

ПРИЧИНЫ ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ В СУБАРКТИЧЕСКОМ РЕГИОНЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© 2020 г. ^{1,2}В. С. Шелудько, ^{1,2}А. Э. Каспарова, ¹Л. В. Коваленко, ^{1,3}Т. Н. Соколова

¹БУ ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Медицинский институт, г. Сургут;

²БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут;

³БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 2», г. Сургут

Несмотря на усилия государства, уровень смертности населения в Российской Федерации в 2018 году превысил уровень рождаемости. При этом отмечена стабильная и высокая частота ранних репродуктивных потерь – каждая пятая желанная беременность прерывается самопроизвольно до положенного срока, а снижение численности населения страны угрожает ее безопасности. Проживание в условиях субарктической зоны северных территорий сопряжено с неблагоприятной климатической зоной обитания. Реализация репродуктивной функции в этих условиях связана с региональной спецификой, которая оказывает многофакторное влияние на механизмы и высокую частоту привычной потери беременности. Поиск литературы для обзорной статьи осуществлялся в базах данных PubMed, Medline, КиберЛенинка, журналах Scopus и ВАР. Оценить степень адаптации женщин репродуктивного возраста, проживающих в субарктической зоне РФ, помогает оценка их психосоматического статуса и вариативности ритма сердца. С учетом параметров адаптации выделены определенные паттерны, характерные для женщин репродуктивного возраста, а также для каждого триместра нормальной и патологически протекающей беременности. Определенный интерес в оценке адаптивных ресурсов организма заслуживают внимания лейкоцитарные индексы, по изменению параметров которых можно составить прогноз протекающей беременности. Полученные результаты представляют интерес для клинициста с позиций профилактики и предикции патологии и персонализированного подхода к ее профилактике и коррекции.

Ключевые слова: адаптация, вариативности ритма сердца, лейкоцитарные индексы

FACTORS ASSOCIATED WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS IN THE SUBARCTIC REGION: A LITERATURE REVIEW

^{1,2}V. S. Sheludko, ^{1,2}A. E. Kasparova, ¹L. V. Kovalenko, ^{1,3}T. N. Sokolova

¹Surgut State University, Medical Institute, Surgut; ²Surgut District Clinical Hospital, Surgut;

³Surgut outpatient hospital N 2, Surgut, Russia

Mortality rate in the Russian Federation in 2018 exceeded the birth rate again. At the same time, a stable and high frequency of early reproductive losses was noted. Every fifth wanted pregnancy terminates spontaneously before the due date. Living in the subarctic zone is associated with several unfavorable climatic factors. Implementation of the reproductive function in these conditions is influenced by region-specific factors, which have multiple effects on the mechanisms of recurrent pregnancy loss. The literature search was performed using PubMed, Medline, Cyberleninka, Scopus and HAC databases. Assessing the degree of adaptation of women of reproductive age living in the subarctic zone of the Russian Federation helps to assess their psychosomatic status and heart rate variability. Taking into account the adaptation parameters, certain patterns were revealed for women of reproductive age, as well as for each trimester of a normal and pathologically ongoing pregnancy. Particular attention in the assessment of adaptive resources of the body deserve leukocyte indices, by changing the parameters of which it is possible to make a forecast of the ongoing pregnancy. The results of this review are of interest to the clinicians working in the subarctic zone of Russia from the standpoint of personalized approach to prevention and prediction of recurrent pregnancy loss.

Key words: adaptation, heart rate variability, leukocyte indices

Библиографическая ссылка:

Шелудько В. С., Каспарова А. Э., Коваленко Л. В., Соколова Т. Н. Причины привычной потери беременности у женщин в субарктическом регионе: обзор литературы // Экология человека. 2020. № 6. С. 13–21.

For citing:

Sheludko V. S., Kasparova A. E., Kovalenko L. V., Sokolova T. N. Factors Associated with Recurrent Pregnancy Loss in the Subarctic Region: a Literature Review. *Ecologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 6, pp. 13–21.

Несмотря на усилия государства, уровень смертности населения в Российской Федерации в 2018 году превысил уровень рождаемости. На 1 января 2019 года, по оценке Росстата [9, 26], в стране проживало 146 780 720 постоянных жителей, при этом страна занимала девятое место по численности населения и десятое — по уровню смертности в мире.

В 2018 году в РФ родилось 1 604,3 тыс. человек, умерло 1 828,9 тыс., убыль населения за год составила 224,6 тыс. человек.

На этом фоне проблема ранних репродуктивных потерь остается стабильно большой и нерешенной — каждая пятая желанная беременность прерывается самопроизