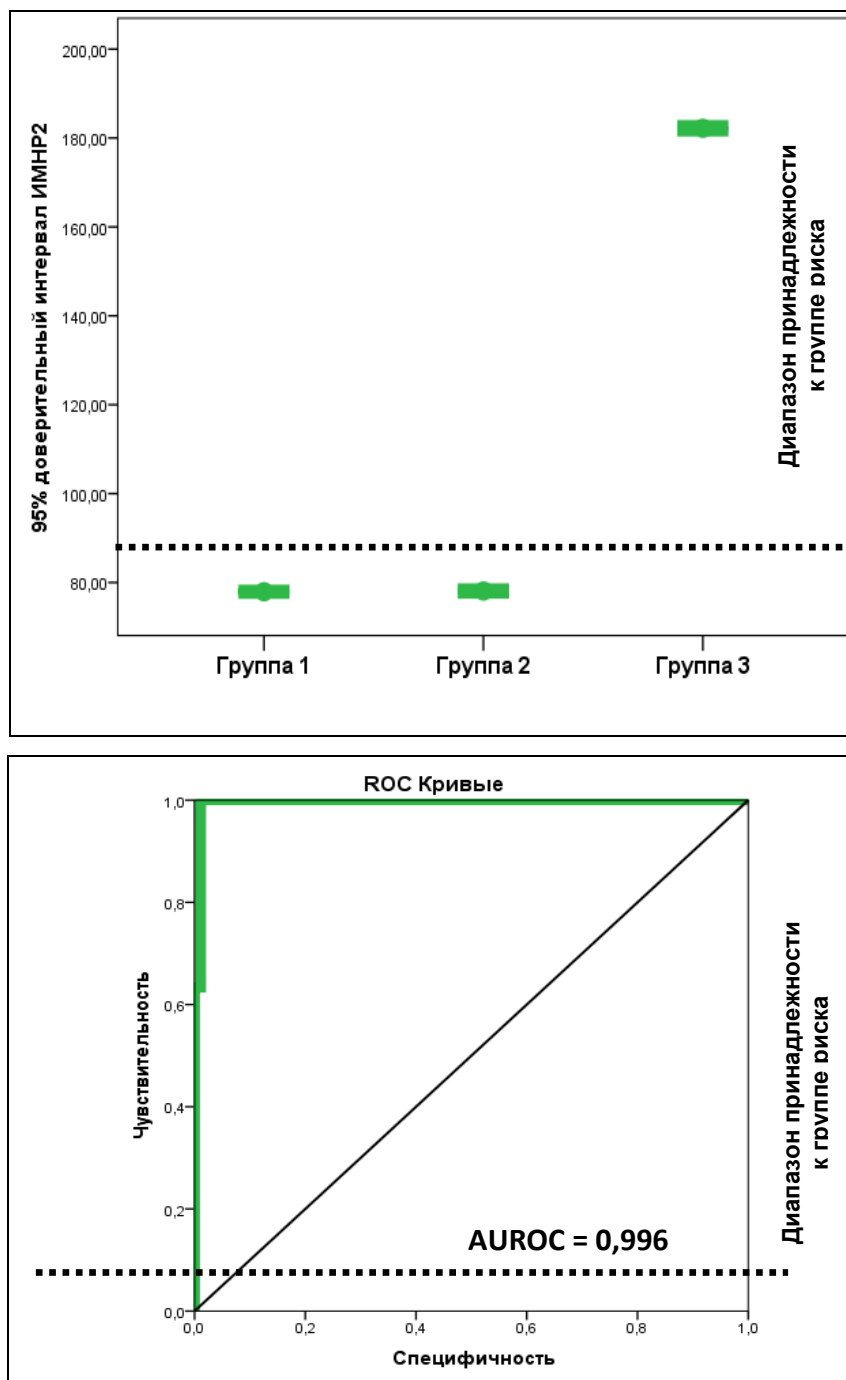
$$0,341*[пролактин] + 0,257*[эстрадиол] + 0,184*[общий T4] - \\ - 0,153*[кортизол]$$

В данном случае из формулы статистической программой были исключены три показателя - уровни лютеинизирующего гормона, прогестерона, тиреотропного гормона, а остальные 4 показателя вошли в уравнение регрессии, при этом наибольшей информативностью обладали уровни пролактина (весовой коэффициент 0,341) и эстрадиола (весовой коэффициент 0,257).

Результаты расчета интегрального маркера у всех наблюдаемых женщин (*интегрального маркера нарушений репродукции 2 - ИМНР2*) с последующим групповым определением его 95% доверительного интервала и соответствующего ему AUROC представлены на рисунке 85.

Как видно на рисунке, определение ИМНР2 на основе уравнения линейной регрессии позволило получить диагностический тест, прогностическое значение которого, как и в случае ИМНР1, было чрезвычайно высоко (AUROC = 0,996).

Детальный анализ стандартных отклонений уравнений регрессии по группам сравнения (группы 1 и 2) показал, что их максимум составляет 82. Следовательно, при значениях ИМНР2 выше 85 женщину еще на донозологическом этапе можно с полным основанием отнести к группе риска по нарушению репродуктивного здоровья, связанного с гормональными сдвигами.



**Рис. 85. 95% доверительные интервалы интегрального маркера нарушений репродукции 2 (ИМНР2) вследствие гормональных сдвигов у женщин российской популяции и ROC-кривая прогностического значения теста**

(пунктирной линией обозначена граница между диапазонами значений прогностически значимых величин ИМНР и таковыми в группах сравнения)

Таким образом, для российской популяции женщин удалось разработать два интегральных маркера, которые практически с абсолютной прогностической значимостью позволяют предполагать у них нарушения репродуктивной функции различного генеза.

### **6.1.2. Контроль эффективности интегральных маркеров в распознавании нарушений репродуктивного здоровья у женщин российской популяции**

Для контроля эффективности разработанных интегральных маркеров нарушений репродукции 1 и 2 у женщин российской популяции была специально сформирована группа из 30 нерожавших женщин. Это были недавно вступившие в брак молодые женщины, до момента обследования не рожавшие, но планирующие в ближайшее время беременность. Эти женщины с отсутствием акушерского анамнеза составили группу исследования под номером 4.

Целью обследования группы 4 была попытка прогностически оценить у этих женщин состояние репродуктивного здоровья с использованием разработанных нами интегральных маркеров нарушения репродукции (ИМНР1 или ИМНР2), чтобы подтвердить или не подтвердить их эффективность. Для этого все женщины названной группы после лабораторного обследования подвергались длительному (3-летнему) наблюдению за состоянием их детородной функции. Четыре женщины, у которых беременность в течение последующих трех лет так и не наступила, впоследствии были исключены из исследования, так как в основе этого явления могут лежать нарушения не только женского, но и мужского репродуктивного здоровья или высокая степень соответствия генотипов супружеской пары.

Характеристика информативных лабораторных показателей этой группы из 26 женщин с точки зрения их соответствия референсным значениям показателей для российской популяции, входящих в состав ИМНР1 и ИМНР2, а также степень

попадания лабораторных показателей в диапазоны прогностически значимых величин представлены в таблице 32.

**Таблица 32.** Характеристика группы сравнения 4 (нерожавшие женщины российской популяции) с позиций их соответствия референсным значениям и наличия маркеров риска

| Маркеры групп риска как компоненты ИМНР1 и ИМНР2      | Диапазон референсных значений | Процент женщин с показателем в референсном диапазоне | Число/процент женщин с показателем группы риска |
|---|-------------------------------|--|---|
| Цитотоксические Т-клетки (CD3+CD8+) > 20,2%           | 16,8 - 26,8                   | 26 / 100%  | 2 / 8%  |
| Естественные киллеры (CD16+CD56+) > 14,6%             | 10,6 - 18,8                   | 26 / 100%  | 2 / 8%  |
| В-лимфоциты (CD19+) > 9,3%                            | 5,4 - 13,6                    | 26 / 100%  | 1 / 4%  |
| IgG > 10,6 мг/мл                                      | 8,6 - 13,6                    | 26 / 100%  | 7 / 27%   |
| IgG-антитела к $\beta_2$ -гликопротеину-1 > 4,3 ЕД/мл | 2,0 - 7,2                     | 26 / 100%  | 3 / 12%   |
| Пролактин > 136 мМЕ/мл                                | 121,0 - 224,2                 | 26 / 100%  | 8 / 31%   |
| Эстрадиол > 237 пмоль/л                               | 228,0 - 253,6                 | 26 / 100%  | 14 / 54%  |
| Общий тироксин > 86,5 нмоль/л                         | 78,8 - 120,0                  | 26 / 100%  | 3 / 12%   |
| Кортизол < 291 нмоль/л                                | 214,3 - 341,9                 | 26 / 100%  | 5 / 20%   |

Как следует из таблицы, все тестируемые показатели женщин, вошедших в группу 4, полностью входят в диапазоны референсных значений. В то же время от 1 до 14 женщин из могут иметь показатели, входящие в состав интегральных маркеров ИМНР1 и ИМНР2, в диапазонах риска для каждого показателя, установленных в главах 4 и 5. Трудно предположить, что все случайно отобранные и клинически здоровые женщины имеют нарушения репродуктивного здоровья, а факт попадания их отдельных показателей крови в диапазоны прогностически значимых величин лишней раз показывает, что каждый отдельный показатель, как и их произвольная совокупность, вряд ли могут служить критериями для



прогнозирования нарушенных репродуктивных функций. В связи с этим особого внимания заслуживает контроль эффективности такого прогноза, не по отдельным лабораторным признакам, а по интегральным маркерам нарушений репродукции.

С этой целью для каждой женщины, вошедшей в группу 4, были рассчитаны оба уравнения регрессии с целью определения интегральных маркеров нарушения репродуктивного здоровья 1 и 2 (ИМНР1 и ИМНР2). Исходные данные и итоги расчетов обоих интегральных маркеров с учетом результатов последующего акушерско-гинекологического наблюдения каждой из 26 женщин в течение последующих трех лет представлены в полном объеме в таблице 33

**Таблица 33.** Индивидуальные данные и результаты определения ИМНР1 и ИМНР2 у нерожавших женщин

| № п/п | Исходные данные и результаты расчета ИМНР1 (прогностически значимый диапазон > 11,5) | Исходные данные и результаты расчета ИМНР2 (прогностически значимый диапазон > 85) | Акушерский 3-х летний анамнез   |
|-------|--|--|---|
| 1     | 2  | 3  | 4   |
| 1.    | $0,257*16,7 + 0,266*12,6 + 0,122*7,9 + 0,107*10,3 + 0,209*6,2 = 11,04$               | $0,341*310,7 + 0,257*300,8 + 0,184*83,4 - 0,153*309,0 = 151,33$                    | Невынашивание одной беременности и одна беременность, завершившаяся рождением здорового ребенка |
| 2.    | $0,257*17,0 + 0,266*12,6 + 0,122*6,0 + 0,107*9,5 + 0,209*2,4 = 10,0$                 | $0,341*139,0 + 0,257*232,0 + 0,184*82,3 - 0,153*312,5 = 74,36$                     | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка                                       |
| 3.    | $0,257*17,7 + 0,266*11,6 + 0,122*8,2 + 0,107*9,8 + 0,209*7,0 = 10,17$                | $0,341*130,6 + 0,257*268,4 + 0,184*84,7 - 0,153*310,0 = 81,29$                     | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка                                       |
| 4.    | $0,257*17,2 + 0,266*11,7 + 0,122*5,0 + 0,107*10,5 + 0,209*2,3 = 9,76$                | $0,341*127,6 + 0,257*259,6 + 0,184*84,6 - 0,153*308,1 = 78,38$                     | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка                                       |
| 5.    | $0,257*17,3 + 0,266*13,2 + 0,122*6,3 + 0,107*9,3 + 0,209*3,0 = 9,38$                 | $0,341*130,1 + 0,257*200,9 + 0,184*125,7 - 0,153*210,6 = 86,91$                    | Невынашивание одной беременности  |

| 1   | 2   | 3  | 4  |
|-----|---|--|--|
| 6.  | $0,257*24,8 + 0,266*16,8 +$<br>$+ 0,122*12,9 + 0,107*11,7 +$<br>$+ 0,209*7,6 = 15,28$ | $0,341*138,7 + 0,257*231,3 +$<br>$+ 0,184*83,4 - 0,153*307,7 =$<br>$= 75,02$ | Преждевременные<br>роды с потерей<br>плода                         |
| 7.  | $0,257*17,7 + 0,266*10,4 +$<br>$+ 0,122*6,0 + 0,107*8,6 +$<br>$+ 0,209*2,6 = 9,53$    | $0,341*130,1 + 0,257*230,0 +$<br>$+ 0,184*84,7 - 0,153*310,7 =$<br>$= 71,40$ | Две беременности<br>завершилась<br>рождением<br>здоровых детей     |
| 8.  | $0,257*18,5 + 0,266*11,9 +$<br>$+ 0,122*7,4 + 0,107*10,2 +$<br>$+ 0,209*2,4 = 10,45$  | $0,341*130,0 + 0,257*249,5 +$<br>$+ 0,184*87,8 - 0,153*311,2 =$<br>$= 77,0$  | Одна беременность<br>завершилась<br>рождением<br>здорового ребенка |
| 9.  | $0,257*16,5 + 0,266*13,5 +$<br>$+ 0,122*7,3 + 0,107*10,6 +$<br>$+ 0,209*2,6 = 10,42$  | $0,341*132,2 + 0,257*230,0 +$<br>$+ 0,184*85,3 - 0,153*308,2 =$<br>$= 72,73$ | Одна беременность<br>завершилась<br>рождением<br>здорового ребенка |
| 10. | $0,257*18,8 + 0,266*11,9 +$<br>$+ 0,122*7,2 + 0,107*10,8 +$<br>$+ 0,209*2,3 = 10,53$  | $0,341*131,3 + 0,257*258,0 +$<br>$+ 0,184*83,9 - 0,153*310,2 =$<br>$= 79,07$ | Одна беременность<br>завершилась<br>рождением<br>здорового ребенка |
| 11. | $0,257*17,0 + 0,266*11,2 +$<br>$+ 0,122*4,7 + 0,107*9,7 +$<br>$+ 0,209*1,8 = 9,35$    | $0,341*132,5 + 0,257*269,8 +$<br>$+ 0,184*89,9 - 0,153*309,0 =$<br>$= 83,8$  | Одна беременность<br>завершилась<br>рождением<br>здорового ребенка |
| 12. | $0,257*20,6 + 0,266*12,4 +$<br>$+ 0,122*5,3 + 0,107*7,9 +$<br>$+ 0,209*2,6 = 10,65$   | $0,341*138,0 + 0,257*241,5 +$<br>$+ 0,184*84,6 - 0,153*252,2 =$<br>$= 86,11$ | Невынашивание<br>одной<br>беременности                             |
| 13. | $0,257*18,7 + 0,266*12,3 +$<br>$+ 0,122*6,1 + 0,107*10,1 +$<br>$+ 0,209*2,4 = 10,43$  | $0,341*139,0 + 0,257*219,0 +$<br>$+ 0,184*83,8 - 0,153*291,0 =$<br>$= 74,58$ | Одна беременность<br>завершилась<br>рождением<br>здорового ребенка |
| 14. | $0,257*19,9 + 0,266*10,4 +$<br>$+ 0,122*6,3 + 0,107*9,5 +$<br>$+ 0,209*2,6 = 10,23$   | $0,341*129,6 + 0,257*280,3 +$<br>$+ 0,184*82,2 - 0,153*310,5 =$<br>$= 83,86$ | Одна беременность<br>завершилась<br>рождением<br>здорового ребенка |
| 15. | $0,257*19,2 + 0,266*12,4 +$<br>$+ 0,122*5,5 + 0,107*10,3 +$<br>$+ 0,209*2,3 = 10,51$  | $0,341*131,1 + 0,257*270,0 +$<br>$+ 0,184*84,9 - 0,153*310,7 =$<br>$= 82,19$ | Одна беременность<br>завершилась<br>рождением<br>здорового ребенка |
| 16. | $0,257*18,4 + 0,266*12,9 +$<br>$+ 0,122*7,0 + 0,107*9,8 +$<br>$+ 0,209*2,6 = 10,63$   | $0,341*138,4 + 0,257*271,5 +$<br>$+ 0,184*81,7 - 0,153*308,6 =$<br>$= 82,51$ | Одна беременность<br>завершилась<br>рождением<br>здорового ребенка |

|          |   |   |   |
|----------|---|---|---|
| 17.      | $0,257*17,8 + 0,266*13,9 + 0,122*7,8 + 0,107*11,1 + 0,209*2,4 = \mathbf{11,15}$ | $0,341*139,3 + 0,257*274,0 + 0,184*80,9 - 0,153*317,0 = \mathbf{84,31}$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |
| <b>1</b> | <b>2</b>  | <b>3</b>  | <b>4</b>  |
| 18.      | $0,257*17,4 + 0,266*11,3 + 0,122*8,3 + 0,107*8,8 + 0,209*2,6 = \mathbf{10,01}$  | $0,341*131,6 + 0,257*227,0 + 0,184*84,8 - 0,153*308,2 = \mathbf{71,67}$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |
| 19.      | $0,257*17,7 + 0,266*13,6 + 0,122*7,2 + 0,107*9,4 + 0,209*2,3 = \mathbf{10,54}$  | $0,341*131,0 + 0,257*270,3 + 0,184*84,6 - 0,153*307,4 = \mathbf{82,68}$ | Две беременности завершились рождением здоровых детей     |
| 20.      | $0,257*18,1 + 0,266*15,2 + 0,122*5,0 + 0,107*11,9 + 0,209*3,0 = \mathbf{11,23}$ | $0,341*135,6 + 0,257*220,0 + 0,184*85,6 - 0,153*309,9 = \mathbf{71,11}$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |
| 21.      | $0,257*17,8 + 0,266*10,6 + 0,122*6,1 + 0,107*9,3 + 0,209*2,6 = \mathbf{8,71}$   | $0,341*131,0 + 0,257*221,5 + 0,184*85,7 - 0,153*290,2 = \mathbf{72,98}$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |
| 22.      | $0,257*18,5 + 0,266*11,2 + 0,122*8,7 + 0,107*9,5 + 0,209*2,4 = \mathbf{10,34}$  | $0,341*130,2 + 0,257*263,0 + 0,184*84,8 - 0,153*312,3 = \mathbf{79,88}$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |
| 23.      | $0,257*19,5 + 0,266*10,0 + 0,122*6,3 + 0,107*9,5 + 0,209*2,6 = \mathbf{9,95}$   | $0,341*320,0 + 0,257*301,5 + 0,184*85,7 - 0,153*207,5 = \mathbf{170,6}$ | Имеется невынашивание беременности                        |
| 24.      | $0,257*18,1 + 0,266*11,6 + 0,122*6,6 + 0,107*11,1 + 0,209*2,3 = \mathbf{10,23}$ | $0,341*131,4 + 0,257*218,7 + 0,184*85,3 - 0,153*211,4 = \mathbf{84,37}$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |
| 25.      | $0,257*18,2 + 0,266*12,4 + 0,122*5,4 + 0,107*11,0 + 0,209*2,6 = \mathbf{10,37}$ | $0,341*135,4 + 0,257*220,0 + 0,184*84,9 - 0,153*314,4 = \mathbf{70,24}$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |
| 26.      | $0,257*17,6 + 0,266*13,4 + 0,122*4,8 + 0,107*9,1 + 0,209*3,5 = \mathbf{10,41}$  | $0,341*125,8 + 0,257*210,0 + 0,184*85,4 - 0,153*310,5 = \mathbf{65,08}$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |

Примечание: красным цветом обозначено неблагоприятное отклонение маркера от показателей женщин с сохранным репродуктивным здоровьем

Как следует из таблицы, длительное (трехлетнее) наблюдение за 26 нерожавшими женщинами с развившейся впоследствии беременностью/-беременностями показало, что в 21 случае беременность наступила и завершилась рождением здорового ребенка, а в двух случаях даже двух детей. У четырех женщин было отмечено невынашивание беременности (в одном случае оно сочеталось со второй беременностью, завершившейся благополучно), а у одной женщины были преждевременные роды с потерей ребенка.

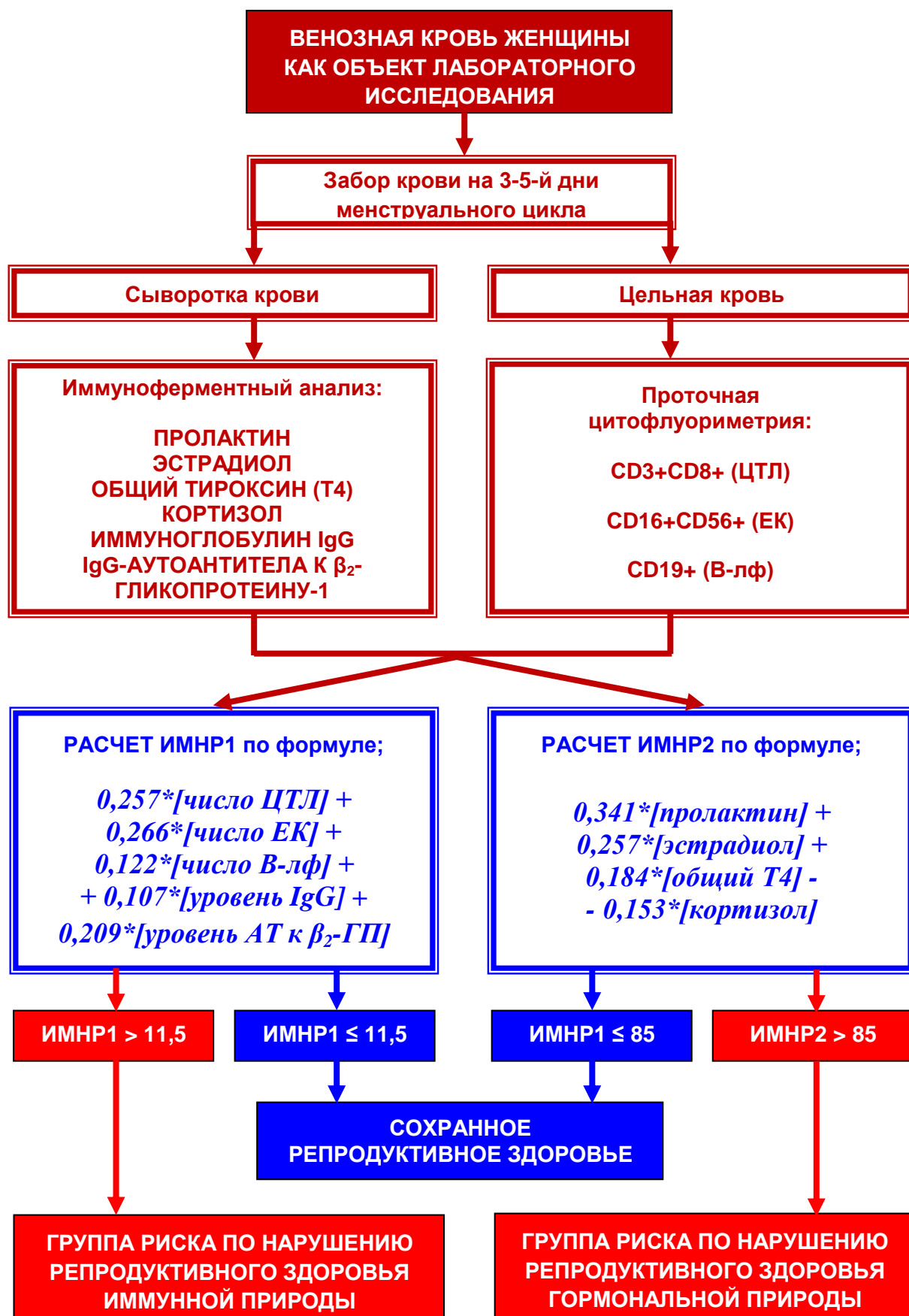
Определение интегрального маркера нарушений репродукции, связанных с преимущественными сдвигами иммунного статуса (ИМНР1), позволило отнести женщину в группу риска только в одном случае ( $ИМНР1 > 11,5$ ). В катамнезе именно у этой женщины развились преждевременные роды на 28-й неделе, при этом плод спасти не удалось.

У четырех женщин с невынашиванием беременности были отмечены высокие значения ИМНР2 ( $> 85$ ), ассоциированного с гормональными сдвигами. Иными словами, в этих случаях значения ИМНР2 довольно четко указывали на возможность гормон-опосредованного нарушения репродуктивной функции, хотя показатели гормонального статуса в данном случае были в зоне референсных значений.

Таким образом, предложенные интегральные маркеры нарушений репродукции ИМНР1 и ИМНР2 для популяции российских женщин, действительно, могут служить критериями отбора женщин в группу риска по нарушениям репродуктивного здоровья, соответственно, иммунологического и гормонального генеза.

### **6.1.3. Алгоритм проведения скрининговых исследований для прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья на донозологическом этапе у женщин российской популяции**

Проведенные исследования, основанные на тестировании показателей гормонального статуса, иммунного статуса, признаков антифосфолипидных реакций, не выходящих за рамки референсных значений, были положены в основу разработки схемы прогнозирования возможных нарушений репродуктивного здоровья у женщин российской популяции (рисунок 86).



**Рис. 86.** Алгоритм прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья на донозологическом этапе у женщин российской популяции

Как следует из представленных материалов работы, наиболее актуальным для организации профилактических мероприятий по поддержанию репродуктивного здоровья у молодых женщин в отсутствие акушерского анамнеза и клинических признаков заболеваний половой сферы (на донозологическом этапе) является прогнозирование степени риска возможных нарушений репродукции.

С этой точки зрения предлагаемый нами алгоритм обследования таких женщин отвечает требованиям современного здравоохранения и способствует решению важных медико-социальных задач.

Обследование женщин рекомендуется проводить на 3-5-й дни менструального цикла, поскольку в схему обследования входят такие гормоны как эстрадиол и пролактин, определение уровня которых проводится именно в эти сроки.

Забор крови осуществляется в виде двух образцов в две пробирки. Одна пробирка с ЭДТА для получения образца цельной крови с целью фенотипирования лимфоцитов (цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллеров, В-лимфоцитов) методом проточной цитофлуориметрии,

Вторая сухая пробирка предназначена для получения сыворотки крови с целью определения в этом биологическом материале уровней гормонов (пролактина, эстрадиола, общего тироксина, кортизола), иммуноглобулинов класса IgG, а также IgG-аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеину I. Полученные количественные лабораторные данные подставляют в формулы для расчета ИМНР1 и ИМНР2.

Критерием оценки ИМНР1 служит величина 11,5. Если ИМНР1 у женщины выше этой величины, женщину относят в группу риска по нарушению репродуктивного здоровья. Ей в дальнейшем рекомендуется детальное исследование гормонального статуса и наблюдение акушера-гинеколога.

Если же ИМНР1 равен или ниже 11,5 считают, что женщина с позиций репродуктивной функции условно здорова. Такой же вывод делают и в тех случаях, когда ИМНР2 равен или ниже 85, поскольку именно эта величина названного маркера является критериальной.

При величине ИМНР2 выше 85 женщину также относят к группе риска с возможным нарушением репродуктивной функции, но в рекомендации по ее обследованию, помимо наблюдения акушера-гинеколога, включают характеристику иммунного статуса - более широкий спектр фенотипирования лимфоцитов, получение их функциональных характеристик, определение уровней иммуноглобулинов, обнаружение аутоантител к компонентам щитовидной железы, системы гемостаза, фосфолипидам, тесты на наличие в крови волчаночного антикоагулянта, при необходимости и при наличии возможностей - иммуногенетические исследования.

Обозначенные тесты не являются рутинными, тем не менее они открывают весьма конкретные новые возможности для прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья

## **6.2. Эффективность системы определения риска нарушений репродуктивного здоровья женщин таджикской популяции**

### **6.2.1. Разработка интегральных маркеров нарушений репродукции у женщин таджикской популяции**

В таджикской популяции женщин, как было определено в предыдущих разделах исследования, система маркеров нарушений репродуктивного здоровья в рамках установленных фенотипических и генотипических особенностей значительно отличалась от таковых у таджикских женщин и также позволяла выявлять две категории признаков нарушений репродукции - связанных с отклонениями в гормональном и иммунном статусе (группа 6) или развитием антифосфолипидных реакций (группа 7).

Для группы 6 было установлено 12 маркеров из числа гормональных и иммунологических данных, а для группы 7 - 3 маркера из числа признаков антифосфолипидных реакций. Задачей данного раздела исследований является

попытка разработать на этой основе интегральные маркеры каждой группы риска (6 и 7), которые учитывали бы вклад каждого информативного показателя в общую систему прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья по каждой группе риска, как это было сделано для популяции российских женщин.

Для выполнения этой задачи, прежде всего, определялось, с какой частотой каждый из маркеров регистрируется в группах обследованных таджикских женщин с целью уточнения роли отдельных маркеров в общей системе тестирования. Кроме того, подобный анализ помог бы получить представление о том, достаточно ли опираться на единичные маркеры риска или целесообразно перейти к разработке интегрального маркера. Результаты такого исследования по всем группам наблюдения представлены в таблице 34 и на рисунках 87-88.

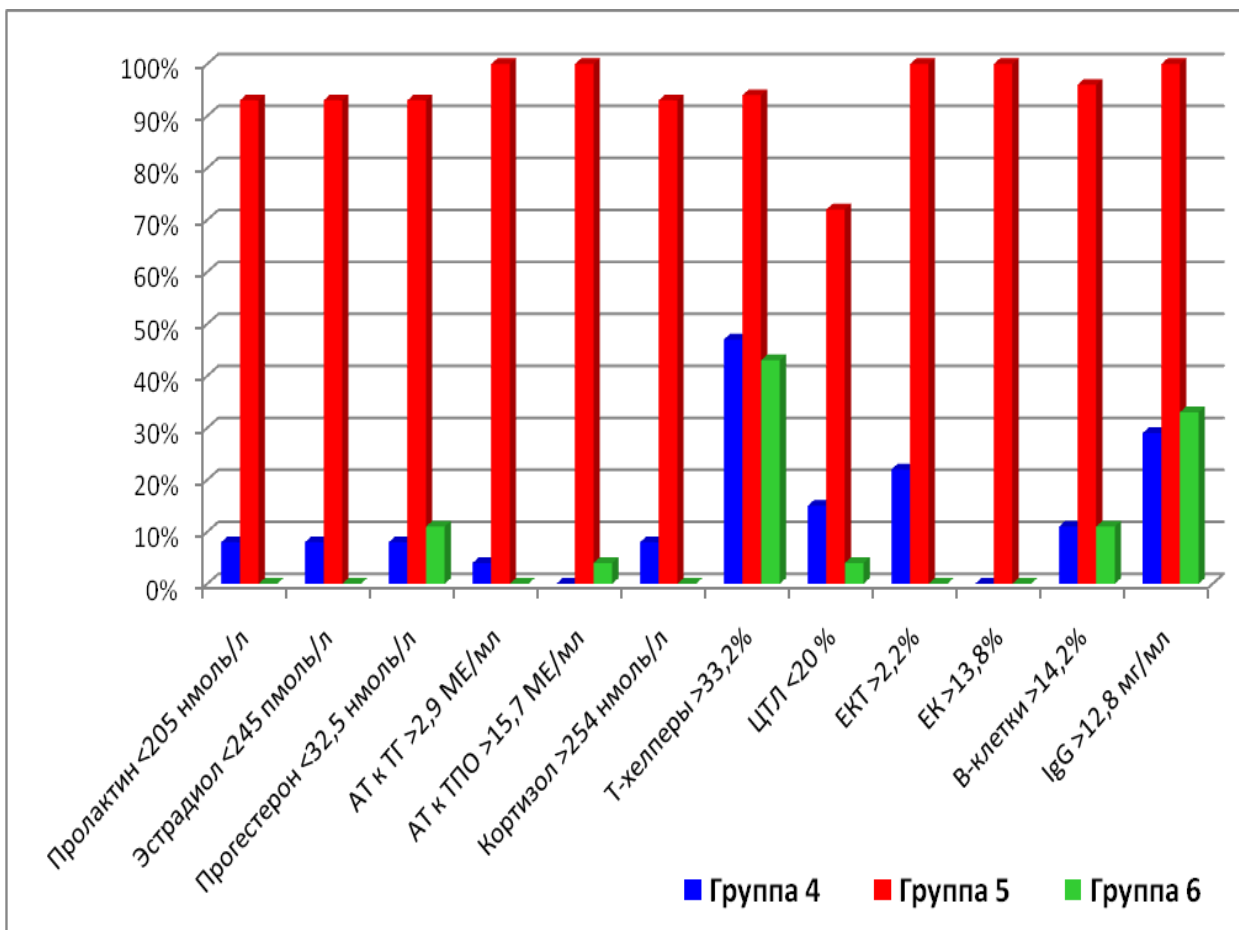
**Таблица 33.** Частота встречаемости маркеров риска в группах исследования женщин таджикской популяции

| Маркеры групп риска    |  | Результат | Частота встречаемости (чел/%) |                    |                    | One way ANOVA |        |
|------------------------|--|-----------|-------------------------------|--------------------|--------------------|---------------|--------|
|                        |  |           | Группа 1<br>n = 28            | Группа 2<br>n = 28 | Группа 3<br>n = 28 | F             | p      |
| 1                      | 2  | 3         | 4                             | 5                  | 6                  | 7             |        |
| Маркеры риска группы 6 | Пролактин<br>< 205 нмоль/л                   | +         | 2 / 8%                        | 28 / 93%           | -                  | 881,0         | <0,001 |
|                        |  | -         | 26 / 92%                      | -                  | 28 / 100%          |               |        |
|                        | Эстрадиол<br>< 245 пмоль/л                   | +         | 2 / 8%                        | 28 / 93%           | -                  | 881,0         | <0,001 |
|                        |  | -         | 26 / 92%                      | -                  | 28 / 100%          |               |        |
|                        | Прогестерон<br>< 32,5 нмоль/л                | +         | 2 / 8%                        | 28 / 93%           | 3 / 11%            | 35,94         | <0,001 |
|                        |  | -         | 26 / 92%                      | -                  | 25 / 89%           |               |        |
| 1                      | 2  | 3         | 4                             | 5                  | 6                  | 7             | 8      |
| Маркеры риска          | Аутоантитела к тиреоглобулину<br>> 2,9 МЕ/мл | +         | 1 / 4%                        | 28 / 100%          |                    | 881,0         | <0,001 |
|                        |  | -         | 27 / 96%                      | -                  | 28 / 100%          |               |        |

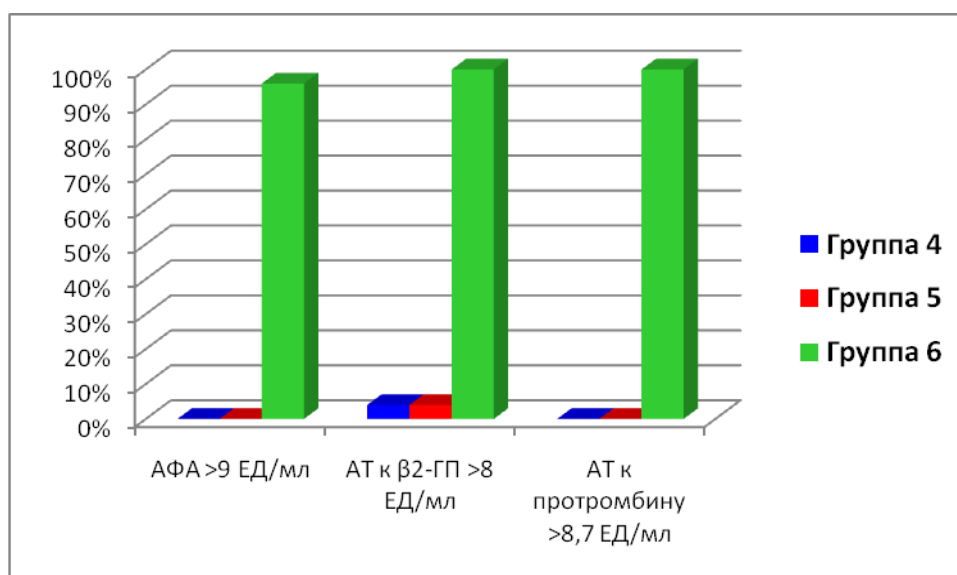


|   |  |                                       |           |           |           |          |        |        |
|---|--|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|--------|--------|
|   | Аутоантитела к тиреопероксидазе > 15,7 МЕ/мл | +                                     | -         | 28 / 100% | 1 / 4%    | 115,0    | <0,001 |        |
|   |  | -                                     | 28 / 100% | -         | 27 / 96%  |          |        |        |
|   | Кортизол > 254 нмоль/л                       | +                                     | 2 / 8%    | 28 / 93%  | -         | 8,016    | <0,001 |        |
|   |  | -                                     | 26 / 92%  | -         | 28 / 100% |          |        |        |
|   | Т-хелперы (CD3+CD4+) > 33,2%                 | +                                     | 13 / 47%  | 27 / 94%  | 12 / 43%  | 46,88    | <0,001 |        |
|   |  | -                                     | 15 / 53%  | 1 / 4%    | 16 / 57%  |          |        |        |
|   | Цитотоксические Т-клетки (CD3+CD8+) < 20 %   | +                                     | 4 / 15%   | 20 / 72%  | 1 / 4%    | 447,4    | <0,001 |        |
|   |  | -                                     | 24 / 85%  | 8 / 28%   | 27 / 92%  |          |        |        |
|   | ЕКТ (CD3+CD56+) > 2,2%                       | +                                     | 6 / 22%   | 28 / 100% | -         | 58,14    | <0,001 |        |
|   |  | -                                     | 22 / 78%  | -         | 28 / 100% |          |        |        |
|   | Естественные киллеры (CD16+CD56+) > 13,8%    | +                                     | -         | 28 / 100% | -         | 208,8    | <0,001 |        |
|   |  | -                                     | 28 / 100% | -         | 28 / 100% |          |        |        |
|   | В-лимфоциты (CD19+) > 14,2%                  | +                                     | 3 / 11%   | 27 / 96%  | 3 / 11%   | 881,0    | <0,001 |        |
|   |  | -                                     | 25 / 89%  | 1 / 4%    | 25 / 89%  |          |        |        |
|   | IgG > 12,8 мг/мл                             | +                                     | 8 / 29%   | 28 / 100% | 9 / 33%   | 287,8    | <0,001 |        |
|   |  | -                                     | 20 / 71%  | -         | 19 / 67%  |          |        |        |
|   | Маркеры риска группы 7                       | IgG-антитела к фосфолипидам > 9 ЕД/мл | +         | -         | -         | 27 / 96% | 118,6  | <0,001 |
|   |  |                                       | -         | 28 / 100% | 28 / 100% | 1 / 4%   |        |        |
| IgG-антитела к $\beta_2$ -гликопротеину-1 > 8 ЕД/мл |  | +                                     | 1 / 4%    | 1 / 4%    | 28 / 100% | 881,0    | <0,001 |        |
|   |  | -                                     | 27 / 96%  | 27 / 96%  | -         |          |        |        |
| IgG-антитела к протромбину > 8,7 ЕД/мл              |  | +                                     | -         | -         | 28 / 100% | 304,0    | <0,001 |        |
|   |  | -                                     | 28 / 100% | 28 / 100% | -         |          |        |        |

Примечание: n - число женщин в группе; F - критерий Фишера для распределения положительных результатов определения маркеров в разных группах; p - вероятность различий в распределении по критерию Фишера; серым цветом обозначена достоверность различий при  $p < 0,05$



**Рис. 87. Частота встречаемости отдельных маркеров нарушений репродукции, ассоциированных с гормонально-иммунологическими сдвигами, в группах исследования таджикской популяции**



**Рис. 88. Частота встречаемости отдельных маркеров нарушений репродукции, ассоциированных с антифосфолипидными реакциями, в группах исследования таджикской популяции**

Данные, представленные в таблице и на рисунках, в полной мере подтверждают эффективность маркеров нарушений репродукции, ассоциированных как с гормонально-иммунологическими отклонениями, так и с развитием антифосфолипидной реакции при дифференцированном подходе к их установлению.

Так, маркеры группы риска 6 в популяции таджикских женщин значительно выше по частоте встречаемости именно в этой группе и ни в одном случае не показывают величину ниже 70%. Во всех остальных группах частота встречаемости этих маркеров, как правило, находится в диапазоне 1-8%, хотя в отдельных случаях достигая 24-47%.

Немногочисленные маркеры группа риска 7 еще более эффективны с точки зрения распознавания принадлежности женщин к этой группе. В самой группе 7 частота встречаемости этих маркеров находится на уровне 93%-100%, а в остальных группах не превышает 4%.

В то же время имеющая место встречаемость маркеров групп риска в группах здоровых женщин, иногда даже значительная, показывает целесообразность более точной оценки нарушений репродуктивного здоровья. По аналогии с популяцией российских женщин в данном случае было решено прибегнуть к регрессионному анализу с целью разработки интегральных маркеров нарушений репродукции.

При проведении регрессионного анализа на основе всех 12 маркеров, ассоциированных с гормонально-иммунологическими признаками нарушений репродуктивного здоровья (группа риска 6), было получено уравнение регрессии (формула 4), в которое вошли только 2 иммунологических показателя из 12:

Формула 4

$$-9,049 + 0,537*[\text{число ЕК}] - 0,208*[\text{число В-лимфоцитов}]$$

Как следует из уравнения, из его состава полностью ушли факторы, определяющие гормональные сдвиги, несмотря на то, что все они показывали достоверные отличия женщин, входящих в группу риска 6. Это не значит, что

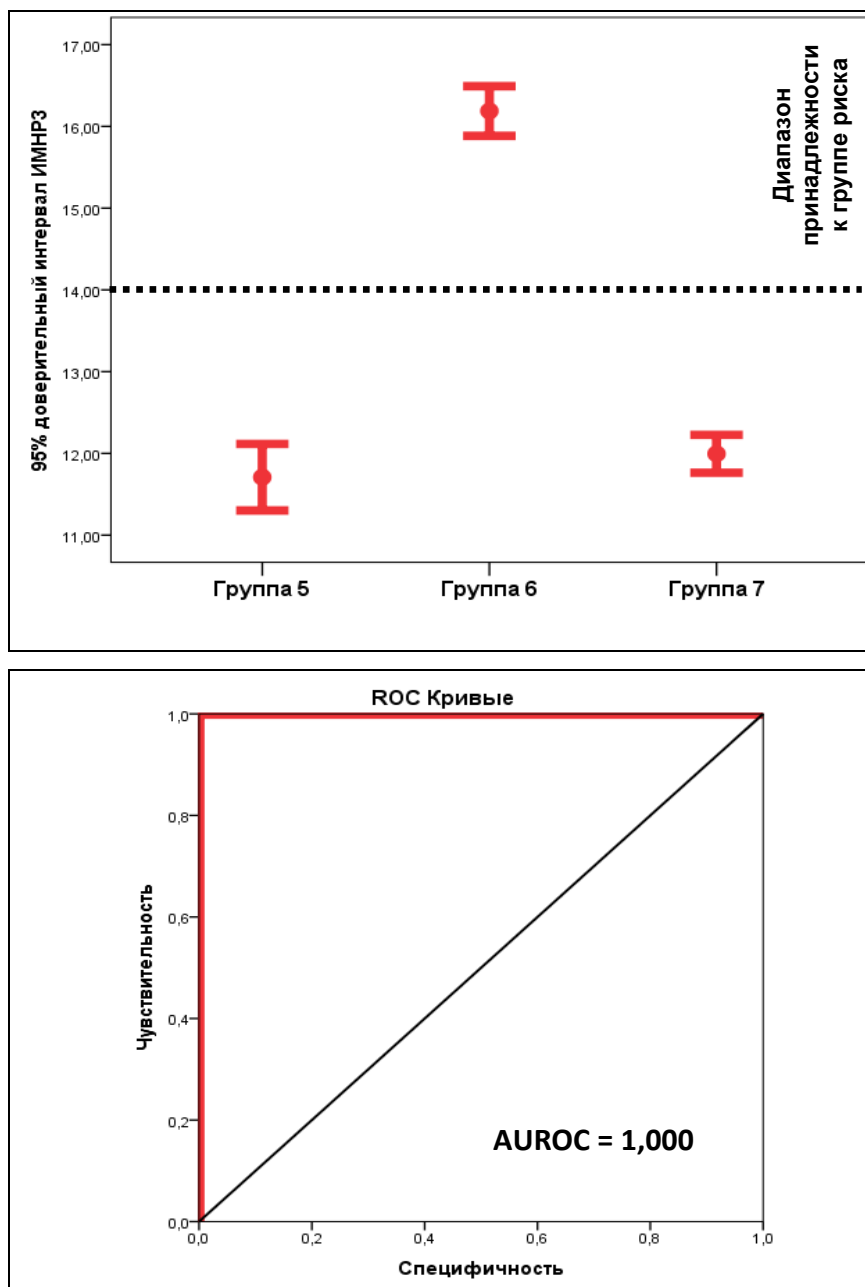
данные факторы не принимают участия в формировании нарушений репродуктивного здоровья в этой группе, просто они не могут быть надежными маркерами указанных нарушений.

Что касается двух иммунологических маркеров, вошедших в уравнение регрессии - число естественных киллеров и число В-лимфоцитов, то именно они формировали так называемый интегральный маркер нарушений репродукции, который в контексте данных исследований мы обозначили как ИМНРЗ.

Для подтверждения достаточности и степени прогностической значимости ИМНРЗ далее производился анализ величин его 95% доверительных интервалов и построения ROC-кривой с вычислением площади под кривой – AUROC. Результаты такого статистического анализа представлены на рисунке 89.

Полученные графики отражают совокупность всех индивидуальных данных у женщин таджикской популяции, принадлежащие к разным группам исследования и показывают, что полученное уравнение регрессии и вошедшие в него иммунологические показатели в полной мере характеризуют принадлежность женщины к группе риска б.

Детальный анализ с использованием стандартных отклонений 95% доверительного интервала показал, что максимум отклонений в группах сравнения у женщин таджикской популяции приходится на величину 14,0 и, следовательно, прогностически значимыми отклонениями величины ИМНРЗ являются значения выше 14. Что касается прогностической значимости этого теста, то она была близка к абсолютной, судя по величине AUROC, поскольку она была равна 1,0.



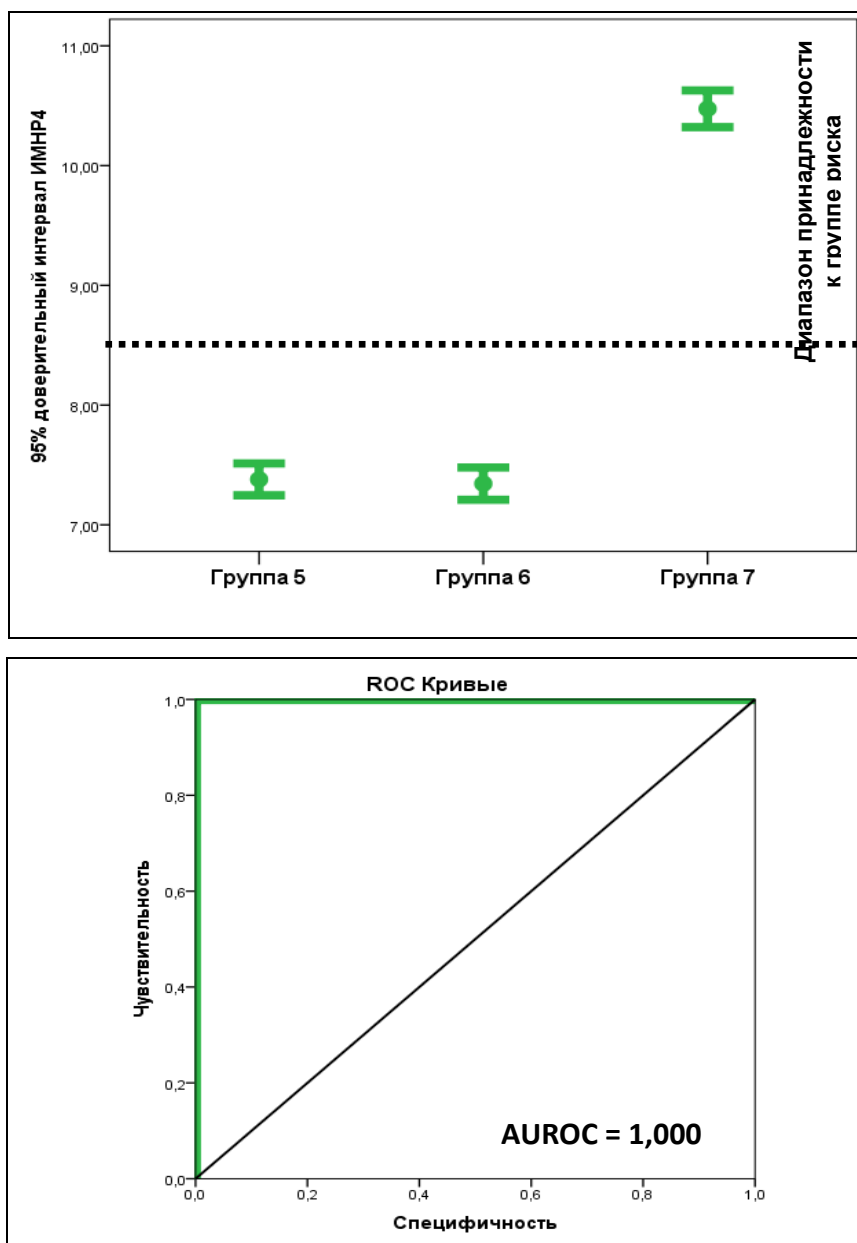
**Рис. 89. 95% доверительные интервалы интегрального маркера женщин таджикской популяции с нарушением репродуктивного здоровья вследствие иммунологических сдвигов (ИМНР3) и ROC-кривая прогностического значения теста**

(пунктирной линией обозначена граница между диапазонами значений прогностически значимых величин ИМНР и таковыми в группах сравнения)

Для группы риска 7 также был проведен регрессионный анализ на основе характерного для этой группы роста величин уровней IgG-аутоантител к фосфолипидам человека (АФА),  $\beta_2$ -гликопротеинам, протромбину. Полученное уравнение регрессии имело вид формулы 5.

$$2,179 + 0,288*[АФА] + 0,453*[АТ к \beta_2-ГП]$$

Данное уравнение регрессии включало только два показателя из трех, поскольку уровень IgG-аутоантител к протромбину в формировании интегрального маркера нарушений репродукции (ИМНР4) не участвовал, поскольку был исключен статистической программой.



**Рис. 90. 95% доверительные интервалы интегрального маркера женщин таджикской популяции с нарушением репродукции по типу антифосфолипидных реакций (ИМНР4) и ROC-кривая прогностического значения теста**  
(пунктирной линией обозначена граница между диапазонами значений)

прогностически значимых величин ИМНР и таковыми в группах сравнения)

Далее в уравнение регрессии подставлялись индивидуальные значения каждой женщины, принимавшей участие в исследовании. Графики для проведения анализа прогностически значимого диапазона величин ИМНР4 на основе 95% доверительных интервалов и собственно прогностической значимости теста на основе ROC-кривой представлены на рисунке 90.

Как следует из графиков, интегральный маркер нарушений репродукции в группе 7 (ИМНР4), как и во всех остальных случаях, с практически абсолютной четкостью ( $AUROC = 1,0$ ) позволял определять принадлежность женщин к данной группе.

Детальный анализ с использованием стандартных отклонений 95% доверительного интервала показал, что максимум отклонений в группах сравнения приходится на величину 8,5 и, следовательно, прогностически значимыми отклонениями величины ИМНР4 по определению риска нарушений репродуктивной функции являются значения выше 8,5.

Таким образом, для таджикской популяции женщин удалось, как и для русской популяции, разработать два интегральных маркера, которые принципиально отличаются от таковых в российской популяции и практически с абсолютной прогностической значимостью позволяют предполагать у таджикских женщин нарушения репродуктивной функции различного генеза.

### **6.2.2. Контроль эффективности интегральных маркеров в распознавании нарушений репродуктивного здоровья у женщин таджикской популяции**

Чтобы лишний раз убедиться в том, насколько эффективно могут быть применены в медицинской практике разработанные в этом разделе исследований интегральные показатели ИМНР3 и ИМНР4, они были апробированы на

специально отобранной группе из 32 нерожавших таджикских женщин (группе 8), которые, как и в российской популяции, в течение последующих 3-х лет подвергались наблюдению с участием врача акушера-гинеколога. Эта когорта была составлена из молодых женщин, планирующих беременность. При этом у 3-х человек беременность в течение первого года наблюдения так и не наступила, они были направлены на дополнительное обследование и исключены из состава данной группы, а оставшиеся женщины наблюдались дальше.

Характеристика информативных лабораторных показателей группы 8 из 29 женщин с точки зрения их соответствия референсным значениям показателей для таджикской популяции, входящих в состав ИМНР3 и ИМНР4, а также степень попадания их лабораторных показателей в диапазоны прогностически значимых величин представлены в таблице 35.

**Таблица 35.** Характеристика группы сравнения 8 (нерожавшие женщины таджикской популяции) с позиций их соответствия референсным значениям и наличия маркеров риска

| <b>Маркеры групп риска как компоненты ИМНР1 и ИМНР2</b> | <b>Диапазон референсных значений</b> | <b>Процент женщин с показателем в референсном</b> | <b>Процент женщин с показателем группы риска</b> |
|---|--------------------------------------|---|--|
| Естественные киллеры (CD16+CD56+) > 13,8%               | 8,7 - 20,1                           | 29 / 100%   | 2 / 7%   |
| В-лимфоциты (CD19+) > 14,2%                             | 6,8 - 18,6                           | 29 / 100%   | 4 / 14%  |
| IgG-антитела к фосфолипидам > 9 мг/мл                   | 5,7 - 11,9                           | 29 / 100%   | -  |
| IgG-антитела к $\beta_2$ -гликопротеину-1 > 8 ЕД/мл     | 6,1 - 11,6                           | 29 / 100%   | 3 / 10%  |

Как следует из таблицы, все тестируемые показатели женщин, вошедших в группу 8, полностью входят в диапазоны референсных значений. В то же время до



14% женщин этой группы показывают положительные результаты по отдельным маркерам риска, входящим в состав интегральных маркеров ИМНР1 и ИМНР2, но не сочетающимися друг с другом. В связи с этим особого внимания заслуживает контроль эффективности прогноза нарушений репродуктивного здоровья в данной группе, но уже не по отдельным лабораторным признакам, а по интегральным маркерам нарушений репродукции.

В таблице 36 представлена система расчета индивидуальных значений каждого интегрального маркера нарушений репродукции (ИМНР3 и ИМНР4) у каждой из 29 нерожавших женщин группы 8 таджикской популяции и проведено сопоставление этих индивидуальных значений с катamnестическими данными, полученными в результате наблюдения этих женщин в течение 3-х последующих лет. Сопоставление результатов расчета ИМНР и акушерского катamnеза направлено на подтверждение или не подтверждение эффективности предлагаемой методики.

**Таблица 36.** Индивидуальные данные и результаты определения интегральных маркеров нарушений репродукции у нерожавших женщин таджикской популяции

| № п/п | Исходные данные и результаты расчета ИМНР1 (прогностически значимый диапазон > 14) | Исходные данные и результаты расчета ИМНР2 (прогностически значимый диапазон > 8,5) | Акушерский 3-летний катamnез                              |
|-------|--|---|---|
| 1     | 2  | 3   | 4   |
| 1.    | $-9,049 + 0,537*10,9 - 0,208*12,2 = 12,4$  | $2,179 + 0,288*6,3 + 0,453*7,2 = 7,3$   | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |
| 2.    | $-9,049 + 0,537*9,8 - 0,208*14,0 = 11,4$   | $2,179 + 0,288*6,8 + 0,453*7,2 = 7,4$   | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |
| 3.    | $-9,049 + 0,537*15,1 - 0,208*13,2 = 14,4$  | $2,179 + 0,288*6,4 + 0,453*7,1 = 7,2$   | Отмечено невынашивание беременности                       |
| 4.    | $-9,049 + 0,537*10,2 - 0,208*11,8 = 12,1$  | $2,179 + 0,288*6,4 + 0,453*7,3 = 7,3$   | Две беременности завершились рождением здоровых детей     |

|          |   |   |   |
|----------|---|---|---|
| 5.       | $-9,049 + 0,537 \cdot 10,5 - 0,208 \cdot 10,6 = 12,5$ | $2,179 + 0,288 \cdot 6,8 + 0,453 \cdot 7,4 = 7,5$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка               |
| 6.       | $-9,049 + 0,537 \cdot 11,1 - 0,208 \cdot 13,7 = 12,2$ | $2,179 + 0,288 \cdot 7,3 + 0,453 \cdot 7,6 = 7,7$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка               |
| <b>1</b> | <b>2</b>  | <b>3</b>  | <b>4</b>  |
| 7.       | $-9,049 + 0,537 \cdot 9,6 - 0,208 \cdot 12,7 = 11,6$  | $2,179 + 0,288 \cdot 5,8 + 0,453 \cdot 7,6 = 7,3$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка               |
| 8.       | $-9,049 + 0,537 \cdot 10,4 - 0,208 \cdot 14,0 = 11,7$ | $2,179 + 0,288 \cdot 6,7 + 0,453 \cdot 6,9 = 7,2$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка               |
| 9.       | $-9,049 + 0,537 \cdot 10,7 - 0,208 \cdot 11,1 = 12,5$ | $2,179 + 0,288 \cdot 8,6 + 0,453 \cdot 9,2 = 8,8$ | Одна беременность завершилась преждевременными родами выжившего ребенка |
| 10.      | $-9,049 + 0,537 \cdot 9,9 - 0,208 \cdot 11,2 = 12,0$  | $2,179 + 0,288 \cdot 7,2 + 0,453 \cdot 7,4 = 7,6$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка               |
| 11.      | $-9,049 + 0,537 \cdot 15,3 - 0,208 \cdot 12,4 = 14,7$ | $2,179 + 0,288 \cdot 8,3 + 0,453 \cdot 6,5 = 7,5$ | Отмечено невынашивание беременности                                     |
| 12.      | $-9,049 + 0,537 \cdot 10,3 - 0,208 \cdot 11,9 = 12,1$ | $2,179 + 0,288 \cdot 6,4 + 0,453 \cdot 7,1 = 7,2$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка               |
| 13.      | $-9,049 + 0,537 \cdot 10,5 - 0,208 \cdot 13,7 = 11,8$ | $2,179 + 0,288 \cdot 7,0 + 0,453 \cdot 6,7 = 7,2$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка               |
| 14.      | $-9,049 + 0,537 \cdot 9,7 - 0,208 \cdot 16,1 = 10,9$  | $2,179 + 0,288 \cdot 6,1 + 0,453 \cdot 7,1 = 7,2$ | Две беременности завершились рождением здоровых детей                   |
| 15.      | $-9,049 + 0,537 \cdot 10,4 - 0,208 \cdot 12,5 = 12,0$ | $2,179 + 0,288 \cdot 6,5 + 0,453 \cdot 7,0 = 7,2$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка               |

|          |  |  |   |
|----------|--|--|---|
| 16.      | $-9,049 + 0,537*10,5 - 0,208*14,3 = \mathbf{11,7}$ | $2,179 + 0,288*6,2 + 0,453*6,9 = \mathbf{7,1}$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |
| 17.      | $-9,049 + 0,537*10,8 - 0,208*11,4 = \mathbf{12,5}$ | $2,179 + 0,288*6,9 + 0,453*6,6 = \mathbf{7,2}$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |
| 18.      | $-9,049 + 0,537*9,0 - 0,208*13,5 = \mathbf{11,1}$  | $2,179 + 0,288*6,1 + 0,453*7,9 = \mathbf{7,5}$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |
| <b>1</b> | <b>2</b>   | <b>3</b>                                       | <b>4</b>  |
| 19.      | $-9,049 + 0,537*10,9 - 0,208*15,8 = \mathbf{11,6}$ | $2,179 + 0,288*6,1 + 0,453*8,0 = \mathbf{7,6}$ | Две беременности завершились рождением здоровых детей     |
| 20.      | $-9,049 + 0,537*9,9 - 0,208*9,0 = \mathbf{12,5}$   | $2,179 + 0,288*6,2 + 0,453*8,1 = \mathbf{7,6}$ | Две беременности завершились рождением здоровых детей     |
| 21.      | $-9,049 + 0,537*9,8 - 0,208*8,4 = \mathbf{12,6}$   | $2,179 + 0,288*6,3 + 0,453*8,0 = \mathbf{7,6}$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |
| 22.      | $-9,049 + 0,537*10,5 - 0,208*7,9 = \mathbf{13,0}$  | $2,179 + 0,288*6,6 + 0,453*5,6 = \mathbf{6,6}$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |
| 23.      | $-9,049 + 0,537*10,9 - 0,208*8,7 = \mathbf{13,1}$  | $2,179 + 0,288*7,0 + 0,453*7,1 = \mathbf{7,4}$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |
| 24.      | $-9,049 + 0,537*10,2 - 0,208*8,1 = \mathbf{12,8}$  | $2,179 + 0,288*6,5 + 0,453*6,2 = \mathbf{6,9}$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |
| 25.      | $-9,049 + 0,537*10,8 - 0,208*8,8 = \mathbf{13,0}$  | $2,179 + 0,288*9,0 + 0,453*8,6 = \mathbf{8,7}$ | Имеется невынашивание беременности                        |
| 26.      | $-9,049 + 0,537*9,9 - 0,208*15,0 = \mathbf{11,2}$  | $2,179 + 0,288*7,3 + 0,453*6,9 = \mathbf{7,4}$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |

|     |  |  |   |
|-----|--|--|---|
| 27. | $-9,049 + 0,537*10,5 - 0,208*11,9 = \mathbf{12,2}$ | $2,179 + 0,288*6,4 + 0,453*6,6 = \mathbf{7,0}$ | Одна беременность завершилась рождением здорового ребенка |
| 28. | $-9,049 + 0,537*9,8 - 0,208*9,5 = \mathbf{12,3}$   | $2,179 + 0,288*6,9 + 0,453*8,5 = \mathbf{8,0}$ | Две беременности завершились рождением здоровых детей     |
| 29. | $-9,049 + 0,537*10,8 - 0,208*10,9 = \mathbf{12,6}$ | $2,179 + 0,288*6,9 + 0,453*7,5 = \mathbf{7,6}$ | Две беременности завершились рождением здоровых детей     |

Примечание: красным цветом обозначено неблагоприятное отклонение маркера от показателей женщин с сохранным репродуктивным здоровьем

Как следует из таблицы, у 25 женщин таджикской популяции, не имевших беременностей до момента исследования, в течение ближайших 3-х лет было отмечено развитие беременности (а в 6 случаях даже 2-х), которые завершились рождением здоровых детей. При этом ни у одной женщины с сохранной репродуктивной функцией не было отмечено значений ИМНР3 > 14,0 и/или ИМНР4 > 8,5, характерных для нарушений репродукции.

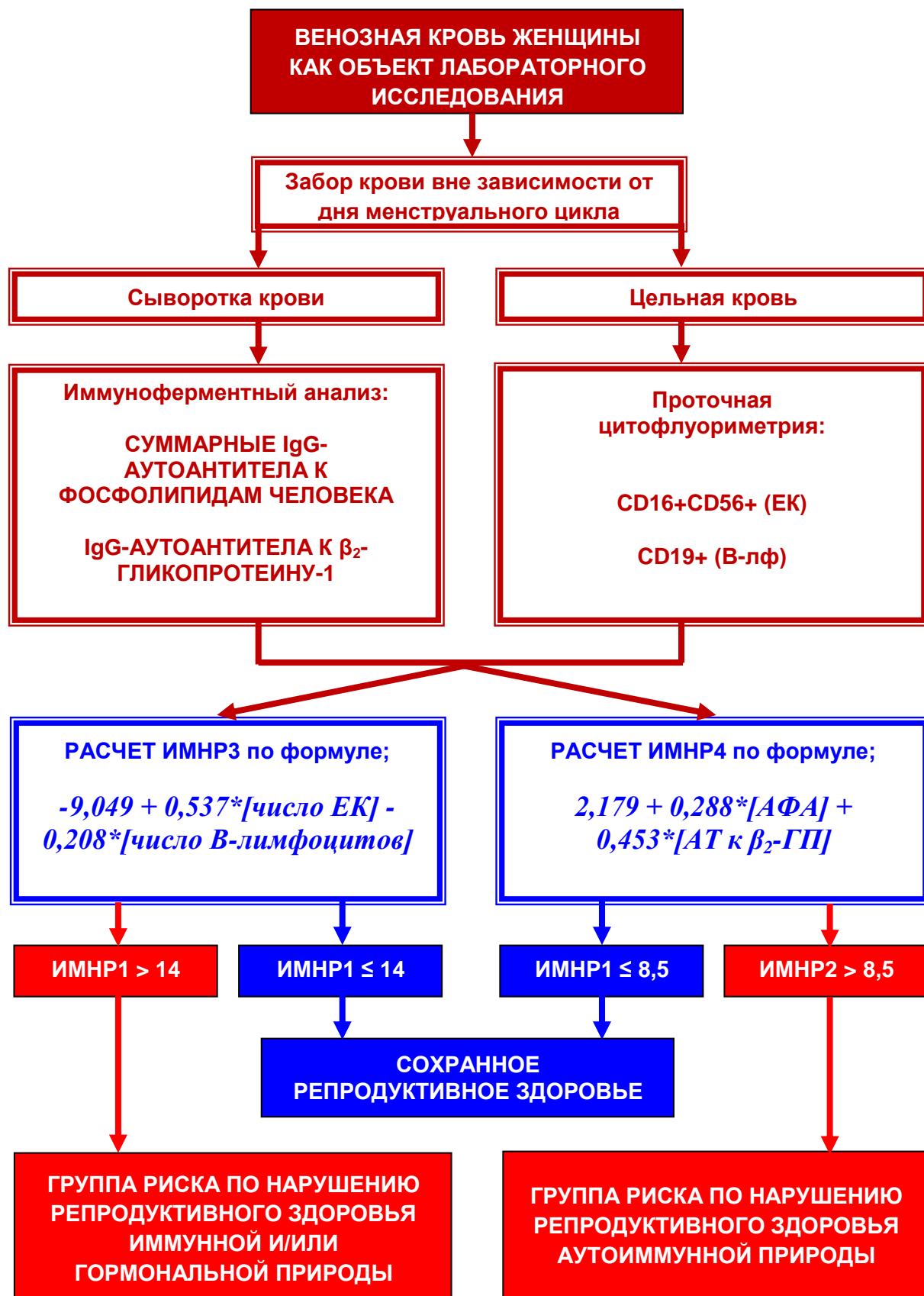
У четырех женщин таджикской популяции было отмечено нарушение репродуктивного здоровья. В трех случаях оно проявилось невынашиванием беременности и это совпало с относительно высокими значениями индекса ИМНР3 (14,4 и 14,7) и ИМНР 4 (8,7), в одном случае беременность завершилась преждевременными родами при значении ИМНР4 = 8,8.

Таким образом, в популяции таджикских женщин использование разработанных нами интегральных маркеров ИМНР3 и ИМНР4 сделало принципиально возможным определять принадлежность женщины к группе риска по нарушению репродуктивного здоровья на донозологическом этапе. В зависимости от того, какой из этих двух показателей находится в диапазоне величин, характерных для развития нарушений репродуктивной функции, можно предполагать, имеют ли эти нарушения связь с гормонально-иммунологическими

сдвигами (ИМНР3) или с наличием у женщины признаков антифосфолипидных реакций (ИМНР4).

### **6.2.3. Алгоритм скрининговых исследований для прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья на донозологическом этапе у женщин таджикской популяции**

Учитывая эффективность интегральных маркеров ИМНР3 и ИМНР4 в прогнозировании возможности развития нарушений репродуктивной функции у женщин таджикской популяции, нами был предложен алгоритм проведения исследований в виде схемы лабораторного скрининга по определению названных маркеров.



**Рис. 91. Алгоритм прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья на донозологическом этапе у женщин таджикской популяции**

Рекомендуемый порядок проведения исследований, основанных на тестировании иммунофенотипических характеристик двух категорий лимфоцитов и уровней двух разновидностей IgG-аутоантител, являющихся признаками антифосфолипидных реакций, но не выходящих за рамки референсных значений, отражен на схеме рисунка 90 по прогнозированию возможных нарушений репродуктивного здоровья у женщин таджикской популяции.

Алгоритм проведения исследований с целью прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья у женщин таджикской популяции по этапам выполнения очень напоминает алгоритм, разработанный для женщин российской популяции, хотя по содержанию исследования имеются отличия. Эти отличия обусловлены различиями в формулах для вычисления ИМНР1 и ИМНР2.

Во-первых, лабораторное исследование для определения интегральных маркеров в таджикской популяции нет необходимости проводить в соответствии с менструальным циклом, поскольку гормоны вообще и половые гормоны, в частности, в схему обследования не входят.

Как уже было отмечено, формулы для расчета ИМНР3 и ИМНР4 уникальны и не соответствуют таковым у российских женщин.

Наконец, отличается количественный способ оценки обоих интегральных маркеров. Критерий для определения принадлежности женщины к группе риска по величине ИМНР3 лежит в области величин  $>14$ . В этом случае женщина должна находиться под наблюдением акушера-гинеколога и должна пройти лабораторное исследование с детальной характеристикой гормонального и иммунного статуса.

Что касается ИМНР4, то величины, позволяющие предполагать возможность нарушения репродуктивного здоровья, лежат в диапазоне  $>8,5$ . Такие женщины нуждаются, прежде всего, в исключении у них антифосфолипидных реакций.

Значения ИМНР3 и ИМНР4 ниже критерияльных величин, по нашим данным, являются благоприятными и свидетельствуют о сохранении у женщин репродуктивных функций.

## Резюме к главе 6

1. В популяции российских женщин нарушения репродуктивной функции, связанные с иммунологическими сдвигами, могут быть идентифицированы и спрогнозированы на донозологическом этапе с помощью вновь разработанного интегрального маркера ИМНР1, вычисляемого по следующей формуле:  $0,257 \cdot [\text{число ЦТЛ}] + 0,266 \cdot [\text{число ЕК}] + 0,122 \cdot [\text{число В-лф}] + 0,107 \cdot [\text{уровень IgG}] + 0,209 \cdot [\text{уровень АТ к } \beta_2\text{-ГП}]$ . О наличии нарушений репродуктивного здоровья свидетельствует величина  $\text{ИМНР1} > 11,5$ .
2. В популяции российских женщин нарушения репродуктивной функции, связанные с гормональными сдвигами, могут быть идентифицированы и спрогнозированы на донозологическом этапе с помощью вновь разработанного интегрального маркера ИМНР2, вычисляемого по следующей формуле:  $0,341 \cdot [\text{пролактин}] + 0,257 \cdot [\text{эстрадиол}] + 0,184 \cdot [\text{общий Т4}] - 0,153 \cdot [\text{кортизол}]$ . О наличии нарушений репродуктивного здоровья свидетельствует величина  $\text{ИМНР2} > 85$ .
3. В популяции таджикских женщин нарушения репродуктивной функции, связанные с гормонально-иммунологическими сдвигами, могут быть идентифицированы и спрогнозированы на донозологическом этапе с помощью вновь разработанного интегрального маркера ИМНР3, вычисляемого по следующей формуле:  $-9,049 + 0,537 \cdot [\text{число ЕК}] - 0,208 \cdot [\text{число В-лимфоцитов}]$ . О наличии нарушений репродуктивного здоровья свидетельствует величина  $\text{ИМНР3} > 14$ .
4. В популяции таджикских женщин нарушения репродуктивной функции, связанные с развитием антифосфолипидных реакций, могут быть



идентифицированы и спрогнозированы на донозологическом этапе с помощью вновь разработанного интегрального маркера ИМНР4, вычисляемого по следующей формуле:  $2,179+0,288*[АФА] + 0,453*[АТ к \beta_2-ГП]$ . О наличии нарушений репродуктивного здоровья свидетельствует величина ИМНР4 > 8,5.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предпосылками для выполнения исследований служили следующие данные, освещенные в отечественной и зарубежной литературе:

- Охрана репродуктивного здоровья женщин является одной из важнейших медико-социальных проблем, без которой невозможно ни экономическое, ни социальное развитие государства [7, 8, 34, 74, 208].

- Как физиологические показатели репродуктивного здоровья, так и характер нарушений последнего зависят от климато-географических и экологических условий, в которых проживает женщина, от ее этнической принадлежности [81, 101, 154, 335].

- Исследование роли иммуногенетических факторов при нарушении процессов репродукции является перспективным для прогнозирования нарушений репродукции и борьбы с бесплодием [11, 31, 57, 97, 338].

- Значение гормонального статуса в формировании репродуктивного здоровья сомнений не вызывает [15, 40, 46, 242, 300].

- Иммунология репродукции, с одной стороны, требует углубленной расшифровки иммунологических механизмов, а с другой стороны, нуждается в надежных маркерах иммунопатологических состояний, ассоциированных с нарушениями репродукции [57, 177, 325].

- Развитие аутоиммунной патологии способствует гормональным сдвигам, формированию антифосфолипидных реакций и приводит к нарушениям репродуктивных функций у женщин [36, 114, 205].

- Причины и условия нарушений репродуктивного здоровья тесно связаны между собой и реализуются, как правило, в сложных сочетаниях друг с другом [53, 92, 99, 108].

- На примере антифосфолипидного синдрома показана перспективность разработки шкал для количественной оценки риска нарушений репродуктивного здоровья [130, 254, 295].

- Наличие у женщин клинических проявлений поражения половой сферы, а также значительных лабораторных сдвигов, ассоциированных с нарушениями репродуктивного здоровья, способствуют выявлению последних, однако вопросы их прогнозирования на донозологическом этапе остаются мало изученными и мешают их профилактике в различных этнических группах [152, 248].

Учитывая эти предпосылки, была определена цель исследования, которая заключалась в апробации кластерно-популяционного подхода к оценке риска нарушений репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста в российской и таджикской популяциях и разработке количественных критериев такой оценки на донозологическом этапе.

Для реализации поставленной цели была подобрана группа из 1025 клинически здоровых женщин, из них 515 человек проживали на территории России, а 510 женщин - на территории Республики Таджикистан. Все женщины, находящиеся под наблюдением, находились в фертильном возрасте - от 20 до 44 лет, их средний возраст составлял  $28,1 \pm 0,7$  лет. Популяция российских женщин включала представителей восточно-славянского этноса европеоидной расы, проживающих на территории Липецкой области в условиях умеренно континентального климата. Популяция таджикских женщин содержала представителей памиро-ферганской расы Среднеазиатского междуречья - самой восточной субрасы европеоидной расы, проживающей в Файзабаде - типичной горной стране с субтропическим резкоконтинентальным климатом.

На первом этапе у всех 1025 женщин проводился забор венозной крови с целью HLA-типирования методом молекулярно-генетического анализа и определения диапазона нормативных значений показателей гормонального и иммунного статуса, наличия аутоантител и других признаков антифосфолипидных реакций в каждой популяции. Все обследованные женщины на момент исследования были клинически здоровы.

Для проведения дальнейших исследований был осуществлен дополнительный отбор женщин в соответствии с разработанными критериями включения в

исследование и исключения из исследования. Главным критерием отбора служило отсутствие жалоб на заболевания органов мочеполового тракта или их наличия в анамнезе, а также соответствие основных лабораторных показателей женщины вновь установленным популяционным физиологическим нормам.

Далее женщины обеих популяций прошли детальное лабораторное обследование на состояние гормонального статуса (содержание в крови фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина, эстрогена, прогестерона, тестостерона, дигидроэпиандростерона, 17-ОН-прогестерона, тиреотропного гормона, общего трийодтиронина, общего тироксина, кортизола), иммунного статуса (доля в крови Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток, ЕКТ, естественных киллеров, В-лимфоцитов, уровней IgM, IgG, IgA), наличие аутоиммунного компонента (содержание в крови IgG-аутоантител к к тиреоглобулину, тиреопероксидазе, суммарным фосфолипидам,  $\beta$ 2-гликопротеину-1, аннексину V, протромбину, волчаночного антикоагулянта).

При выполнении лабораторных исследований использовались: метод молекулярно-генетического анализа (ПЦР) для типирования аллельных вариантов генов HLA II класса (локусов DRB1, DQA1, DQB1); метод непрямого иммуноферментного анализа для определения в сыворотке крови гормонов, иммуноглобулинов, аутоантител; метод проточной цитофлуориметрии для фенотипирования лимфоцитов в цельной крови; экспресс-Люпус-тест и лебетоксовый тест для обнаружения волчаночного антикоагулянта в плазме крови.

Статистическая обработка данных проводилась на основе программ SPSS и включала дискриптивную статистику, дискриминантный, кластерный, регрессионный, однофакторный дисперсионный анализ, расчет 95% доверительных интервалов, построение ROC-кривых.

Первая задача исследования заключалась в уточнении физиологических норм и выявлении популяционные особенности у женщин фертильного возраста российской и таджикской популяций с учетом иммуногенетических признаков, данных гормонального и иммунного статуса.

Используя используя интерактивный анализ данных OLAP-куб, были получены диапазоны референсных значений, при этом было установлено, что в целом диапазон колебаний референсных значений показателей в наших исследованиях был несколько уже, чем это указывается в источниках литературы, что вполне объяснимо ограничениями популяционной принадлежности женщин.

В популяции российских женщин референсные значения показателей для андрогенов крови и гормонов щитовидной железы были несколько ниже общепринятых величин, а в популяции таджикских женщин уровень андрогенов в крови, наоборот, был выше, а содержание гормонов щитовидной железы, за исключением общего трийодтиронина, соответствовало общепринятым стандартам.

Отклонения по референсным значениям показателей иммунного статуса от стандартного диапазона не были очень значительными. В российской популяции женщин несколько выше были показатели процента Т-хелперов, ЕКТ, естественных киллеров, уровня IgM при более узком диапазоне их колебаний. В таджикской популяции наиболее значительное отклонение в пользу повышения давала только доля Т-хелперов в крови.

Референсные значения аутоиммунного компонента как в популяции российских женщин, так и у таджикских женщин несколько превышали таковые, показанные в рекомендациях других авторов с той только разницей, что у российских женщин были более высокими уровни аутоантител к компонентам щитовидной железы и к протромбину, а у таджикских женщин был отмечен рост уровней всех тестируемых аутоантител.

Ориентируясь на уточненный нормативный интервал с отклонением от средних значений на величину одного среднеквадратичного отклонения, в каждой популяции были отобраны группы исследования, лабораторные показатели которых не выходили за рамки референсных значений более чем по 80% тестов, но имели различия в акушерском анамнезе.

В соответствии с акушерским анамнезом в каждой популяции женщин фертильного возраста были сформированы следующие группы:

1) рожавшие женщины, у которых беременность/беременности закончились рождением в срок здоровых детей (группа контроля с сохранной репродуктивной функцией) – по 28 человек как в российской, так и в таджикской популяции;

2) рожавшие женщины, у которых в анамнезе имелись беременность/беременности, закончившиеся преждевременными родами, невынашиванием плода, мертворождением (группа риска с нарушениями репродуктивной функции) – в российской популяции 53 человека, в таджикской популяции 57 человек;

3) нерожавшие женщины, планирующие беременность и предназначенные для наблюдения акушером-гинекологом в течение последующих трех лет после лабораторного обследования (группа для апробации предлагаемых в работе способов прогнозирования риска нарушений репродуктивной функции) – в российской популяции 26 человек, в таджикской популяции 29 человек.

Далее в указанных группах определялись популяционные различия по набору гормональных, иммунных признаков, наличию аутоиммунного компонента, иммуногенетическим особенностям.

Как показали полученные данные, между популяциями российских и таджикских женщин существуют достоверные различия в гормональном статусе, которые распространялись, в первую очередь, на уровень фолликулостимулирующего гормона, который был достоверно выше у российских женщин. Кроме того, значимые различия были отмечены для уровней прогестерона, 17-ОН-прогестерона, дигидроэпиандогена сульфата, тиреотропного гормона, которые были выше у женщин таджикской популяции.

Сами по себе эти данные, представляют несомненный интерес, поскольку в доступной литературе мы таких сравнительных исследований для названных популяций не встретили. В то же время Д.А. Ходжамурдова и Т.А. Назаренко [93] в своем исследовании подчеркивали более частый вариант снижения гормональных функций у женщин Республики Таджикистан, чем гипергормональные сдвиги.

В результате определения возможных различий между иммунным статусом женщин различных популяций было установлено, что содержание в крови Т-лимфоцитов, Т-хелперов, уровень IgM достоверно не различались. Относительное число цитотоксических Т-лимфоцитов, В-клеток, уровень IgG были выше в популяции таджикских женщин, а число ЕКТ и естественных киллеров, уровень IgA довольно значительно отклонялись в сторону более высоких значений у российских женщин.

Уровень аутоантител к компонентам щитовидной железы был достоверно выше в популяции российских женщин, а уровни аутоантител к белково-липидным компонентам системы гемостаза, характеризующим антифосфолипидные реакции, были выше в таджикской популяции, как и время свертывания крови в лебетоксовом тесте.

Поскольку основным источником аутоантител служит В<sub>1</sub>-субпопуляция лимфоцитов [306], у женщин обеих популяций было проконтролировано содержание в крови этой категории лимфоцитов. Это исследование показало, что содержание В<sub>1</sub>-лимфоцитов в крови таджикских женщин почти в 2 раза выше, чем у представительниц российской популяции, что патогенетически можно связать с более высокой предрасположенностью женщин таджикской популяции к аутоиммунным процессам.

Существовали определенные иммуногенетические популяционные различия, более выраженные по локусам гена HLA II класса. При этом особого внимания заслуживали гены, ассоциированные у женщин с нарушениями репродуктивной функции - аллели HLA-DRB1\*04, HLA-DQA1\*103, HLA-DQA1\*301, HLA-DQB1\*302 [11, 338]. Так, аллель HLA-DRB1\*04 встречалась достоверно чаще у женщин таджикской популяции (в 1,4 раза). В группе женщин российской популяции была достоверно выше частота встречаемости аллели HLA-DQA1\*0103 (в 1,6 раза), а в популяции таджикских женщин достоверно чаще отмечены аллели HLA-DQA1\*0301 (в 1,5 раза) и HLA-DQB1\*0302 (в 1,5 раза). Эти данные

позволяют предполагать, что у представительниц таджикской популяции генетическая природа невынашивания беременности отмечается несколько чаще.

Вторая задача исследования предполагала проведение кластерного анализа в популяциях российских и таджикских женщин для выявления особенностей, ассоциированных с благоприятным и неблагоприятным акушерским анамнезом на основе информативных иммуногенетических, гормональных и иммунологических признаков.

В российской популяции наблюдению подвергались 81 человек, из них у 28 человек все предшествующие беременности заканчивались рождением здоровых детей, а у 53 человек имелись признаки нарушения репродуктивного здоровья, поскольку в их акушерском анамнезе отмечались либо невынашивание беременности, либо преждевременные роды, либо задержка роста плода, либо наличие мертворожденных детей. В таджикской популяции аналогичное исследование проводилось с участием 85 женщин (28 человек с сохранным репродуктивным здоровьем и 57 человек с нарушениями репродукции).

Для проведения этого раздела исследований вначале с помощью дискриминантного анализа и в российской и в таджикской популяции отдельно устанавливались наиболее информативные признаки, позволяющие дифференцировать женщин с сохранным и нарушенным репродуктивным здоровьем. Именно эти признаки были использованы в программе кластерного анализа для классификации данных в каждой популяции.

Кластер 1 (он же группа 1) в популяции российских женщин состоял из репродуктивно здоровых женщин, кластеры 2 и 3 включали женщин с патологическими сдвигами в репродуктивном здоровье, но различающихся по наборам характерных сдвигов показателей. В группе 2 наиболее выраженные сдвиги наблюдались со стороны иммунологических показателей - возрастало число лимфоцитов с цитотоксической активностью, а также выявлялся рост содержания антител класса IgG к  $\beta$ 2-гликопротеину. В группе 3 с патологией репродукции



среди выявленных отклонений показателей преобладали гормональные сдвиги: было более высоким содержание в крови эстрадиола, прогестерона и пролактина, в то время как уровень аутоантител к тиреоглобулину был ниже.

В популяции таджикских женщин также выделялись 3 кластера - группы 5, 6, 7. Как и у россиянок, группа 5 состояла из женщин с сохранной репродуктивной функцией. Группа 6 включала женщин с нарушениями репродуктивной функции, у которых было отмечено снижение уровня информативных половых гормонов и одного их гормонов щитовидной железы, повышение уровня кортизола, избирательный рост аутоантител к белкам щитовидной железы, а также основные субпопуляции Т-лимфоцитов, естественные киллеры, В-лимфоциты, уровень IgG. Другая часть женщин с нарушениями репродуктивной функции из кластера 7 характеризовалась избирательным ростом IgG-антител к фосфолипидам,  $\beta_2$ -гликопротеину и протромбину.

В процессе решения этой задачи в кластерах проводились и иммуногенетические исследования, которые показали более высокую встречаемость у российских женщин с сохранной репродуктивной функцией аллелей HLA-DQB1\*0303 и HLA-DQB1\*0503, а в популяции таджикских женщин с довольно высокой и достоверно отличающейся частотой регистрировались аллели HLA-DQB1\*0302 и HLA-DQB1\*0602-8.

Интересно, что, по нашим данным, неблагоприятные аллели в обеих популяциях были ассоциированы с нарушениями репродукции независимо от кластерной принадлежности женщин. Такое правило не было абсолютным, поскольку, например, носительство таких аллелей как DQA1\*301 и DQB1\*302 с довольно высокой частотой отмечалось и у женщин с сохранной репродуктивной функцией, особенно в таджикской популяции.

Эти результаты требуют в дальнейшем более детального анализа, поскольку позволяют предположить, что не только аллели HLA-DRB1\*04, HLA-DQA1\*0103, HLA-DQA1\*301, HLA-DQB1\*302 могут быть генетическими

маркерами возможности нарушений репродуктивных функций. В специальном рассмотрении нуждается также вопрос об ассоциации с репродукцией таких аллелей как HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*11, HLA-DRB1\*13, HLA-DQA1\*0501, HLA-DQB1\*050, которые также вполне могут претендовать на роль маркеров патологии репродукции. Отдельного рассмотрения заслуживает и вопрос о категориях тех внешних и фенотипических условий, при которых названные гены могут проявить свое нежелательное влияние на репродуктивную функцию.

Что касается кластерного подхода в целом при его сочетании с популяционным подходом по определению особенностей нарушений репродуктивного здоровья, то аналогичного приема группировки данных ни в отечественной ни в зарубежной литературе мы не встретили.

В следующую задачу исследования входила характеристика гормонального статуса женщин российской и таджикской популяций, относящихся к группе риска нарушений репродуктивной функции, для выявления количественных сдвигов со стороны гормонов, ассоциированных с репродуктивным процессом.

Полученные данные показали, что характер отклонений в содержании половых гормонов в крови женщин российской и таджикской популяций, относящихся к группам риска по нарушению репродуктивной функции, неоднозначен.

В категории российских женщин из двух групп риска только в одной (группа 3) наблюдается довольно значительный рост содержания в крови фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина, эстрадиола, прогестерона, тиреотропного гормона, общих Т3 и Т4, которое происходит на фоне достоверного снижения уровня тестостерона, его метаболита дигидроэпиандростерона, кортизола. В этой же группе отмечено умеренное снижение по сравнению со здоровыми женщинами уровней аутоантител к компонентам щитовидной железы. В другой группе риска (группа 2) показатели содержания гормонов и

антител к ним практически полностью соответствуют таковым у здоровых женщин.

В категории таджикских женщин достоверные отклонения от контроля (показателей у здоровых женщин) носят иной характер, хотя также затрагивают только одну из групп риска - группу 6. В этой группе, наоборот, наблюдается достоверное падение содержания в крови всех половых гормонов, кроме андрогенов (уровень последних возрастает); уровни гормонов щитовидной железы у них умеренно снижены, но при этом наблюдается довольно значительное возрастание содержания в крови аутоантител к компонентам щитовидной железы; уровень кортизола повышен.

Несмотря на выявленные сдвиги, только небольшая группа гормонов и антител к ним может служить маркерами группы риска развития нарушений репродукции в каждой популяции женщин. Это было установлено путем определения 95% доверительных интервалов и построения ROC-кривых прогностической значимости для каждого показателя гормонального статуса в каждой из 6 групп исследования.

В результате был определен набор прогностически значимых показателей нарушения репродуктивной функции и диапазонов их значений, а также установлена степень их прогностической значимости:

- для группы 3 российской популяции - лютеинизирующий гормон  $> 5,1$  МЕ/л (AUROC = 0,935), пролактин  $> 136$  мМЕ/мл (AUROC = 0,982), эстрадиол  $> 237$  пмоль/л (AUROC = 0,928), прогестерон  $> 26,5$  нмоль/л (AUROC = 1,0), тиреотропный гормон  $> 1,6$  мМЕ/л (AUROC = 0,982), общий тироксин  $> 86,5$  нмоль/л (AUROC = 1,0), кортизол  $< 291$  нмоль/л (AUROC = 0,982);

- для группы 6 таджикской популяции - пролактин  $< 140$  нмоль/л (AUROC = 0,933), эстрадиол  $< 240$  пмоль/л (AUROC = 0,880), прогестерон  $< 30$  нмоль/л (AUROC = 0,915), аутоантитела к тиреоглобулину  $> 80$  МЕ/мл (AUROC = 0,985),

аутоантитела к тиреопероксидазе  $> 40$  МЕ/мл (AUROC = 1,0), кортизол  $> 330$  нмоль/л (AUROC = 0,933).

Еще одна задача: охарактеризовать иммунный статус женщин российской и таджикской популяций, входящих в группы риска нарушений репродуктивной функции, для выявления количественных сдвигов со стороны клеток иммунной системы и иммуноглобулинов разных классов, ассоциированных с репродуктивным процессом.

Этот раздел исследований также как предыдущий состоял из двух этапов, первый был направлен на выявление групп риска по нарушению репродуктивных функций с участием иммунных механизмов, а второй этап - на определение прогностически значимых критериев риска.

На первом этапе было установлено, что в популяции российских женщин основные иммунофенотипические сдвиги и сдвиги со стороны иммуноглобулинов наблюдались в группе 2 с нарушениями репродуктивного здоровья. в то время как основные отклонения в гормональном статусе регистрировались, как было уже отмечено, в группе 3. Как и в группе 3, иммунологические сдвиги группы 2 регистрировались в диапазоне референсных значений. Наибольшие отклонения в сторону повышения наблюдались со стороны клеток, потенциально обладающих цитотоксической активностью - цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), естественных киллеров (CD16+CD56+), ЕКТ (CD3+CD56+). Наблюдался значительный рост и числа В-лимфоцитов (CD19+). Среди трех классов иммуноглобулинов достаточную (высокую) прогностическую значимость показал только уровень IgG. В этой же группе достоверно возрастали уровни суммарных аутоантител класса IgG к фосфолипидам человека, IgG-аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеину, аннексину V, протромбину, содержание в крови волчаночного антикоагулянта.

В популяции таджикских женщин достоверные отклонения регистрировались в группе 6, в последнем случае в этой же группе были зарегистрированы

и гормональные сдвиги. Основной акцент в степени отклонения от показателей здоровых женщин пришелся, в первую очередь, на лимфоциты врожденного иммунного ответа, принимающие участие в реализации репродуктивной функции - естественные киллеры (CD16+CD56+) и ЕКТ (CD3+CD56+). Параллельно возрастало и число В-лимфоцитов, что совпадало у данной категории обследуемых женщин с зарегистрированным ранее ростом уровней аутоантител к белкам щитовидной железы. Были отмечены достоверные отклонения от показателей здоровых женщин в группе 6 по всем классам иммуноглобулинов. В группе 7 перспективными для дальнейшего исследования на принадлежность к маркерам нарушений репродуктивного здоровья оставались уровни аутоантител класса IgG к фосфолипидам человека,  $\beta_2$ -гликопротеину-1, протромбину, а также время свертывания крови в лебетоксовом тесте.

Определение 95% доверительного интервала показателей и их прогностической значимости в виде построения ROC-кривых позволили выбрать среди отмеченных отклонений в обеих популяциях информативные маркеры:

- в группе 2 женщин российской популяции - увеличение числа лимфоцитов с фенотипами CD3+CD4+ > 35,7% (AUROC = 0,890), CD3+CD8+ > 20,2% (AUROC = 1,0), CD3+CD56+ > 4,2% (AUROC = 0,967), CD16+CD56+ > 14,6% (AUROC = 1,0), CD19+ > 9,3% (AUROC = 0,968), повышение уровня IgG > 10,6 мг/мл (AUROC = 0,927);

- в группе 6 женщин таджикской популяции - рост числа лимфоцитов с фенотипами CD3+CD4+ > 33,2% (AUROC = 0,942), CD3+CD56+ > 2,2% (AUROC = 0,915), CD16+CD56+ > 13,8% (AUROC = 1,0), CD19+ > 14,2% (AUROC = 0,964), а также повышение уровня IgG > 12,8 мг/мл (AUROC = 0,954) и падение числа CD3+CD8+ лимфоцитов < 19,2% (AUROC = 0,804).

Пятая задача исследования касалась характеристики аутоиммунного компонента у женщин российской и таджикской популяций, входящих в группы риска

нарушений репродуктивной функции, для выявления количественных сдвигов со стороны аутоантител, потенциально влияющих на репродуктивный процесс.

Антифосфолипидные реакции как аутоиммунное состояние гиперкоагуляции, вызванное антифосфолипидными антителами, тесно связаны с патологией беременности у определенной части женщин с нарушением репродуктивного здоровья [36, 114, 205].

У российских женщин рост значений показателей антифосфолипидных реакций был отмечен в группе 2 с нарушениями репродуктивного здоровья. В этой группе достоверно возрастали уровни суммарных аутоантител класса IgG к фосфолипидам человека, IgG-аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеину, аннексину V, протромбину, содержание в крови волчаночного антикоагулянта.

У таджикских женщин перечень отклонений признаков антифосфолипидных реакций от показателей здоровых женщин распространялся на все аутоиммунные параметры, кроме IgG-аутоантител к аннексину V и волчаночного антикоагулянта, определяемого в люпус-тесте.

Определение 95% доверительного интервала показателей и их прогностической значимости в виде построения ROC-кривых позволили выбрать среди отмеченных отклонений в обеих популяциях информативные маркеры:

- в группе 2 женщин российской популяции - рост содержания в крови аутоантител к фосфолипидам  $> 3,6$  ЕД/мл (AUROC = 0,971) и  $\beta_2$ -гликопротеину1  $> 4,8$  ЕД/мл (AUROC = 1,0);

- в группе 7 женщин таджикской популяции - нарастание в крови содержания суммарных IgG-аутоантител к фосфолипидам  $> 9$  ЕД/мл (AUROC = 0,993), IgG-аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеину I  $> 8$  ЕД/мл (AUROC = 1,0), IgG-аутоантител к протромбину  $> 8,7$  ЕД/мл (AUROC = 0,988).

Наконец, последняя задача исследования включала создание системы интегральной оценки риска нарушений репродуктивного здоровья у женщин российской и таджикской популяций, разработать алгоритмы ее использования и

апробацию этой системы на когорте нерожавших женщин с последующим наблюдением в катамнезе.

Прежде всего, было показано, что использование критериев риска нарушений репродукции, полученных в предыдущих исследованиях не всегда эффективно. Например, для группы 2 популяции российских женщин с преобладанием иммунологических сдвигов всего было отобрано 8 маркеров. Одновременно все эти маркеры были отмечены у 22 человек (82%) группы 2, у 1 человека этой группы (4%) было отмечено 6 маркеров из 8 и у 4-х человек группы 2 - 5 маркеров из 8.

Маркеры группы риска 6 в популяции таджикских женщин значительно выше по частоте встречаемости именно в этой группе и ни в одном случае не показывают величину ниже 70%. Во всех остальных группах частота встречаемости этих маркеров, как правило, находится в диапазоне 1-8%, хотя в отдельных случаях достигая 24-47%.

Немногочисленные маркеры группа риска 7 еще более эффективны с точки зрения распознавания принадлежности женщин к этой группе. В самой группе 7 частота встречаемости этих маркеров находится на уровне 93%-100%, а в остальных группах не превышает 4%.

Кроме того, мы исходили из предположения, что влияние каждого критериального показателя на репродуктивное здоровье неравнозначно и целесообразно использовать принцип интегральной оценки по прогнозированию у женщин риска нарушений репродукции.

Для этой цели для каждой группы риска был проведен регрессионный анализ, в осуществление которого были включены все лабораторные показатели, способные проявлять свойства маркера нарушений репродуктивной функции.

Для группы риска 2 при этом было получено уравнение линейной регрессии следующего вида:  $0,257 * [\text{число ЦТЛ}] + 0,266 * [\text{число ЕК}] + \quad + 0,122 * [\text{число В-лф}] + 0,107 * [\text{уровень IgG}] + 0,209 * [\text{уровень АТ к } \beta_2\text{-ГП}]$ . В процессе получения

уравнения регрессия статистическая программа исключила исключила 3 показателя (число Т-хелперов, число ЕКТ и уровень антител к фосфолипидам человека), а из остальных 5 показателей крови наиболее информативными, судя по величине весовых коэффициентов, оказались число цитотоксических Т-лимфоцитов, число естественных киллеров и уровень IgG-аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеинам. В результате в каждом случае был получен показатель, обозначаемый нами в дальнейшем как интегральный маркер нарушения репродукции 1 (ИМНР1).

Далее у женщин всех исследуемых групп данные, соответствующие 5 информативным маркерам группы 2, были подставлены в уравнение регрессии. В результате в каждом случае были получены индивидуальные значения интегрального маркера нарушения репродукции 1.

С помощью определения 95% доверительного интервала и построения ROC-кривой было установлено следующее. Определение интегрального маркера на основе уравнения линейной регрессии позволяет довести прогностическое значение теста практически до абсолютного (AUROC = 1,0). Более детальный анализ с использованием стандартных отклонений 95% доверительного интервала показал, что максимум отклонений в группах сравнения приходится на величину 11,5 и, следовательно, прогностически значимым по возможности развития нарушений репродукции является величина ИМНР1 выше 11,5.

Аналогичным образом были рассчитаны интегральные маркеры нарушения репродукции для всех остальных групп риска.

Для группы риска 3 популяции российских женщин было получено уравнение регрессии вида:  $0,341 * [\text{пролактин}] + 0,257 * [\text{эстрадиол}] + 0,184 * [\text{общий Т4}] - 0,153 * [\text{кортизол}]$ . В данном случае из формулы статистической программой были исключены три показателя - уровни лютеинизирующего гормона, прогестерона, тиреотропного гормона, а остальные 4 показателя вошли в уравнение регрессии, при этом наибольшей информативностью обладали уровни пролактина (коэффициент 0,341) и эстрадиола (коэффициент 0,257).



Расчет ИМНР2 путем решения этого уравнения линейной регрессии позволил получить диагностический тест, прогностическое значение которого было чрезвычайно высоко (AUROC = 0,996) при значениях выше 85, то есть при этих значениях ИМНР2 женщину можно с полным основанием отнести к группе риска по нарушению репродуктивного здоровья, связанного с гормональными сдвигами.

В группе риска 5 популяции таджикских женщин, ассоциированной с гормонально-иммунологическими признаками нарушений репродуктивного здоровья, при проведении регрессионного анализа было получено уравнение регрессии, в которое вошли только 2 иммунологических показателя из 12:  $-9,049 + 0,537*[\text{число ЕК}] - 0,208*[\text{число В-лимфоцитов}]$ .

Расчет и проследующий анализ ИМНР3, полученного на основе этого уравнения регрессии, показал, что при величине выше 14 прогностическая значимость такого теста была близка к абсолютной, поскольку AUROC = 1,0.

Для группы риска 6 также был проведен регрессионный анализ на основе характерного для этой группы роста величин уровней IgG-аутоантител к фосфолипидам человека (АФА),  $\beta_2$ -гликопротеинам, протромбину. Полученное уравнение регрессии имело вид:  $2,179 + 0,288*[\text{АФА}] + 0,453*[\text{АТ к } \beta_2\text{-ГП}]$ .

Данное уравнение регрессии включало только два показателя из трех, поскольку уровень IgG-аутоантител к протромбину в формировании интегрального маркера нарушений репродукции (ИМНР4) не участвовал. Далее в уравнение регрессии подставлялись индивидуальные значения каждой женщины, принимавшей участие в исследовании. Интегральный маркер нарушений репродукции в группе 6 (ИМНР4), как и во всех остальных случаях, с практически абсолютной четкостью (AUROC = 1,0) выделял принадлежность женщин к данной группе при величине выше 8,5.

Чтобы лишний раз убедиться в том, насколько эффективно могут быть применены в медицинской практике разработанные в этом разделе исследований

интегральные показатели ИМНР1-ИМНР2 у российских женщин и ИМНР3-ИМНР4 у таджикских женщин были апробированы в группах нерожавших женщин каждой популяции.

Длительное (трехлетнее) наблюдение за 30 нерожавшими женщинами российской популяции, планирующими беременность (группа 4), показало следующее. Четыре женщины, у которых беременность в течение последующих трех лет так и не наступила, впоследствии были исключены из исследования, так как в основе этого явления могут лежать нарушения не только женского, но и мужского репродуктивного здоровья или высокая степень соответствия генотипов супружеской пары. Все тестированные показатели остальных 26 женщин, вошедших в группу 4, полностью входили в диапазоны референсных значений, для них были рассчитаны оба уравнения регрессии с целью определения интегральных маркеров нарушения репродуктивного здоровья 1 и 2 (ИМНР1 и ИМНР2).

В 21 случае беременность наступила и завершилась рождением здорового ребенка, а в двух случаях даже двух детей. У четырех женщин было отмечено невынашивание беременности (в одном случае оно сочеталось со второй беременностью, завершившейся благополучно), а у одной женщины были преждевременные роды с потерей ребенка. Определение интегрального маркера нарушений репродукции, связанных с преимущественными сдвигами иммунного статуса (ИМНР1), позволило отнести женщину в группу риска только в одном случае (ИМНР1>11,5). В катамнезе именно у этой женщины развились преждевременные роды на 28-й неделе, при этом плод спасти не удалось. У четырех женщин с невынашиванием беременности были отмечены высокие значения ИМНР2 (>85), ассоциированные с гормональными сдвигами. Иными словами, в этих случаях значения ИМНР2 довольно четко указывали на возможность гормон-опосредованного нарушения репродуктивной функции, хотя показатели гормонального статуса в данном случае были в зоне референсных значений.

При аналогичных исследованиях в таджикской популяции интегральные показатели ИМНР3 и ИМНР4 были апробированы на специально отобранной группе из 32 нерожавших таджикских женщин (группе 8), которые, как и в российской популяции, в течение последующих 3-х лет подвергались наблюдению с участием врача акушера-гинеколога. Эта когорта была составлена из молодых женщин, планирующих беременность. При этом у 3-х человек беременность в течение первого года наблюдения так и не наступила, они были направлены на дополнительное обследование и исключены из состава данной группы, а оставшиеся женщины наблюдались дальше.

У 25 женщин таджикской популяции, не имевших беременностей до момента исследования, в течение ближайших 3-х лет было отмечено развитие беременности (а в 6 случаях даже 2-х), которые завершились рождением здоровых детей. При этом ни у одной женщины с сохранной репродуктивной функцией не было отмечено значений ИМНР3  $> 14,0$  и/или ИМНР4  $> 8,5$ , характерных для нарушений репродукции.

У четырех женщин таджикской популяции было отмечено нарушение репродуктивного здоровья. В трех случаях оно проявилось невынашиванием беременности и это совпало с относительно высокими значениями индекса ИМНР3 (14,4 и 14,7) и ИМНР 4 (8,7), в одном случае беременность завершилась преждевременными родами при значении ИМНР4 = 8,8.

На основе полученных данных нами были предложены алгоритмы обследования женщин обеих популяций.

В соответствии с этими алгоритмами обследование женщин российской популяции рекомендуется проводить на 3-5-й дни менструального цикла, поскольку в схему обследования входят такие гормоны как эстрадиол и пролактин, определение уровня которых проводится именно в эти сроки. Женщин таджикской популяции можно обследовать вне зависимости от сроков менструального цикла.

Венозная кровь женщин исследуется методами твердофазного иммуноферментного анализа и проточной цитофлуориметрии по показателям, входящим в

формулы для расчета ИМНР1/ИМНР2 в российской популяции и ИМНР3/ИМНР4 в таджикской популяции.

Далее проводится расчет интегральных показателей и их оценка по рекомендуемым диапазонам значений. Если хотя бы один из показателей попадает в прогностически значимый диапазон значений, женщину относят в группу риска по возможности нарушения репродуктивного здоровья.

Таким образом проведенные исследования создают надежную основу для возможности прогнозирования нарушений здоровья в популяциях как российских, так и таджикских женщин на донозологическом этапе. Это стало возможным благодаря разработке оригинального методического подхода к группировке данных на основе популяционно-кластерного анализа.

Более того, полученные данные, хотя и характеризуют проведенное исследование как законченную научную работу, открывают перспективу для целого ряда новых направлений исследований. Одно из них касается соответствия иммуногенетических признаков нарушения репродуктивного здоровья остальным сдвигам. Другое возможное направление касается анализа, какие именно нарушения репродукции соответствуют каждому варианту оценки их риска. В дальнейшем потребуются также установить, какие механизмы лежат в основе зарегистрированных вариантов нарушения репродукции при том условии, что наблюдаемые сдвиги не выходят за рамки физиологической нормы.

## ВЫВОДЫ

1. Установлены и научно обоснованы среднерегинальные нормы гормонального статуса у клинически здоровых женщин репродуктивного возраста, проживающих в Таджикистане и Центрально-Чернозёмном регионе России. Показано, что в рамках физиологических флюктуаций гормонального статуса средний уровень гонадотропных гормонов ФСГ, ЛГ, П, Э, ПЛ у таджикских женщин был ниже, чем у русских женщин, соответственно, на 20,0, 18,0, 36,0, 16,6, и 32,2 %; уровень тиреоидных гормонов ТТГ, общий Т3 и общий Т4 также был ниже у женщин Таджикистана, соответственно, на 48,2, 24,0 и 20,0%. Установлено, что среднерегинальные показатели нормы андрогенов и глюкокортикостероидов таджикских женщин были выше, чем у русских: кортизола на 16,0%, тестостерона на 21,0%, 17-ОП на 30,0%, ДГЭА-С на 25,5%.
2. Установлены и научно обоснованы среднерегинальные нормы показателей клеточного и гуморального иммунитета. Показано, что у российских женщин среднерегинальные показатели клеточного иммунитета были выше аналогичных показателей у таджикских женщин: цитотоксические клетки Т-супрессоры (CD3/8+) на 31,7%; клетки с киллерной активностью NK-клетки (CD56) на 26,6%; NK-клетки (CD16) на 43,4%; NK-клетки (CD3/16/56+) на 57,1%; NK-клетки (CD3-/16/56+) на 16,6%; NK-клетки (CD3/56/16-) на 8,0%. В то же время у таджичек среднерегинальные показатели В-лимфоцитов (CD19+) были выше на 51,6%, В-клеток (CD19/CD5+) на 46,1%. Вместе с тем, показатели иммуноглобулина IgA были ниже на 40,0%, IgG выше на 18,0%.
3. Установлено, что среднерегинальные показатели маркеров АФР у таджикских женщин были достоверно выше аналогичных показателей русских женщин. Так, АФА были выше на 58,2%,  $\beta$ -2-гликопротеина на 50,0%, Аннексина-V на

56,8%, Протромбина на 44,6%, АПТВ на 20,0% и Время свертывания на 44,0%. Показано, что сравнении со среднерегionalной нормой повышенный уровень АТ - антител к гормонам щитовидной железы выявлен у 30,5% русских женщин. Носительство АТ-ТПО было выявлено у 21,9% обследуемых женщин, АТ-ТГ – у 8,1%. У таджикских женщин повышенный уровень АТ-антител был выявлен у 10,5%, АТ-ТПО у 6,9% и АТ-ТГ у 3,1% женщин.

4. Популяционно-кластерный подход, основанный на использовании дискриминантного и кластерного анализа, является высокоэффективным способом группировки женщин в соответствии с состоянием их репродуктивного здоровья и факторами риска, обусловившими нарушение репродукции
5. Факторы риска, обусловившие нарушение репродукции, различны по сочетанию в популяциях российских и таджикских женщин, включая большую частоту встречаемости неблагоприятных по невынашиванию беременности аллельных вариантов генов HLA-DRB1\*04, HLA-DQA1\*0301, HLA-DQB1\*0302 в таджикской популяции и HLA-DQA1\*0103 в российской популяции.
6. В популяции российских женщин, имеющих нарушения репродуктивной функции, на донозологическом этапе выделяется 2 группы риска, одна из которых характеризуется изменениями гормонального статуса со стороны лютеинизирующего гормона, пролактина, эстрадиола, прогестерона, тиреотропного гормона, общего тироксина, кортизола, а другая – иммунологическими сдвигами, включающими число лимфоцитов с фенотипами CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD56+, CD16+CD56+, CD19+, уровень IgG, содержание в крови аутоантител к фосфолипидам и  $\beta_2$ -гликопротеину-1 в характерных для этой популяции количественных диапазонах.

7. В популяции таджикских женщин, имеющих нарушения репродуктивной функции, выделяется 2 группы риска, одна из которых характеризуется изменениями гормонально-иммунного статуса со стороны пролактина, эстрадиола, прогестерона, кортизола, уровней аутоантител к тиреоглобулину, тиреопероксидазе, числа лимфоцитов с фенотипами CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD56+, CD16+CD56+, CD19+, уровня IgG, а другая - аутоиммунными сдвигами, включающими уровни IgG-аутоантител к фосфолипидам,  $\beta_2$ -гликопротеину, протромбину в характерных для этой популяции количественных диапазонах.
8. В популяции российских женщин нарушения репродуктивной функции, связанные с иммунологическими сдвигами, могут быть идентифицированы и спрогнозированы по величине интегрального маркера ИМНР1  $> 11,5$ , вычисляемого по формуле:  $0,257*[\text{число ЦТЛ}] + 0,266*[\text{число ЕК}] + 0,122*[\text{число В-лимфоцитов}] + 0,107*[\text{уровень IgG}] + 0,209*[\text{уровень аутоантител к } \beta_2\text{-гликопротеину}]$ .
9. В популяции российских женщин нарушения репродуктивной функции, связанные с гормональными сдвигами, могут быть идентифицированы и спрогнозированы по величине интегрального маркера ИМНР2  $> 85$ , вычисляемого по формуле:  $0,341*[\text{пролактин}] + 0,257*[\text{эстрадиол}] + 0,014*[\text{ТТГ}] + 0,184*[\text{общий Т4}] - 0,153*[\text{кортизол}]$ .
10. В популяции таджикских женщин нарушения репродуктивной функции, связанные с гормонально-иммунологическими сдвигами, могут быть идентифицированы и спрогнозированы по величине интегрального маркера ИМНР3  $> 14$ , вычисляемого по формуле:  $-9,049 + 0,537*[\text{число ЕК}] - 0,208*[\text{число В-лимфоцитов}]$ .

11. В популяции таджикских женщин нарушения репродуктивной функции, связанные с развитием антифосфолипидных реакций, могут быть идентифицированы и спрогнозированы по величине интегрального маркера ИМНР4 > 8,5, вычисляемого по формуле:  $2,179 + 0,288 * [\text{уровень аутоантител к фосфолипидам}] + 0,453 * [\text{уровень аутоантител к } \beta_2\text{-гликопротеину}]$ .



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При внедрении новых лабораторных технологий, связанных с идентификацией признаков нарушений репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста на донозологическом этапе, целесообразно использовать кластерно-популяционный методический подход.
2. При исследовании физиологических функций определенных этнических групп и популяций женщин необходимо уточнять диапазоны референсных значений лабораторных показателей.
3. Учитывая многофакторность причин нарушений репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста, при разработке алгоритма прогнозирования этих нарушений следует отдавать предпочтение интегральным маркерам нарушений репродукции, разработанных, например, с помощью регрессионного анализа данных.
4. Для прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста российской популяции целесообразно использовать предложенные нами интегральные показатели ИМНР1 и ИМНР2, при том, что ИМНР1 способствует выявлению риска нарушений репродукции иммунного генеза, а ИМНР2 - риска нарушений репродукции гормонального генеза.
5. Для прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста таджикской популяции целесообразно использовать предложенные нами интегральные показатели ИМНР3 и ИМНР4, при том, что ИМНР3 способствует выявлению риска нарушений репродукции гормонально-иммунного генеза, а ИМНР2 - риска нарушений репродукции в связи с угрозой развития антифосфолипидных реакций.
6. Для прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста российской и таджикской популяции целесообразно использовать соответствующие алгоритмы, разработанные при выполнении настоящего исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов Ф.М. Нейроэндокринные нарушения у девушек при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды [Текст] / Ф.М. Абдурахманов, М.К. Абдурахманова // Российский вестник акушера-гинеколога, 2002. - №6. - С. 47-50.
2. Агаджанян Н.А. Этнический аспект адаптационной физиологии и заболеваемости населения [Текст] / Н.А.Агаджанян, И.И.Манапова // Экология человека. – 2014. – № 3. – С. 3-13.
3. Агаркова Л.А. Экологическая обусловленность репродуктивного здоровья женщин, проживающих в Томской области [Текст] / Л.А. Агаркова Г.Б. Дикке, Н.С.Зинченко // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии наук, 2003. - Т. 23, № 2. - С. 127-131.
4. Александрова Е.М. Влияние этнических особенностей на адаптационные процессы женского организма в репродуктивном периоде [Текст] / Е.М.Александрова, Т.Л.Боташева, Н.В.Ермолова и др. // Медицинский вестник Юга России, 2013. - № 4. - С. 5-8.
5. Амелина И.В., Руднева Н.С. А6-полиморфизм хромосом и адаптация человека к внешним условиям [Текст] / И.В.Амелина, Н.С.Руднева // Актуальные проблемы социально-гуманитарного и научно-технического знания, 2013. - № 1-2 (1). - С. 91-95.
6. Амреева, Л.М. Влияние экологических факторов на репродуктивное здоровье женщин Восточного региона Казахстана [Текст] / Л.М. Амреева, Ф.К. Смамагзумова, К.З. Мажиринова // Роль и место женщин в современном социально-политическом мире. Материалы

международной научно-практической конференции. Ксты-Каменогорск: Малая Ассамблея народов Казахстана, 2004. – С. 169-175.

7. Аполихин О.И. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России [Текст] / О.И. Аполихин, Н.Г. Москалева, В.А. Комарова // Экспериментальная и клиническая урология, 2015. - № 4. - С. 4-14.
8. Ахмедов А.А. Тенденции изменения рождаемости в республике Таджикистан в новых экономических условиях [Текст] / А.А.Ахмедов, М.О. Бобоходжаева, М.А. Назирова и др. // Здоровоохранение Таджикистана, 2010. - № 2 - С. 5-11.
9. Балтер Р.Б. Экология и репродуктивное здоровье беременной женщины и новорождённого [Текст] / Р.Б.Балтер // Аспирантский вестник Поволжья, 2010. - № 3-4. - С. 132-135.
10. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза [Текст] / З.С.Баркаган, А.П.Момот // М.: Медицинское информационное агентство, 2008. - 292 с.
11. Беспалова О.Н. Особенности аллельного полиморфизма генов HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1) у супругов в парах с невынашиванием беременности [Текст] / О.Н. Беспалова, Т.С. Бескоровайная, Т.Э.Иващенко // Журнал акушерства и женских болезней, 2006. - Том LV, № 3. - С. 5-11.
12. Болдоносова Н.А. Фолликуло- и оогенез: химические свойства и биологическое действие лютеинизирующего гормона [Текст] / Н.А. Болдоносова, Е.Б. Дружинина // Сибирский медицинский журнал, 2014. - Т. 129, № 6. - С. 28-31.

13. Болдырева М.Н. Связь HLA-DRB1-генотипа с репродуктивными неудачами [Текст] / М.Н.Болдырева, О.Б.Барцева, Л.Ф.Курило и др. // Проблемы репродукции, 2010. - № 6. - С. 59-63.
14. Бондарева Ю.И. Нарушения менструального цикла в сочетании с инсулинорезистентностью у девушек-подростков [Текст] / Ю.И. Бондарева, Л.А. Шапкина, А.Г. Мухотина и др. // Проблемы эндокринологии. - 2008. - Т.54, №5. - С. 7-11.
15. Борисова О.И. Сравнительная эколого-физиологическая характеристика зависимости репродуктивной функции женщин от уровня показателя антропотехногенной нагрузки [Текст] / О.И.Борисова // Вестник Авиценны, 2008. - № 2 (35). - С. 22-25.
16. Боярский К.Ю. Роль антимюллера гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях [Текст] / К.Ю.Боярский, С.Н.Гайдуков // Журнал акушерства и женских болезней, 2009. - Т. 58, вып. 3. - С. 74-83.
17. Будопол Л.К.С. Оценка здоровья и физического развития студентов, проживающих в дискомфортных климатогеографических условиях Южно-Сибирского региона [Текст] / Л.К.С.Будопол // Сибирский медицинский журнал, 2011. - № 6. - С. 27-30.
18. Буралкина Н.А. Структура гинекологической и экстрагенитальной патологии у девочек 11-18 лет республики Мордовия [Текст] / Н.Ф.Буралкина // Естественные и технические науки. – 2007. – № 6. – С. 120-123.
19. Вавилов М.Н. Частоты генов HLA-MICB в популяции татар в сравнении с другими популяциями, проживающими на территории Челябинской области [Текст] / М.Н. Вавилов, А.Л. Бурмистрова, Г.В. Целищев и др. //

Вестник Челябинского государственного университета, 2013. - Вып. 2, № 7 (298). - С. 34–35.

20. Вемиляева Э.С. Особенности морфофизиологических признаков коренных и пришлых девушек Республики Алтай [Текст] / Э.С. Вемиляева, Е.Г. Воронков // Электронный научно-образовательный вестник здоровья и образования в XXI веке, 2009. - Т. 11, № 5. - С. 222-224.
21. Виноградова В.В. Воздействие климатических условий на человека в засушливых землях Европейской России [Текст] / В.В. Виноградова // Валеология, 2012. - № 2. - С. 68-81.
22. Вихляева И.М. Руководство по эндокринной гинекологии [Текст] / И.М. Вихляева // М.: Медицинское информационное агентство, 2006. - 784 с.
23. Вишневский А.Г. Демографический потенциал России [Текст] / А.Г. Вишневский // Вопросы экономики, 1998. - № 5. - С. 103-122.
24. Волкова Н.И., Антоненко М.И. Предменструальный синдром — взгляд эндокринолога [Текст] / Н.И.Волкова, М.И.Антоненко // Гинекология, 2011. - Т.13. №2. - С.10-15.
25. Волкова О.В. Морфогенетические основы развития и функционирования яичников [Текст] / О.В.Волкова, Т.Г.Боровая // М: Изд-во РГМУ, 1999. - 254 с.
26. Волкова О.В. Актуальные аспекты ово-фолликулогенеза [Текст] / О.В. Волкова, Т.Г. Боровая, Е.О.Погорельская, И.А. Бочарова // Успехи современного естествознания, 2003. - № 1. - С. 45-47.
27. Гаджиева И.А. Нарушение иммунной регуляции на этапе плацентации как причина репродуктивных потерь [Текст] / И.А. Гаджиева, Г.Н. Чистякова // Проблемы репродукции, 2011. - № 4. - С. 102-107.

28. Галактионов В.Г. Эволюционная иммунология [Текст] / В.Г. Галактионов // М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. - 408 с.
29. Гамбоева Н.Г. Адаптация, экология и здоровье населения различных этнических групп восточного Забайкалья [Текст] / Н.Г. Гамбоева, Н.А. Агаджанян // Новосибирск, 2005. - С 152.
30. Годовых Т.В. Онтогенетические трансформации физического развития популяции Чукотки [Текст] / Т.В.Годовых // Вестник антропологии, 2011. - № 20. - С. 79-84.
31. Гордеева Л.А. Ассоциация HLA-DRB1\* с репродуктивной патологией у женщин [Текст] / Л.А.Гордеева // Медицинская иммунология, 2007. - Т. 9, №6. - С. 643-648.
32. Господынько Е.М. Влияние климата, ландшафта, загрязнения воздуха на здоровье человека [Текст] / Е.М. Господынько, М.А. Степчук // Научные ведомости Белгородского государственного университета, 2010. - Т.12, № 22. - С. 46-50.
33. Гуманитарная энциклопедия [Электронный ресурс] // Центр гуманитарных технологий, 2010–2016. URL: <http://gtmarket.ru/concepts/7136>.
34. Данишевский К.Д. Репродуктивное здоровье: глобальные цели развития и экономический потенциал России [Текст] / К.Д. Данишевский // Медицина, 2013. - N 2. - С. 13-28.
35. Денисова А.А. Антифосфолипидный синдром [Текст] / А.А. Денисова, Н.Н. Мартынович // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск), 2009. - Т. 87, № 4. - С. 136-139.
36. Доброхотова Ю.Э. Неразвивающаяся беременность: тромбоэмболические и клинико-иммунологические факторы [Текст] / Ю.Э.

- Доброхотова, Э.М. Джобава, Р.И. Озерова // - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.  
- 144 с.
37. Дубинская Е.Д. Роль генетических факторов, систем детоксикации и оксидативного стресса в патогенезе эндометриоза и бесплодия (обзор) [Текст] / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, Т.А. Федорова, Н.В. Лаптева // Вестник Российской Академии Медицинских наук, 2013. - № 8. – С. 14-19.
38. Дубова Н.А. Этнос и среда обитания: Сборник этноэкологических исследований [Текст] / Н.А. Дубова, Н.И. Григулевин, А.Н. Яликов // - М., 2009. - С. 251.
39. Дуденкова Н.А. Морфофункциональные особенности репродуктивной системы при свинцовой интоксикации [Текст] / Н.А. Дуденкова // Дисс. ... канд. биол. наук. Саранск, 2015. - 24 с.
40. Елифанов А.В. Уровень гонадотропных и половых гормонов при некоторых формах эндокринного бесплодия у женщин [Текст] / А.В. Елифанов, О.Н. Лепунова // Вестник Тюменского государственного университета, 2014. - № 6. - С. 114-122.
41. Ермакова Н.В. Эколого-физиологическое обоснование особенностей адаптации организма у жителей различных климато-географических регионов [Текст] / Н.В.Ермакова // Автореф. дисс... докт. мед. наук. Москва, 1997. - 41 с.
42. Ермакова Н.В. Эколого-физиологическое обоснование особенности адаптационных реакций организма у жителей различных климатогеографических регионов [Текст] / Н.В.Ермакова // Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2007. - 24 с.

43. Желтиков В.А. Влияние экологических условий на процессы адаптации и функциональные резервы организма человека [Текст] / В.А. Желтиков // Дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 1998. - 146 с.
44. Жуков В.В. Влияние климатогеографических факторов на распределение тяжелых металлов в окружающей среде и здоровье детей [Текст] / В.В. Жуков, И.Н. Луцевич // Гигиена и санитария, 2010. - № 3. - С. 63-65.
45. Захряпина Л.В. Региональные особенности эндокринных нарушений у женщин фертильного возраста в условиях различного уровня антропогенной нагрузки территории резидентного проживания [Текст] / Л.В.Захряпина // Успехи современного естествознания, 2010. - № 3. – С. 37-39.
46. Захряпина Л.В. Этнические особенности течения беременности и исходы родов у женщин, проживающих в условиях агропромышленного региона [Текст] / Л.В.Захряпина // Сборник научных трудов аспирантов и соискателей. Липецк: ЛГПУ, 2009. - Вып. 6, часть 1. - С. 107–108.
47. Землянова Е.В. Репродуктивное здоровье женщин как фактор рождаемости в России [Текст] / Е.В. Землянова // Автореф. дисс. ... канд. экон. наук. Москва, 2003. - 24 с.
48. Иванов В.П. Формирование чувашской диаспоры [Текст] / В.П.Иванов // В кн: Расы и народы: современные этнические и расовые проблемы. – М.: Наука, 2003. – Вып. 29., - С. 105-124.
49. Иванова М.К. Способ прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья [Текст] / М.К. Иванова, И.Д. Ситдикова, И.К. Вазиев, Д.Р. Халимова // Патент РФ 2367354, опубл. 20.09.2009.



50. Ивашков Е.А. Генетическое исследование при невынашивании [Текст] / Е.А. Ивашков // - 2007. <http://withnewhope.livejournal.com/3245.html>
51. Казначеев В.П. Выживание населения России. Проблемы «Сфинкса XXI века». 2-ое изд., переработ. и доп. [Текст] / Под ред. В.П. Казначеева. Новосибирск: Изд-во Новосибирского университета, 2002. - 463с.
52. Калачикова О.Н. Тенденции и перспективы репродуктивного поведения населения (на примере Вологодской области) [Текст] / О.Н. Калачикова // Автореф. дисс. ... канд. экон. наук. Москва, 2013. - 24 с.
53. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике [Текст] / В.С. Камышников // М.: МЕДпресс-информ, 2004. - 911 с.
54. Карева Е.Н. Гестагены и головной мозг [Текст] / Е.Н. Карева, О.М. Олейникова, В.О. Панов и др. // Вестник РАМН, 2010. - № 6. - С. 40-47.
55. Караченцев А.Н. Выбор оптимального гестагена для комбинированной заместительной гормонотерапии в пери- и постменопаузе [Текст] / А.Н. Караченцев, Г.А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии, 2006. - Т. 52, № 2. - С. 7-15.
56. Касымова М.К. Демографические процессы, социальная среда и ситуация репродуктивного здоровья женщин в Республике Таджикистан [Текст] / М.К.Касымова / В кн: Политика народонаселения: настоящее и будущее: Четвертые Валентеевские чтения: Сборник докладов / Ред. В.В. Елизаров, В.Н. Архангельский // М.: МАКС Пресс, 2005. - С. 169-175.
57. Киселева А.Н. Особенности полиморфизма генов системы HLA при нарушениях процессов репродукции [Текст] / А.Н. Киселева, Г.А.

- Зайцева, Н.В. Исаева, Е.В. Бутина // Международный научно-исследовательский журнал, 2015. - № 7-5 (38). - С. 23-24.
58. Клочков Д.В. Селекция на усиление кататонической реактивности крыс, половая функция и синхронизация эстральной цикличности [Текст] / Д.В. Клочков, Т.А. Алехина // Вавиловский журнал генетики и селекции, 2012. - № 16. - С. 1025-1031.
59. Козлов А.И. Изменение генофонда северных популяций: «закат этносов» или формирование новой адаптивной группы? [Текст] / А.И. Козлов // Вестник археологии, антропологии и этнографии, 2014. - Vol. 3, N 26. - С. 99-107.
60. Коновалова С.Г. Экологическая морфология фето-плацентарной системы (обзор литературы) [Текст] / С.Г. Коновалова, Н.А. Контева // Экология человека, 2005. - № 2. - С. 17-24.
61. Красильникова В.А. Особенности физического развития городских и сельских младших школьников республики Тува [Текст] / В.А. Красильникова, Л.К.С. Будоопол // Сибирский педагогический журнал, 2005. - № 4. - С. 143-148.
62. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье [Текст] / В.И. Кулаков, О.Г. Фролова // Народонаселение, 2004. - № 3. - С. 19-24.
63. Кусмарцева О.Ф. Оценка репродуктивного здоровья на основе изучения качества жизни женщин фертильного возраста [Текст] / О.Ф.Кусмарцева // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Саратов, 2005. - 24 с.
64. Лабыгина А.В. Заболевание щитовидной железы и репродуктивное здоровье женского населения основных этнических групп Восточной Сибири [Текст] / А.В. Лабыгина, Е.Ю. Загарских, З.Ю. Даржаев, Т.И.

- Шипхинеева // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАН, 2013. - Т., № 92. - С. 41-45.
65. Лаптина Т.А. Иммуногенетика и репродукция человека [Текст] / Т.А. Лаптина // Ростов-на-Дону, 2013. – 80 с.
66. Ласточкина М.А. Социально-гигиеническая грамотность как фактор репродуктивного поведения женщин [Текст] / М.А. Ласточкина, А.А. Шабунова // Социологические исследования, 2007. - № 9. - С. 114-117.
67. Леонова, З.А. Синтез и функции женских половых гормонов [Текст] / З.А. Леонова, В.В. Флоренсов // Сибирский медицинский журнал, 2013. - № 2. - С. 10-13.
68. Луценко Т.М. Влияние экологических условий севера на репродуктивную функцию местных жителей [Текст] / Т.М.Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2008. - № 29. - С. 56-59.
69. Макаrenchенко О.С. Роль генов иммунной презентации и иммунной регуляции в формировании потерь плода [Текст] / О.С.Макаrenchенко, Л.А. Гордеева, О.А. Шабалдин // Мать и дитя в Кузбассе, 2008. - № 3 (34). - С. 13-19.
70. Максимов А.Л. Перестройка основного обмена у человека в экстремальных природно-климатических условиях [Текст] / А.Л. Максимов, В.Ш. Белкин, Е.А.Кобылянский // Вестник Северо-Восточного научного центра ДВО РАН, 2009. - № 3. - С. 91-96.
71. Малышева, Е.В. Клинико-лабораторные характеристики антифосфолипидного синдрома в акушерской и гинекологической практике: Медико-социальные проблемы современной России [Текст] / Е.В. Малышева, Л.А. Золотарева, А.А. Назирова // Липецк, 2007. - С. 73-79.

72. Маринкин И.О. Коррекция нейрообменно-эндокринного синдрома у женщин репродуктивного возраста [Текст] / И.О. Маринкин, В.М. Кулешов, Ю.В. Галкина, С.В. Айдагулова // Медицина и образование в Сибири, 2012. - № 2. - С. 65-66.
73. Машкина Е.В. Исследование частоты полиморфных вариантов генов цитокинов в бесплодных супружеских парах / Е.В. Машкина, Т.А. Лаптина, К.А. Коваленко // Современные проблемы науки и образования, 2012. - №6. - С. 563.
74. Мухамадиева С.М. Клинические проявления климактерического синдрома у женщин мено- и постменопаузального возраста [Текст] / С.М. Мухамадиева, Б.Т. Нирзабекова, Ф.И. Усманова // Доклады академии наук Республики Таджикистан, 2007. – Т. 50, № 1. – С. 79-84.
75. Назирова Е.В. Определение антител к протромбину в диагностике АФС [Текст] / Е.В. Назирова, А.В. Малышева, А.В. Гулин // Валеология, 2009. - № 3. - С. 18 – 21.
76. Население России 2012: двадцатый ежегодный демографический доклад [Текст] / отв. ред. А.Г.Вишневский, Нац. исслед. университет «Высшая школа экономики» // М.: Изд. дом Высшей школы экономики, 2014. - 412 с.
77. Ниаури Д.А. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции яичников [Текст] / Д.А.Ниаури, Л.Х.Джеммеханова, А.М.Гэгзян // Журнал акушерства и женских болезней, 2010. - Т. LIX, № 1. - С. 84-89.
78. Пахомов С.П. Региональные особенности репродуктивного здоровья женщин и факторы, способствующие их формированию [Текст] / С.П. Пахомов // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва, 2006. - 41 с.

79. Перминова С.Г. Гипотиреоз и нарушения репродуктивной функции женщины [Текст] / С.Г. Перминова // Гинекология, 2010. - Т. 8, № 1. - С.21-26.
80. Петри А. Наглядная медицинская статистика. 2-е издание [Текст] / А.Петри, К.Сэбин // Москва, «ГЭОТАР-МЕДИА», 2009. – 168 с.
81. Писарева Л.Ф. Гормональный статус женщин различных национальностей региона Сибири и Дальнего Востока [Текст] / Л.Ф.Писарева // Сибирский онкологический журнал, 2011. - № 2. - С. 5-10.
82. Писарева Е.В. Исследования гормонального статуса женщин с различными нарушениями репродуктивной функции [Текст] / Е.В. Писарева, А.Е. Разумная, А.В. Борзенкова // Вестник СамГМУ - Естественнонаучная серия, 2013. - № 9/1 (110). - С. 191-197.
83. Радыш И.В. Хронофизиологические аспекты адаптации женщин из различных климатогеографических регионов [Текст] / И.В. Радыш, А.М. Ходорович, С.И. Краюшкин // Вестник Волгоградского государственного университета, 2003. - № 3. - С. 182-191.
84. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е.М. Вихляевой // М.: Медицинское информационное агентство, 2006. - 784 с.
85. Русскова А.Н. Антифосфолипидный синдром - один из вариантов нарушения взаимосвязи регуляторных систем / А.Н. Русскова, Т.М. Косынкина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2012. - № 1. - С. 69.
86. Савельева И.С. Репродуктивное здоровье и репродуктивное поведение современной молодежи: перспективы и пути оптимизации [Текст] / И.С. Савельева // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва, 2004. - 42 с.

87. Сельков С.А. Иммунологические механизмы контроля развития плаценты [Текст] / С.А. Сельков, Д.И. Соколов // Журнал акушерства и женских болезней, 2010. . – Т. LIX, вып. 1. - С. 6-9.
88. Сепиашвили Р.И. Физиология естественных киллеров [Текст] / Р.И. Сепиашвили, И.П. Балмасова. – Москва: Медицина-Здоровье. – 2005. – 456 с.
89. Сепиашвили Р.И. Физиологические основы функционирования новой субпопуляции лимфоцитов – ЕКТ [Текст] / Р.И. Сепиашвили, И.П. Балмасова // Аллергология и иммунология, 2005. – Т. 6, № 1. – С. 14-22.
90. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности [Текст] / В.М. Сидельникова // М.: Триада-Х, 2002. - 304 с.
91. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. 2-е издание [Текст] / В.М. Сидельникова // М: МЕДпресс-информ, 2007. - 352 с.
92. Соколова М.Ю., Варламова Т.М. Климактерический синдром и гипофункция щитовидной железы [Текст] / М.Ю.Соколова, Т.М. Варламова // Гинекология, 2008. - Т.7, №3. - С.145-146.
93. Степнова А.В. Комплексный подход к изучению процессов адаптации человека к экстремальной среде обитания [Текст] / А.В.Степнова // Вестник Московского университета, 2010. - № 1. - С. 84-90.
94. Сухова М.Г. Влияние экстремальных условий горного климата на адаптацию человека [Текст] / М.Г.Сухова, Н.В.Кулипова // Вестник РУДН. Серия: экология и безопасность, 2009. - № 1. - С. 116-120.
95. Тарбаева Д.А. Функция НЛА в репродуктивной системе [Текст] / Д.А. Тарбаева, Б.И. Кузник, Э.Д. Загородняя, С.А. Иозефсон // Забайкальский медицинский вестник, 2009. - №1. - С. - 19-32.

96. Тузов Д.А. Женщины репродуктивного возраста как объект статистического исследования [Текст] / Д.А. Тузов // Экономика, статистика и информатика, 2010. - № 1. - С. 1-5.
97. Узлова Т.В. Иммунологическое бесплодие: проблемы и возможности [Текст] / Т.В. Узлова, Е.К. Лейхнер, О.В. Маркина // Вестник ЮУрГУ, 2011. - №2. - С. 100-103.
98. Указ Президента РФ от 9 октября 2007 г. N 1351 "Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года" (с изменениями и дополнениями) // URL: <http://base.garant.ru/191961/>.
99. Фадеев В.В. Беременность и заболевания щитовидной железы [Текст] / В.В. Фадеев, С.Г. Перминова, Т.А.Назаренко и др. // Российский медицинский журнал, 2008. - № 2. - С.38-40.
100. Фанченко Н.Д. Эндокринология физиологической беременности [Текст] / Н.Д.Фанченко, Е.В.Екимова // Российский медицинский журнал, 2007. - №5. - С.43-46.
101. Ходжамурадова Д.А. Эндокринные формы бесплодия у женщин Таджикистана [Текст] / Д.А. Ходжамурадова, Т.А. Назаленко // Известия Академии наук республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук, 2012. - № 1. - С. 60-69.
102. Чумакова А.Н. Бедуины юга Синайского полуострова: генетико-демографические аспекты. По материалам антропологической экспедиции 1979-1982 [Текст] / А.Н.Чумакова // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология, 2012. - № 3. - С. 72-84.
103. Чурносков М.И. Генетико-демографическая структура и распространенность мультифакториальных признаков в популяции

- курской области [Текст] / М.И. Чурносков // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Курск, 1997. - 39 с.
104. Шахвар Д. Эколого-физиологические особенности репродуктивной у женщин различных природно-климатических регионов [Текст] / Д. Шахвар // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Москва, 1996. - 22 с.
105. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган [Текст] / В.Шварц // Проблемы эндокринологии, 2009. - Т.55. №1. - С.38-44.
106. Школьников Л.Е. Репродуктивное здоровье: понятие, критерии оценки [Текст] / Л.Е. Школьников // Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физкультуры и спорта, 2008. - №8. - С. 1-9.
107. Шолохов Л.Ф. Перестройка функциональной активности щитовидной железы и метаболизма тиреоидных гормонов у девочек подростков различных этнических групп Восточной Сибири как важная составляющая долговременной адаптации к экстремальным климато-географическим условиям проживания [Текст] / Л.Ф.Шолохов, Л.И. Колесникова, В.В.Долгих // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН, 2013. - № 4. - С. 77-80.
108. Шулунов С.С. Роль полиморфных генов в развитии синдрома поликистозных яичников [Текст] / С.С.Шулунов, В.А.Шенин, Л.И.Колесникова и др. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2011. - №7. - С. 5-8.
109. Яковенко Н.В. Факторы окружающей среды в формировании здоровья населения Ивановской области (атмосферный воздух) [Текст] / Н.В. Яковенко, Д.С. Марков // Современные проблемы науки и образования, 2013. - № 5. - С. 461.



110. Ярилин А.А. Иммунология [Текст] / А.А. Ярилин // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.
111. Adeel M. Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review [Текст] / M. Adeel, X. Song, Y. Wang et al. // Environ Int. 2017. - Vol. 99. - P. 107-119.
112. Afkhami F. The HLA-G 14bp insertion/deletion polymorphism in women with recurrent spontaneous abortion [Текст] / F. Afkhami, M. Shekari Khaniani, L. Farzadi et al. // Iran J Allergy Asthma Immunol, 2014. - Vol. 13, N 5. - P. 364-369.
113. Agostinis C. A non-complement-fixing antibody to  $\beta$ 2 glycoprotein I as a novel therapy for antiphospholipid syndrome [Текст] / C. Agostinis, P. Durigutto, D. Sblattero et al. // Blood, 2014. - Vol. 123, N 22. - P. 3478-3487.
114. Al-Saab R. Detection of thyroid autoimmunity markers in euthyroid women with polycystic ovary syndrome: a case-control study from syria [Текст] / R. Al-Saab, S. Haddad // Int J Endocrinol Metab, 2014. - Vol. 12, N 3. - P. 79-54.
115. Alard J. TLR2 is one of the endothelial receptors for beta 2-glycoprotein I [Text] / J. Alard, F. Gaillard, C. Daridon et al. // J Immunol, 2010. - Vol. 185, N 3. - P. 1550-1557.
116. Alecsandru D. Maternal KIR haplotype influences live birth rate after double embryo transfer in IVF cycles in patients with recurrent miscarriages and implantation failure [Text] / D. Alecsandru, N. Garrido, J.L. Vicario et al. // Hum Reprod, 2014. - Vol. 29, N 12. - P. 2637-2643.

117. Alijotas-Reig J. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells [Текст] / J.Alijotas-Reig, E.Llurba, J.M.Gris // *Placenta*, 2014. - Vol. 35, N 4. - P. 241-248.
118. Andreoli L. Clinical characterization of antiphospholipid syndrome by detection of IgG antibodies against  $\beta_2$ -glycoprotein I domain 1 and domain 4/5: ratio of anti-domain 1 to anti-domain 4/5 as a useful new biomarker for antiphospholipid syndrome [Текст] / L.Andreoli, C.B.Chighizola, C.Nalli et al. // *Arthritis Rheumatol*, 2015. - Vol. 67, N 8. - P. 2196–2204.
119. Angelini, D.F. NKG2A inhibits NKG2C effector functions of  $\gamma\delta$  T cells: implications in health and disease [Текст] / D.F.Angelini, R.Zambello, R.Galandrini et al. // *J Leukoc Biol*, 2011. - Vol. 89, N 1. - P. 75-84.
120. Aquenor A. Infertility and miscarriage: common pathways in manifestation and management [Текст] / A.Agenor, S.Bhattacharya // *Womens Health (Lond)*, 2015. - Vol. 11, N 4. - P. 527-541.
121. Arruvito L. A physiological role for inducible FOXP3(+) Treg cells. Lessons from women with reproductive failure [Текст] / L.Arruvito, A.I.Sotelo, A.Billordo, L.Fainboim // *Clin Immunol*, 2010. - Vol. 136, N 3. - P. 432-441.
122. Artim-Esen B. The significance and management of thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome [Текст] / B.Artim-Esen, R.Diz-Kucukkaya, M.Inanc // *Curr Rheumatol Rep*, 2015. - Vol. 17, N 3. - P. 14.
123. Aruna M. Novel alleles of HLA-DQ and DR loci show association with recurrent miscarriages among South Indian women [Текст] / M.Aruna, T. Nagaraja, S.A.Bhaskar, S.Tarakeswari // *Human Reproduction*, 2011. – Vol. 26. – Issue 4. – P. 765-774.

124. Azimi C. A retrospective chromosome studies among Iranian infertile women: Report of 21 years [Текст] / C.Azimi, M.Khaleghian, F.A.Farzanfar // Iran J Reprod Med, 2013. - Vol. 11, N 4. - P. 315-324.
125. Balasch J. Repercussions on the management of reproductive failure in the antiphospholipid syndrome the clinican perspective [Текст] / J.Balasch, R.Cervera // Lupus, 2002. - Vol. 11, N 8. - P. 467-477.
126. Barut M.U. There is a positive correlation between socioeconomic status and ovarian reserve in women of reproductive age [Text] / M.U.Barut, E.Agacayak, M.Bozkurt et al. // Med Sci Monit, 2016. - Vol. 22. - P. 4386–4392.
127. Bauer S. Tumor necrosis factor-alpha inhibits trophoblast migration through elevation of plasminogen activator inhibitor-1 in first-trimester villous explant cultures [Text] / S.Bauer, J.Pollheimer, J.Hartmann et al. // Clin Endocrinol Metab, 2004. - Vol. 89. - P. 812–822.
128. Bellver J. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion [Text] / J.Bellver, S.R.Soares, C.Alvarez et al. // Hum Reprod, 2008. - Vol. 23, N 2. - P.:278-284.
129. Benyo D.F. Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta [Text] / D.F.Benyo, T.M.Miles, K.P.Conrad // J Clin Endocrinol Metab, 1997. - Vol. 82. - P. 1582–1588.
130. Bertolaccini M.L. Recent advances in understanding antiphospholipid syndrome [Text] / M.L.Bertolaccini, G.Sanna // F1000Res, 2016. - Vol. 5. - P. 2908-2923.
131. Bischof P. Molecular mediators of implantation [Text] / P. Bischof, A. Campane // Bailli Clin Obstet Gynaecol, 2000. - Vol. 14, N 5. - P. 801-814.

132. Bliddal S. Increase in thyroglobulin antibody and thyroid peroxidase antibody levels, but not preterm birth-rate, in pregnant Danish women upon iodine fortification [Text] / S.Bliddal, M.Boas, L.Hilsted et al. // Eur J Endocrinol, 2017. - Vol. 176, N 5. -P. 603-612.
133. Bockos M. Antiphospholipid antibodies and infertility [Text] / M.Bockos, R.Rai, L.Regan // Hum Fertil (Camb), 2002. - Vol. 5, N 1. - P. 30-34.
134. Bouter A. Annexin-A5 assembled into two-dimensional arrays promotes cell membrane repair [Text] / A.Bouter, C.Gounou, R.Berat et al. // Nat Commun. 2011. - Vol. 2. - P. 270-279.
135. Bowen J.A. The role of integrins in reproduction [Text] / J.A.Bowen, J.S.Hunt // Exp Biol Med, 2000. - Vol. 223, N 4. - P. 331-343.
136. Brachvogel B. Perivascular cells expressing annexin A5 define a novel mesenchymal stem cell-like population with the capacity to differentiate into multiple mesenchymal lineages [Text] / B.Brachvogel, H.Moch, F.Pausch et al. // Development, 2005. - Vol. 132. - P. 2657-2668.
137. Broekmans F.J. Anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve [Text] / F.J.Broekmans, I.A.Van Rooij, E.Velde Serum // Hum Reprod, 2002. - Vol. 17, N 12. - P. 3065-3071.
138. Canaud G. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome [Text] / G.Canaud, F.Bienaimé, F.Tabarin et al. // N Engl J Med, 2014. - Vol. 371, N 4. - P. 303-312.
139. Carolan-Olah M. High environmental temperature and preterm birth: a review of the evidence [Text] / M.Carolan-Olah, D.Frankowska // Midwifery, 2014. - Vol. 30, N 1. - P. 50-59.

140. Carp H.J., Shoenfeld X. Antiphospholipid antibodies and infertility [Text] / H.J.Carp, X.Shoenfeld // Clin. Rev. Allergy immunol, 2007. - Vol. 32, N 2. - P. 159-161.
141. Carpentier P.A. Placental TNF-signaling in illness-induced complications of pregnancy [Text] / P.A. Carpentier, A.L. Dingman, T.D. Palmer // Am J Pathol, 2011. - Vol. 178. - P. 2802-2810.
142. Castro-Rendon W.A. Blastocyst-endometrium interaction: intertwining a cytokine network [Text] / W.A.Castro-Rendon, J.F.Castro-Alvarez, C.Guzman-Martinez // Braz J Med Biol Res, 2006. - Vol. 3639, N 11. - P. 1373-1385.
143. Chaouat G. Immunological similarities between implantation and pre-eclampsia [Text] / G.Chaouat, N.Ledee-Bataille, G.Chaouat, S.Dubanchet // Am J Reprod Immunol, 2005. - Vol. 53. - P. 222-229.
144. Chen S., Liu Y., Sytwu H. Immunologic regulation in pregnancy: from mechanism to therapeutic strategy for immunomodulation [Text] / S.Chen, Y.Liu, H.Sytwu // Clin Develop Immunol, 2012. – Vol. 2012. - P. 1-10.
145. Choudhury S.R. Human reproductive failure I immunological factors [Text] / S.R.Choudhury, L.A.Knapp // Hum Reprod Update, 2001. - Vol. 7, N 2. – P. 113-134.
146. Choudhury S.R. Human reproductive failure II immunological factors [Text] / S.R.Choudhury, L.A.Knapp // Hum. Reprod. Update. – 2000. – Vol. 7(2). – P. 135-160.
147. Christian L.M. Stress-induced inflammatory responses in women: effects of race and pregnancy [Text] / L.M. Christian, R. Glaser, K.Porter, J.D.Iams // Psychosom Med, 2013. - Vol. 75, N 7. - P. 658-669.

148. Christiansen O.B. Advances of intravenous immunoglobulin G in modulation of anti-fetal immunity in selected at-risk populations: science and therapeutics [Text] / O.B. Christiansen // Clin Exp Immunol, 2014. - Vol. 178. - P. 120-122.
149. Clark M.M. Human birth weight and reproductive immunology: testing for interactions between maternal and offspring KIR and HLA-C genes [Text] / M.M.Clark, O.Chazara, E.M.Sobel et al. // Hum Hered, 2017. – Vol. 81, N 4. – P. 181-193.
150. Classen-Linke I. The cytokine-receptor GP 130 and its soluble form are under hormonal control in human endometrium and deciduas [Text] / I.Classen-Linke, G.Mullen-Newen // Mol Hum Reprod, 2004. - Vol. 10. - P. 495-504.
151. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing [Text] / Committee on Gynecologic Practice Obstet Gynecol, 2015ю – Vol. 125, N 1. – P. 268–273.
152. Crawford S. Maternal racial and ethnic disparities in neonatal birth outcomes with and without assisted reproduction [Text] / S. Crawford, N. Joshi, S.L. Boulet et al. // Obstet Gynecol, 2017. - Vol. 129, N 6. - P. 1022-1030.
153. Creusi M. Parental human leukocyte epithelial cell subset sharing express of the class Ib HLA-G molecule with fetal trophoblasts [Text] / M.Creusi, S.Balashi, F.Fabregues // J Exp Metab, 1998. - Vol. 186. - P. 289-298.
154. Dadvand P. Inequality, green spaces, and pregnant women: roles of ethnicity and individual and neighbourhood socioeconomic status [Text] / P.Dadvand, J.Wright, D.Martinez et al. // Environ Int, 2014. - Vol. 71. - P. 101-108.
155. Dahl M. Human leucocyte antigen class Ib molecules in pregnancy success and early pregnancy loss [Text] / M.Dahl, T.V.Hviid // Oxford Journals, 2012. - Vol. 18, Issue 1. - P. 92-109.

156. Dai B. Dual roles of progesterone in embryo implantation in mouse [Text] / B.Dai, Y.Cao, W.Liu et al. // *Endocrine*, 2003. - Vol. 21. - P. 123–132.
157. Das C. Expression and., regulation of integrin receptors in human trophoblast cells: role of estradiol and cytokines [Text] / C.Das, S.Basak // *J Exp Biol*, 2003. - Vol. 41, N 7. - P. 748-755.
158. De Carolis C. War and peace at the fetoplacental front line: recurrent spontaneous abortion [Text] / C.De Carolis, C.Perricone, R.Perricone // *Isr Med Assoc J*, 2014. - Vol. 16, N 10. - P. 667-668.
159. De Laat B. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of  $\beta_2$ -glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis [Text] / B.de Laat, R.H.Derksen, R.T.Urbanus et al. // *Blood*, 2005. - Vol. 105, N 4. - P. 1540–1545.
160. Dewailly D. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women [Text] / D. Dewailly, C.Y.Andersen, A.Balen et al. // *HGum Reprod Update*, 2014. – Vol. 20, N 3: - C. 370-385.
161. Dimitriadis E. Cytokes, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation [Text] / E.Dimitriadis, C.A.White, R.L.Jonesand et al. // *Hum Reprod Update*, 2005. - Vol. 11, N 6. - P. 613-630.
162. Dominguez F. Paracrine dialogue in implantation [Text] / F.Dominguez, A.Pellicer, C.Simon // *Mol Cell Endocrinology*, 2002. - Vol. 186. - P. 175–181.
163. Donato J. Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction [Text] / J.Donato, R.Frazaõ // *Arch Endocrinol Metab*, 2016. - Vol. 60, N 6. - P. 587-595.
164. Du V.X. From antibody to clinical phenotype, the black box of the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms of the antiphospholipid

- syndrome [Text] / V.X.Du, H.Kelchtermans, P.G.de Groot et al. // *Thromb Res*, 2013. - Vol. 132, N 3. - P. 319-326.
165. Dunn C.L. Decidualization of the human endometrial stromal cell: an enigmatic transformation [Text] / C.L. Dunn, R.W. Kelly, H.O. Critchley // *Reprod Biomed Online*, 2003. - Vol. 7. - P. 151–161.
166. Eastwood E.D. Explaining ecological clusters of maternal depression in South Western Sydney [Text] / E.D.Eastwood, L.Kemp, B.Jalaludin // *BMC Pregnancy Childbirth*, 2014. - Vol. 14. - P. 47.
167. Emiliana S. Embryo-maternal interactive factors regulating the implantation process: implication in assisted reproductive [Text] / S.Emiliana, A.Delbaere, F.Devreker et al. // *Reprod Biomed Online*, 2005. - Vol. 10, N 4. - P. 527-540.
168. Emmer P.M. Peripheral natural killer cytotoxicity and CD56+CD16+ cells increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion [Text] / P.M.Emmer, W.L.D.Nelen, E.A.P.Steegers // *Hum Reprod*, 2000. - Vol. 15, N 5. - P. 1163–1169.
169. Emmery J. Maternal and fetal human leukocyte antigen class Ia and II alleles in severe preeclampsia and eclampsia [Text] / J.Emmery, R.Hachmon, C.W.Pyo et al. // *Genes Immun*, 2016. - Vol. 17, N 4. - P. 251-260.
170. Enghelabifar M. Association of the maternal 14-bp insertion deletion polymorphism in the histocompatibility leukocyte antigen G gene with recurrent implantation failure [Text] / M.Enghelabifar, S.Allafan, J.Khayatzadeh et al. // *Iran J Reprod Med*, 2014. - Vol. 12, N 9. - P. 641-646.
171. Erlebacher A. Mechanisms of T cell tolerance towards the allogeneic fetus [Text] / A.Erlebacher // *Nat Rev Immunol*, 2013. - Vol. 13, N 1. - P. 23-33.
172. Findelee S. Thrombophilia and HELLP syndrome in pregnancy case report and overview of the literature [Text] / S.Findelee, S.D.Costa,



- S.N.Tchaikovski // Z Geburtshilfe Neonatol, 2015. - Vol. 219, N 1. – P. 45-51.
173. Franchini M. Impact on human health of climate changes [Text] / M. Franchini, P.M. Mannucci // Eur. J. Intern. Med, 2015. – Vol. 26, N 1. – P. 1-5.
174. Gailly-Fabre E. [Pregnancy-associated hormones and fetal-maternal relations] [Text] / E.Gailly-Fabre, V. Kerlan, S. Christin-Maitre // Ann Endocrinol (Paris), 2015. - Vol. 76, N 6, Suppl 1. - P. 39-50.
175. Ganther O.J. Selection of the dominant follicle in cattle [Text] / O.J.Ganther, M.C. Wilthank, P.M.Fricke et al. // Biol Reprod, 1996. - Vol. 55. - P. 1187-1194.
176. Ghaebi M. Immune regulatory network in successful pregnancy and reproductive failures [Text] / M.Ghaebi, M.Nouri, A.Ghasemzadeh et al. // Biomed Pharmacother, 2017. - Vol. 88. - P. 61-73.
177. Gleicher N. Cutting edge assessment of the impact of autoimmunity on female reproductive success [Text] / N.Gleicher, A.Weghofer, D.H.Barad // J Autoimmun, 2012. - Vol. 38, N . - P. 74-80.
178. Goldman S. Difference in progesterone-receptor isoforms ratio between early and late first-trimester human trophoblast is associated with differential cell invasion and matrix metalloproteinase 2 expression [Text] / S. Goldman, E. Shalev // Biol Reprod, 2006. - Vol. 74, N 1. - P. 13-22.
179. Gonzales G.F. Environmental pollution, climate variability and climate change: a review of health impacts on the Peruvian population [Text] / G.F, Gonzales, A.Zevallos, C.Gonzales-Castañeda et al. // Rev Peru Med Exp Salud Publica, 2014. – Vol. 31, N 3. – P. 547-556.

180. Grimstad F. Immunogenetic contributions to recurrent pregnancy loss [Text] / F.Grimstad, S.Krieg // J Assist Reprod Genet, 2016. - Vol. 33, N 7. - P. 833-847.
181. Guerin L.R. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? [Text] / L.R.Guerin, J.R.Prins, S.A.Robertson // Hum Reprod Update, 2009. - Vol. 15, N 5. - P. 517-535.
182. Hannan N.J. Role of chemokines in the endometrium and in embryo implantation [Text] / N.J.Hannan, L.A.Salamonsen // Curr Opin Obstet Gynaecol, 2007. - Vol. 19, N 3. - P. 266-272.
183. Hamerman J.A. NK cells in innate immunity [Text] / J.A.Hamerman, K.Ogasavara, L.L.Lanier // Curr Opin Immunol, 2005. - Vol. 17, N 1. - P. 29-35.
184. Harris R. Investigating the relationship between ethnic consciousness, racial discrimination and self-rated health in New Zealand [Text] / R.Harris, D.Cormack, J.Stanley, R.Rameka // PLoS One, 2015. – Vol. 10, N 2. – P. 317-343.
185. He Y. Prevalence of underweight, overweight, and obesity among reproductive-age women and adolescent girls in Rural China [Text] / Y.He, A.Pan, Y.Yang et al. // Am J Public Health, 2016. – Vol. 106, N 12. – P. 2103-2110.
186. Heaney R.P. Whole organism physiology and ethnic differences in bone [Text] / R.P.Heaney // J Lab Clin Med, 1998. - Vol. 132, N 5. - P. 358-359.
187. Heyn H. DNA methylation contributes to natural human variation [Text] / H.Heyn, S.Moran, I.Hernando-Herraez et al. // Genome Res, 2013. - Vol. 23, N 9. - P. 1363-1372.

188. Houser, B.L. Decidual macrophages and the it roles at the maternal-fetal Interface [Text] / B.L.Houser // Yale J Biol Med, 2012. - Vol. 85, N 1. - P. 105–118.
189. Hsiang J. Increasing primary antibiotic resistance and ethnic differences in eradication rates of Helicobacter pylori infection in New Zealand a new look at an old enemy [Text] / J.Hsiang, S.Selvaratnam, S.Taylor et al. // NZ Med J, 2013. - Vol. 126, N 1384. - P. 64-76.
190. Huang C. Unusually cold and dry winters increase mortality in Australia [Text] / C.Huang, C.Chu, X.Wang, A.G.Barnett // Environ Res, 2015. - Vol. 136. - P.:1-7.
191. Huang H.Y. Cytokine mediated regulation of TIMP-1, TIMP-3 and 92-kDa Type IV collagenase messenger RNA expression in human endometrial stroma cells [Text] / H.Y.Huang, Y.Wen, J.C.Irvine ey al. // J Clin Endocrinology, 1998. - Vol. 83.- P. 1721–1729.
192. Ivanova-Todorova, E. Increased absolute numbers of NK cell in peripheral blood correlate to up-regulated expression of HLA-DR and enhanced secretion IL-12 in infertile women [Text] / E.Ivanova-Todorova, T.Timeva, A.Nalbanski, D.Kjurkchiev // Akush Ginekol Sofiia, 2010. - Vol. 49, N 2. - P. 20-24.
193. Ivarsson M.A. Composition and dynamics of the uterine NK cell KIR repertoire in menstrual blood [Text] / M.A.Ivarsson, N.Stiglund, N.Marquardt et al. // Mucosal Immunol, 2017. – Vol. 10, N 2. – P. 322-331.
194. Jiang T.T. Regulatory T cells: new keys for further unlocking the enigma of fetal tolerance and pregnancy complications [Text] / T.T,Jiang, V.Chaturvedi, J.M. Ertelt et al. // J Immunol, 2014. - Vol. 192, N 11. - P. 4949-4956.
195. Kiely M. Understanding the association of biomedical, psychosocial and behavioral risks with adverse pregnancy outcomes among African-Americans

- in Washington, DC [Text] / M.Kiely, A.A.El-Mohandes, M.G.Gantz et al. // *Matern Child Health J*, 2011. - Vol. 15, Suppl 1. - P. 85-95.
196. Kim K. Associations between follicular fluid high density lipoprotein particle components and embryo quality among in vitro fertilization patients [Text] / K. Kim, M.S. Bloom, R.W.Browne et al. // *J Assist Reprod Genet*, 2017. – Vol. 34, N 1. – P. 1-10.
197. Kim C.H. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome [Text] / C.H.Kim, H.D.Chae, B.M.Kang, Y.S.Chang // *Am J Reprod Immunol*, 1998. - Vol. 40, N 1. - P. 2-8.
198. King A. Recognition of trophoblast HLA class I molecules by decidual NK cell receptor [Text] / A.King, S.E.Hiby, L.Cardner // *Placenta*, 2000. - Vol. 21. - P. 881-885.
199. Kjellstrom T. Impact of climate conditions on occupational health and related economic losses: A new feature of global and urban health in the context of climate change [Text] / T.Kjellstrom // *Asia Pac J Public Health*, 2016. - Vol. 28, 2 Suppl. - P. 28-37.
200. Klentzeris L.D. The role of endometrium in implantation [Text] / L.D.Klentzeris // *Hum Reprod*, 1997. - Vol. 12. - P. 170-175.
201. Koyuncu T. Evaluation of reproductive health criteria in seasonal agricultural workers: a sample from Eskisehir, Turkey [Text] / T.Koyuncu, S.Metintas, E.Ayhan et al. // *Rural Remote Health*, 2016. - Vol. 16, N 4. - P. 3489.
202. Krüssel J.S. Regulation of embryonic Implantation [Text] / J.S.Krüssel, P. Bielfeld, M.L. Polan, C.Simón // *Eur J Obstetr Gynecol Repr Biol*, 2003. - Vol. 110. - P. 2–9.

203. Kuttech H. Antiphospholipid antibodies and reproduction: the antiphospholipid antibody syndrome [Text] / H. Kuttech, N.S. Rote, R.Silver // *Am J Reprod Immunol*, 1999. - Vol. 41. - P. 133-152.
204. Kutteh W.H. Autoimmune factors in assisted reproduction [Text] / W.H.Kutteh // *Minerv Gynaecol*, 2002. - Vol. 54, N 3. - P. 217-224.
205. Kwak-Kim J. Humoral and cellular autoimmunity in women with recurrent pregnancy losses and repeated implantation failures: A possible role of vitamin D [Text] / J.Kwak-Kim, A.Skariah, L.Wu et al. // *Autoimmun Rev*, 2016. - Vol. 15, N 10. - P. 943-947.
206. La Rocca, C. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus [Text] / C.La Rocca, F.Carbone, S.Longobardi, G.Matarese // *Immunol Lett*, 2014. - Vol. 162, N 1, Pt A. - P.:41-48.
207. Lanier L.L. NK cell recognition [Text] / L.L.Lanier // *Annu Rev Immunol*, 2005. - Vol. 23. - P. 225–274.
208. Lassi Z.S. Strategies for improving health care seeking for maternal and newborn illnesses in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis [Text] / Z.S.Lassi, P.F. Middleton, Z.A. Bhutta, C. Crowther // *Glob Health Action*, 2016. - Vol. 9, N 1. - P. 31408.
209. Lawson A.K. Hearing the silenced voices of underserved women: The role of qualitative research in gynecologic and reproductive care [Text] / A.K.Lawson, E.E.Marsh // *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2017. - Vol. 44, N 1. - P. 109-120.

210. Lee S.K., Kim C.J., Kim D.J., Kang J.H. Immune cells in the female reproductive tract [Text] / S.K. Lee, C.J. Kim, D.J. Kim, J.H. Kang // Immune Netw, 2015. – Vol. 15, N 1. – P. 16-26.
211. Lessey B.A. Endometrial integrins and the establishment of uterine receptivity [Text] / B.A.Lessey // Hum Reprod, 1998. - Vol. 13. - P. 247–258.
212. Li R.H. The effect of growth factors on human normal placental cytotrophoblast cell proliferation [Text] / R.H.Li, L.Z.Zhuang // Hum Reprod. 1997. - Vol. 12.- P. 830–834.
213. Lichiardopol C. The thyroid and autoimmunity [Text] / C.Lichiardopol, M.Moța // Rom J Intern Med, 2009. - V. 47, N 3. - P. 207-215.
214. Lightner A. The fetal allograft revisited: does the study of an ancient invertebrate species shed light on the role of natural killer cells at the maternal-fetal interface? [Text] / A.Lightner, D.J.Schust, Y.B.Chen, B.F.Barrier // Clin Dev Immuno, 2008. - Vol. 2008. - P. 1-10.
215. Lin X. Identification of anti-moesin antibodies in the serums of patients with antiphospholipid syndrome [Text] / X.Lin, Q.Liang, L.Lin et al. // Thromb Res, 2015. - Vol. 135, N 5. - P. 867-872.
216. Lin A.E. A complicated pregnancy with preeclampsia, HELLP syndrome, and thrombotic microangiopathy in a woman with lupus and antiphospholipid syndrome [Text] / A.E.Lin, N.Shehata, H.Reich et al. // Pregnancy Hypertens, 2015. - Vol. 5, N 1. - P. 115-124.
217. Liu J.J., Davidson E., Bhopal R., White M., Johnson M., Netto G., Sheikh A. Adapting health promotion interventions for ethnic minority groups: a qualitative study [Text] / J.J.Liu, E.Davidson, R.Bhopal et al. // Health Promot Int, 2016. - Vol. 31, N 2. - P. 325-334.

218. Londra L.C., Tobler K.J., Omurtag K.R., Donohue M.B. Spanish language content on reproductive endocrinology and infertility practice websites [Text] / L.C.Londra, K.J.Tobler, K.R.Omurtag, M.B.Donohue // *Fertil Steril*, 2014. - Vol. 102, N 5. - P. 1371-1376.
219. Long E.R. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach [Text] / E.R.Long, D.M.De Long, D.L.Clarke-Pearson // *Biometrics*. – 1988. – Vol. 44, N 3. – P. 837–845.
220. Lopata A. "Pinopodes" and Implantation [Text] / A.Lopata, U.Bentin-Ley, A.Enders // *Reviews in Endocrine & metabolic Disorders*, 2002. - Vol. 3. - P. 77–86.
221. Lopez-Botet M. Paired inhibitory and triggering NK cell receptors for HLA class I molecules [Text] / M.Lopez-Botet, T. Bellon, M.Llano et al. // *Hum Immunol*, 2000. – Vol. 61. – P. 7-17.
222. Loutradis D. Genetic profile of SNP(s) and ovulation induction [Text] / D. Loutradis, C. Theofanakis, E. Anagnostou et al. // *Curr Pharm Biotechnol*, 2012. - V. 13, N 3. - P. 417-425.
223. Louw J.A. Helicobacter pylori prevalence in non-ulcer dyspepsia--ethnic and socio-economic differences [Text] / J.A.Louw, K.Jaskiewicz, A.H.Girdwood et al. // *S Afr Med J*, 1993. - Vol, 83, N 3. - P. 169-171.
224. Ma K. High affinity binding of beta 2-glycoprotein I to human endothelial cells is mediated by annexin II [Text] / K.Ma, R.Simantov, J.C.Zhang et al. // *J Biol Chem*, 2000. - Vol. 275, N 20. - P. 15541-15548.
225. Maaki S.M. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules and immune cells in establishing an implantation environment [Text] / S.M. Maaki, S. Nick, J. Macklon, J. Cobo // *J Leukoc Biol*, 2009.- Vol. 85, N 1. - P. 4-19.

226. Magoffin D.A. Ovulation induction: basic science and clinical advances [Text] / D.A. Magoffin, T.J. Gelety, P.C. Magarely et al. // Florida, USA, 1994. - C. 25-36.
227. Makker A. Endometrial receptivity: clinical assessment in relation of fertility, infertility, antifertility [Text] / A.Makker, M.M.Singh // Med Res Rev, 2006. - Vol. 26, N 6. - P. 699-746.
228. Martin J.M. HLA class I, II, III antigen sharing. Is not found in couples with unexplained infertility? [Text] / J.M.Martin, J.Vicario, I.Luque // J Fertil Menopausal study, 1993. - Vol. 38, N 5. - P. 280-288.
229. Maruo T. Role of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in the development of the human placenta [Text] / T. Maruo, H. Matsuo, T. Otani, M. Mochizuki // Reprod Fertil Dev, 1995. - Vol. 7. - P. 1465–1470.
230. Matera L. Endocrine, paracrine and autocrine actions of prolactin on immune cells [Text] / L.Matera // Life Sci, 1996. - Vol. 59, N 8. - P. 599-614.
231. Matsubayashi H. Increased natural killer-cell activity is associated with infertility women [Text] / H.Matsubayashi, T.Hosaka, T.Suzuki et al. // Am J Reprod Immunol, 2001. - Vol. 46, N 5. - P. 318-328.
232. Matsubayashi H. Preconception peripheral natural killer cell activity as a predictor of pregnancy outcome in patients with unexplained infertility [Text] / H.Matsubayashi, M.Shide, A.Kondo et al. // Am J Reprod Immunol, 2005. - Vol. 53. - P. 126-131.
233. Meisser A. Effects of interleukin-6 (IL-6) on cytotrophoblastic cells [Text] / A.Meisser, P.Cameo, D.Isلامي et al. // Mol Hum Reproduction, 1999. - Vol. 5. - P. 1055–1058.
234. Meisser A. Effects of tumour necrosis factor alpha, interleukin-I alpha, macrophage colony stimulating factor and transforming growth factor beta on



- trophoblastic matrix metalloproteinases [Text] / A.Meisser, D. Chardonens, A. Campana, P. Bischof // *Mol Hum Reprod*, 1999. - Vol. 5. - P. 252–260.
235. Merviel P. The role of integrins in human implantation [Text] / P.Merviel, J.C. Challier, L.Carbillon et al. // *Fetal Diagn Ther*, 2001. - Vol. 16, N 6. - P. 364-371.
236. Meseguer M. Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and down-regulated in vitro by the human blastocyst [Text] / M.Meseguer, J.D.Aplin, P.Caballero-Campo et al. // *Biol Reprod*. 2001;64:590–601.
237. Mincheva-Nilsson L. Placenta-Derived exosomes and their role in the immune protection of the fetus [Text] / L.Mincheva-Nilsson // *American journal of reproductive immunology*, 2010. - Vol. 63, Issue 6. - P. 520–533.
238. Moestrup S.K. beta2-glycoprotein-I (apolipoprotein H) and beta2-glycoprotein-I-phospholipid complex harbor a recognition site for the endocytic receptor megalin [Text] / S.K.Moestrup, I.Schousboe, C.Jacobsen et al. // *J Clin Invest*, 1998. - Vol. 102, N 5. - P. 902-909.
239. Monzón-Bordonaba F. Modulation of trophoblast function by tumor necrosis factor-alpha: a role in pregnancy establishment and maintenance? [Text] / F.Monzón-Bordonaba, F.Vadillo-Ortega, R.F.Feinberg // *Am J Obstet Gynecol*, 2002. - Vol. 187. - P. 1574–1580.
240. Morandi F. Recent advances in our understanding of HLA-G biology: lessons from a wide spectrum of human diseases [Text] / F.Morandi, R.Rizzo, E.Fainardi et al. // *J Immunol Res*, 2016. - Vol. 2016. - P. 432-455.
241. Morsi H.M. Apoptosis, dcl-2 expression and proliferation in benign and malignant endometrial epithelium: an approach using multiparameter flow

- cytometry [Text] / H.M.Morsi, M.P.Leer, M.Radespiel-Troger // Gynaecol Oncol, 2000. - Vol. 77, N 1. - P. 11-17.
242. Muller A.F. Consequences of autoimmune thyroiditis before, during and after pregnancy [Text] / A.F.Muller, A.Berghout // Minerva Endocrinol, 2003. - Vol. 28, N 3. - P. 247-54.
243. Muzzio D. The role of B cells in pregnancy: the good and the bad [Text] / D.Muzzio, A.C.Zenclussen, F.Jensen // . Am J Reprod Immunol, 2013. - Vol. 69, N 4. - P. 408-412.
244. Nakashima A. Accumulation of IL-17-positive cells in decidua of inevitable abortion cases [Text] / A.Nakashima, M.Ito, T.Shima et al. // Am J Reprod Immunol, 2010. - Vol. 64, N 1. - P. 4–11.
245. Nalli C. Pregnancy in antiphospholipid syndrome: can we improve patient management? [Text] / C.Nalli, A.Tincani // Isr Med Assoc J, 2014. - Vol. 16, N 10. - P. 614-615.
246. Nardo L.G. Vascular endothelial growth factor expression in the endometrium during the menstrual cycle, implantation window, and early pregnancy [Text] / L.G.Nardo // Curr Opin Obstet Gynaecol, 2005. - Vol. 17, N 4. - P. 419-423.
247. Nardo L.G. Synchronous expression of pinopodes and alpha v beta 3 and alpha 4 beta 1 integrins in the endometrial surface epithelium of normally menstruating women during the implantation window [Text] / L.G.Nardo, G.Nikas, A.Makrigiannakis et al. // J Reprod Med, 2003. - Vol. 48. - P. 355–361.
248. Newman Owiredu M. Building health system capacity through implementation research: experience of INSPIRE- a multi-country PMTCT implementation research project [Text] / M. Newman Owiredu, N.B. Bellare,

- C.C. Chakanyuka Musanhu et al. // *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2017. - Vol. 75, Suppl 2. - P. 240-247.
249. Nikas G. Endometrial receptivity: changes in cell-surface morphology [Text] / G. Nikas // *Semin Reprod Med*, 2000. - Vol. 18, N 3. – P. 229-235.
250. Norwitz E.R. Implantation and the survival of early pregnancy [Text] / E.R. Norwitz, D.J. Schust, S.J. Fisher // *N Engl J Med*, 2001. - Vol. 345. - P. 1400–1408.
251. Ntrivalas E.I. Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown aetiology [Text] / E.I.Ntrivalas, A.Gilman-Sachs, H.Chung-Bang // *Hum Reprod*, 2001. - Vol. 16, N 5. - P. 855-861.
252. Oku K. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases [Text] / K.Okuyama, O.Amengual, T.Bohgaki et al. // *Lupus*, 2015. - Vol. 24, N 7. - P. 774-775.
253. Omland A.K. Pregnancy outcome after IVF and ICSI in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility [Text] / A.K. Omland, T. Abynolm, P. Fedorcsak // *Hum Reprod*, 2005. - Vol. 20, N 3. - P. 722-727.
254. Otomo K. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events [Text] / K. Otomo, T. Atsumi, O. Amengual et al. // *Arthritis Rheum*, 2012. - Vol. 64, N 2. - P. 504-512.
255. Palmeira P. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies [Text] / P. Palmeira, C. Quinello, A.L. Silveira-Lessa et al. // *Clin Dev Immunol*, 2012. - Vol. 2012. - P. 1-13.

256. Parham P. Pregnancy immunogenetics: NK cell education in the womb? [Text] / P. Parham, L.A. Guethlein // J Clin Invest, 2010. - Vol. 120, N 11. - P. 3801-3804.
257. Paterson J. Health care facilities resilient to climate change impacts [Text] / J.Paterson, P.Berry, K.Ebi, L.Varangu // Int J Environ Res Publ Health, 2014. - Vol. 1, N 12. - P. 113-116.
258. Penman B.S. Reproduction, infection and killer-cell immunoglobulin-like receptor haplotype evolution [Text] / B.S.Penman, A.Moffett, O.Chazara et al. // Immunogenetics, 2016. - Vol. 68, N 10. - P. 755-764.
259. Pennings M.T. Interaction of beta2-glycoprotein I with members of the low density lipoprotein receptor family [Text] / M.T.Pennings, M.van Lummel, R.H.Derksen et al. // J Thromb Haemost, 2006. - Vol. 4, N 8. - P. 1680-1690.
260. Pfaff D. Concepts and mechanisms of generalized central nervous system arousal [Text] / D.Pfaff, A.Ribeiro, J.Mattews, L.-M.Kow // Ann N Y Acad Sci, 2008. - N 1129. - P. 11-25.
261. Piccinni M.-P. How pregnancy can affect autoimmune diseases progression? [Text] / M.-P.Piccinni, L.Lombardelli, F.Logiodice et al. // Clin Mol Allergy, 2016. - Vol. 14. - P. 11-22.
262. Pierangeli S.S. Toll-like receptor and antiphospholipid mediated thrombosis: in vivo studies [Text] / S.S.Pierangeli, M.E.Vega-Ostertag, E.Raschi et al. // Ann Rheum Dis, 2007. - Vol. 66, N 10. - P. 1327-1333.
263. Pluchino N. Progestogens and brain: an update [Text] / N.Pluchino, A.Cubeddu, A.Giannini et al. // Maturitas, 2009. - Vol. 62, N 4. - P. 349-355.
264. Poppe K. Thyroid and infertility [Text] / K.Poppe, B.Velkeniers // Verh K Acad Geneeskde Belg, 2002. - Vol. 64, N 6. - P. 389-399.

265. Poppe K. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy [Text] / K. Poppe, B. Velkenier, D. Glinoeer // Nat Clin Prac Endocrinol Metab, 2008. - Vol. 4, N 7. - P. 394-405.
266. Posch F. Cardiovascular risk factors are major determinants of thrombotic risk in patients with the lupus anticoagulant [Text] / F. Posch, J. Gebhard, J.H. Rand et al. // BMC Med, 2017. - Vol. 15. - P. 54-66.
267. Pozzato G. Ethnic difference in the prevalence of monoclonal B-cell proliferation in patients affected by hepatitis C virus chronic liver disease [Text] / G.Pozzato, O.Burrone, K.Baba et al. // J Hepatol, 1999. - Vol. 30, N 6. - P. 990-994.
268. Print C. Soluble factors from human endometrium promote angiogenesis and regulate the endothelial cell transcriptome [Text] / C.Print, R.Valtora, A. Evans // Hum Reprod, 2004. - Vol. 19, N 10. – P. 2356-2366.
269. Quinn I. Pinopodies: a questionable role in endometrial receptivity [Text] / I.Quinn, F.Casper // Hum Reprod Update, 2008. - Vol. 8. - P. 345-357.
270. Radojic L. Anticardiolipin antibodies in women with unexplained infertility [Text] / L.Radojic, S.Marjanovic, L.Vucovas et al. // Physiol Res, 2004. - Vol. 53, N 1. - P. 91-96.
271. Rajagopalan S. Cellular senescence induced by CD158d reprograms natural killer cells to promote vascular remodeling [Text] /S.Rajagopalan, E.O.Long // Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. - Vol. 109, N 50. - P. 20596-20601.
272. Ramesh S. Antiphospholipid antibodies promote leukocyte-endothelial cell adhesion and thrombosis in mice by antagonizing eNOS via beta2GPI and apoER2 [Text] / S. Ramesh, C.N. Morrell, C.Tarango et al. // J Clin Invest, 2011. - Vol. 121, N 1. - P. 120-131.

273. Rebello K. Fundamental factors in marital satisfaction: An assessment of Brazilian couples [Text] / K.Rebello, J.Silva, R.C.S.Brito // Psychology, 2014. - Vol. 5, N 7. - P. 777–784.
274. Reddy V.R. Expression of integrin receptor on peripheral lymphocytes: correlation with endometrial receptivity [Text] / V.R. Reddy, S.M. Gupta // Am J Reprod Immunol, 2001. - Vol. 46, N 3. - P. 188-195.
275. Reddy K.V. Integrin receptor: the dynamic modulators of endometrial function [Text] / K.V. Reddy, S.S. Mangale // Tissue Cell, 2003. - Vol. 35, N 4. - P. 260-273.
276. Rizzo R. Impact of Soluble HLA-G levels and endometrial NK cells in uterine flushing samples from primary and secondary unexplained infertile women [Text] / R.Rizzo, G.Lo Monte, D.Bortolotti // Int J Mol Sci, 2015. - Vol. 16, N 3. - P. 510-516.
277. Roberts J.M. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia [Text] / J.M. Roberts, D.W. Cooper // Lancet, 2001. - Vol. 357, N 9249. - P. 53-56.
278. Rocheleau C.M. Factors associated with employment status before and during pregnancy: Implications for studies of pregnancy outcomes [Text] / C.M. Rocheleau, S.J. Bertke, C.C. Lawson et al. // Am J Ind Med, 2017. - Vol. 60, N 4. - P. 329-341.
279. Rogers P. Endometrial angiogenesis. In: The endometrium [Text] / P.Rogers // London: Taylor & Francis, 2002. - 289 p.
280. Romay-Penabad Z. Apolipoprotein E receptor 2 is involved in the thrombotic complications in a murine model of the antiphospholipid syndrome [Text] / Z.Romay-Penabad, R.Aguilar-Valenzuela, R.T.Urbanus et al. // Blood, 2011. - Vol. 117, N 4. - P. 1408-1414.

281. Romay-Penabad Z. Annexin A2 is involved in antiphospholipid antibody-mediated pathogenic effects in vitro and in vivo [Text] / Z.Romay-Penabad, M.G. Montiel-Manzano, T. Shilagard et al. // Blood, 2009. - Vol. 114, N 14. - P. 3074–3083.
282. Rooij I.A. Use of ovarian reserve tests for the prediction of ongoing pregnancy in couples with unexplained or mild male infertility [Text] / I.A.Rooij, G.J.Scheffer, M.J.Eijkemans // Reprod Biomed Online, 2006. - Vol. 12, N 2. - P. 182-190.
283. Rosenblum, M.D. Regulatory T cell memory [Text] / M.D. Rosenblum, S.S. Way, A.K.Abbas // Nat Rev Immunol, 2016. - Vol. 16, N 2. - P. 90–101.
284. Roth, I. IL-10 is an autocrine inhibitor of human placental cytotrophoblast MMP-9 production and invasion [Text] / I.Roth, S.J.Fisher // Develop Biol, 1999.- Vol. 205. - P. 194–204.
285. Rylander C. Climate change and the potential effects on maternal and pregnancy outcomes: an assessment of the most vulnerable--the mother, fetus, and newborn child [Text] / C.Rylander, J.O.Odland, T.M.Sandanger // Glob Health Action, 2013. – Vol. 6. – P. 195-198.
286. Sabatini L. Increased plasma concentrations of antiprothrombin antibodies in women with recurrent spontaneous abortion [Text] / L.Sabatini // Clinical chemistry, 2007. - Vol. 53, № 2. - P. 228-232.
287. Saccone G. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study [Text] / G. Saccone, V.Berghella, G.M.Maruotti et al. // Am J Obstet Gynecol, 2017.
288. Sallamonsen, L.A. Proteinases at the endometrial-trophoblast interface: their role in implantation [Text] / L.A.Sallamonsen, G.Nie // Rev Endocrin Metabol Disorders, 2002. - V. 3. - P.133-143.

289. Sarfaty M. A survey of African American physicians on the health effects of climate change [Text] / M. Sarfaty, M. Mitchell, B. Bloodhart, E.W. Maibach // *Int J Environ Res Publ Health*, 2014. - Vol. 11, N 12. - P. 173-185.
290. Satta N. Toll-like receptor 2 mediates the activation of human monocytes and endothelial cells by antiphospholipid antibodies [Text] / N. Satta, E.K. Kruihof, C. Fickentscher et al. // *Blood*, 2011. - Vol. 117, N 20. - P. 5523-5531.
291. Sawai K. Leukemia inhibitory factor (LIF) enhances trophoblast differentiation mediated by human chorionic gonadotropin [Text] / K. Sawai, A. Aruma, T. Kimura // *Biochem Biophys Res Commun*, 1995. - Vol. 211. - P. 137-143.
292. Scholz P. Detection of multiple annexin autoantibodies in a patient with recurrent miscarriages, fulminant stroke and seronegative antiphospholipid syndrome [Text] / P.Scholz, M. Auler, B.Brachvogel et al. // *Biochem Med (Zagreb)*, 2016. - Vol. 26, N 2. - P. 272–278.
293. Schreiber, K. Pregnancy and antiphospholipid syndrome [Text] / K.Schreiber, B.J. Hunt // *Semin Thromb Hemost*, 2016. - Vol. 42, N 7. - P. 780-788.
294. Sciascia, S. Independent validation of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome [Text] / S.Sciascia, M.L.Bertolaccini, D.Roccatello et al. // *Ann Rheum Dis*, 2013. - Vol. 72, N 1. - P. 142-143.
295. Sciascia S. Risk Scale for the diagnosis of antiphospholipid syndrome [Text] / S.Sciascia, D.Cosseddu, B.Montaruli et al. // *Ann Rheum Dis*, 2011. - Vol. 70, N 8. - P. 1517-1518.
296. Sciascia S. Prospective validation of the Global AntiPhospholipid Syndrome Score (GAPSS) [Text] / S.Sciascia, M.J.Cuadrado, G.Sanna et al. // *Arthritis Rheum*, 2013. - Vol. 65. - P. 3.



297. Sciascia S. Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities [Text] / S.Sciascia, V.Murru, G.Sanna et al. // *J Thromb Haemost*, 2012. - Vol. 10, N 12. - P. 2512-2518.
298. Sciascia S. Anti-prothrombin (aPT) and antiphosphatidyl-serine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. A systematic review [Text] / S.Sciascia, G.Sanna, V.Murru et al. // *Thromb Haemost*, 2014. - Vol. 111, N 2. - P. 354-364.
299. Sciascia S. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score [Text] / S.Sciascia, G.Sanna, V.Murru et al. // *Rheumatology (Oxford)*, 2013. - Vol. 52, N 8. - P. 1397-1403.
300. Shatavi S.Y. Association of unexplained infertility with gonadotropin and ovarian antibodies [Text] / S.Shatavi, B.Lianes, J.L.Luborsky // *Am J Reprod Immunol*, 2000. - Vol. 56, N 5-6. - P. 286-291.
301. Sherwin J.R. Soluble GP130 is up-regulated in the implantation window and shows altered secretion in patients with primary unexplained infertility [Text] / J.R.Sherwin, S.K.Smith, A.Wilson et al. // *J Clin Endocrin Metab*, 2002. - Vol. 87, N 8. - P. 3953-3960.
302. Shi T. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in complex with beta2-glycoprotein I can activate platelets in a dysregulated manner via glycoprotein Ib-IX-V [Text] / T.Shi, B. Giannakopoulos, X. Yan et al. // *Arthritis Rheum*, 2006. - Vol. 54, N 8. - P. 2558-2567.
303. Sikara M.P.  $\beta$ 2 Glycoprotein I ( $\beta$ 2GPI) binds platelet factor 4 (PF4): implications for the pathogenesis of antiphospholipid syndrome [Text] / M.P.Sikara, J.G.Routsias, M.Samiotaki et al. // *Blood*, 2010. - Vol. 115, N 3. - P. 713-723.

304. Simón C. Embryonic implantation in mice is blocked by interleukin-1 receptor antagonist [Text] / C. Simón, A. Frances, G.N. Piquette et al. // *Endocrinology*, 1994. - Vol. 134. - P. 521–528.
305. Simon C. Paracrine regulators of implantation [Text] / C.Simon, J.C.Martin, A.Pellicer // *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2008. - Vol. 14, N 5. - P. 815-826.
306. Simonin L. Lymphocyte disturbances in primary antiphospholipid syndrome and application to venous thromboembolism follow-up [Text] / L.Simonin, E. Pasquer, C. Leroyer et al. // *Clin Rev Allergy Immunol.*, 2016. [Epub ahead of print].
307. Sipak-Szmigiel O. Antigens HLA-G, sHLA-G and sHLA-class I in reproductive failure [Text] / O.Sipak-Szmigiel, E.Ronin-Walknowska, C.Cybulski et al. // *Folia Histochem Cytobiol*, 2007. - Vol. 45. - P. 137-141.
308. Siristatidis C. Unexplained infertility: does it really exist? Does it matter? [Text] / C.Siristatidis, S.Bhattacharya // *Hum Reprod*, 2007. - Vol. 22, N 8. - P. 2084-2087.
309. Skjærvø G.R. Solar activity at birth predicted infant survival and women's fertility in historical Norway [Text] / G.R.Skjærvø, F.Fossøy, E.Røskaft // *Proc Biol Sci*, 2015. - Vol. 282, N 1801. - P. 2014-2032.
310. Skrzypczak J. Endometrial receptivity: expression of alpha3beta1, alpha4beta1 and alphaVbeta1 endometrial integrins in women with impaired fertility [Text] / J.Skrzypczak, M.Mikolajczyk, K.Szymanowski // *Reprod Biol*, 2001. - Vol. 1. - P. 85–94.
311. Sletner L. Ethnic differences in neonatal body composition in a multi-ethnic population and the impact of parental factors: a population-based cohort study

- [Text] / L.Sletner, B.Nakstad, C.S.Yajnik et al. // PLoS One, 2013. - Vol. 8, N 8. – P. 730-758.
312. Sonecha S. Perceptions and experiences of epilepsy among patients from black ethnic groups in South London [Text] / S.Sonecha, A.J.Noble, M.Morgan, L.Ridsdale // Prim Health care res Dev, 2014. - Vol. 15. - P. 1-11.
313. Sorice M. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies induce monocyte release of tumor necrosis factor alpha and tissue factor by signal transduction pathways involving lipid rafts [Text] / M.Sorice, A.Longo, .Capozzi et al. // Arthritis Rheum, 2007. - Vol. 56, N 8. - P. 2687-2697.
314. Southcombe J.H. IL-1 family cytokines and their regulatory proteins in normal pregnancy and pre-eclampsia [Text] / J.H.Southcombe, C.W.Redman, I.L.Sargent, I.Granne // Clin Exp Immunol, 2015. - Vol. 181, N 3. - P. 480-490.
315. Staun-Ram E. Human trophoblast function during the implantation process [Text] / E.Staun-Ram, E.Shalev // Reprod Biol Endocrinol, 2005. - Vol. 3. - P. 56-67.
316. Steures P. Collaborative effort on the clinical evaluation in reproductive medicine. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couple with unexplained infertility and intermediate prognosis: a randomized clinical trial [Text] / P.Steures, J.W.Steeg, P.G.Hompers, J.D.Habbema // Lancet, 2006. - Vol. 368. - P. 261-271.
317. Stouffs K. Genetic causes of male infertility [Text] / K. Stouffs, S. Seneca, W. Lissens // Ann Endocrinol (Paris), 2014. - Vol. 75, N 2. - P. 109-111.

318. Straun-Ram E. Human trophoblast functions during the implantation process [Text] / E. Straun-Ram, E. Shalev // *Reprod Boil Endocrinol*, 2005. - Vol. 3. - P. 56-67.
319. Sugino N. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in the human endometrium, throughout the menstrual cycle and-early pregnancy [Text] / N. Sugino, S. Kashida, A. Karebe-Harada et al. // *Reproduction*, 2002. - Vol. 123, N 2. - P. 379-387.
320. Sugiura-Ogasawara M. Real-world practice of obstetricians in respect of assays for antiphospholipid antibodies [Text] / M.Sugiura-Ogasawara, T.Atsumi, H.Yamada et al. // *Mod Rheumatol*, 2015. - Vol. 25, N 6. - P. 883-887.
321. Tabibzaden S. Current concepts in endometrial receptivity and implantation [Text] / S.Tabibzaden // In: *The endometrium*. London: Taylor & Francis. – 2002. – P. 249-255.
322. Tejera A. Oocyte and embryo quality in women with unexplained infertility [Text] / A.Tejera, E.Munoz, M.Mesequer // *Abstracts*, 2005. - Vol. 84, N 1. - P. 23-25.
323. Terava A.N. Infertility and the use of infertility treatments in Finland: prevalence and socio-demographic determinants 1992-2004 [Text] / A.N. Terava, M. Gissler, E. Hemminki et al. // *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol*, 2008. - Vol. 136. - P. 61-66.
324. Thayaparan A.S. Cutaneous pseudovasculitis, antiphospholipid syndrome and obstetric misadventure [Text] / A.S. Thayaparan, S.A. Lowe // *Lupus*, 2015. - Vol. 24, N 10. - P. 1107-1110.

325. Tincani A. Pregnancy in patients with autoimmune disease: A reality in 2016 [Text] / A. Tincani, F. Dall'Ara, M.G.Lazzaroni // *Autoimmun Rev*, 2016. - Vol. 15, N 10. - P. 975-977.
326. Tomashevskaya L.A. Method for determination of reproductive function disorder under effect of harmful factors of environment [Text] / L.A. Tomashevskaya, T.Y. Kravchun, L.P. Lemeshko et al. // Patent UA68686, publ. 23.08.2011.
327. Torry D.S. Angiogenesis in implantation [Text] / D.S.Torry, J.Leavenworth, M.Chang et al. // *Assist Reprod Genet*, 2007. - Vol. 24, N 7. - P. 303-315.
328. Twig G. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity [Text] / G.Twig, A. Shina, H.Amital, Y.Shoenfeld // *J Autoimmun*, 2012. - Vol. 38, N 2-3. - P. 275-281.
329. Ueki H. Loss of maternal annexin A5 increases the likelihood of placental platelet thrombosis and foetal loss [Text] / H.Ueki, T.Mizushina, T.Laoharatchathanin et al. // *Sci Rep*, 2012. - Vol. 2. - P. 827-831.
330. Ulrich V. ApoE Receptor 2 Mediation of Trophoblast Dysfunction and Pregnancy Complications Induced by Antiphospholipid Antibodies in Mice [Text] / V.Ulrich, S.E.Gelber, M.Vukelic et al. // *Arthritis Rheumatol*, 2016. - Vol. 68, N 3. - P. 730-739.
331. Urbanus R.T. Platelet activation by dimeric beta2-glycoprotein I requires signaling via both glycoprotein Ialpha and apolipoprotein E receptor 2 [Text] / R.T.Urbanus, M.T.Pennings, R.H.Derksen et al. // *J Thromb Haemost*, 2008. - Vol. 6, N 8. - P. 1405-1412.
332. Veru F. Prenatal maternal stress predicts reductions in CD4+ lymphocytes, increases in innate-derived cytokines, and a Th2 shift in adolescents: Project

- Ice Storm [Text] / F.Veru, K.Dancause, D.P.Laplante et al. // *Physiol Behav*, 2015. - Vol. 144. - P. 137-145.
333. Vigano P. Maternal-conceptus Cross talk [Text] / P.Vigano, S.Mangioni, F.Pompei, I.Chiodo // *Placenta*, 2003. - Vol. 24. - P. 56–61.
334. Von Landenberg P. Antiprothrombin antibodies are associated with pregnancy loss in patients with the antiphospholipid syndrome [Text] / P. Von Landenberg // *Am J Reprod Immunol*, 2003. - Vol. 49. - P. 51-56.
335. Wakeel, F. Racial and ethnic disparities in personal capital during pregnancy: findings from the 2007 Los Angeles mommy and baby (LAMB) study [Text] / F.Wakeel, W.P.Witt, L.E.Wisk et al. // *Matter child health J.* – 2014. – Vol. 18(1). – P. 209-222.
336. Wang W.J. Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients [Text] / W.J.Wang, C.F.Hao, G.J.Yi-Lin Yin et al. // *J Reprod Immunol*, 2010. - Vol. 84, N 2. - P. 164–170.
337. Wang W.J. Adoptive transfer of pregnancy-induced CD4+CD25+ regulatory T cells reverses the increase in abortion rate caused by interleukin 17 in the CBA/JxBALB/c mouse model [Text] / W.J.Wang, F.J.Liu, Xin-Liu et al. // *Hum Reprod*, 2014. - Vol. 29, N 5. - P. 946-952.
338. Wang X.P. Association of HLA-DQB1 coding region, with unexplained recurrent spontaneous abortion [Text] / X.P.Wang, Q.D.Lin // *Chin Med J*, 2004. - Vol. 117, N 4. - P. 492-497.
339. Warembourg C. Exposure of pregnant women to persistent organic pollutants and cord sex hormone levels [Text] / C.Warembourg, A.Debost-Legrand, N Bonvallot et al. // *Hum Reprod*, 2016. - Vol. 31, N 1. - P. 190-198.

340. Yu H. Effects of serum from patients with early-onset pre-eclampsia, HELLP syndrome, and antiphospholipid syndrome on fatty acid oxidation in trophoblast cells [Text] / H.Yu, Z.Yang, X.Ding et al. // Arch Gynecol Obstet, 2015. - Vol. 292, N 3. - P. 559-567.
341. Zhang J. Annexin A2 mediates endothelial cell activation by antiphospholipid/anti-beta2 glycoprotein I antibodies [Text] / J.Zhang, K.R.McCrae // Blood, 2005. - Vol. 105, N 5. - P. 1964-1969.
342. Zhou X. Statistical Methods in Diagnostic Medicine [Text] / X.Zhou, N.Obuchowski, D.McClish // John Wiley & Sons, New York. – 2002.
343. Zuily S. Validity of the global anti-phospholipid syndrome score to predict thrombosis: a prospective multicentre cohort study [Text] / S.Zuily, B.de Laat, S.Mohamed et al. // Rheumatology (Oxford), 2015. - Vol. 54, N 11. - P. 2071-2075.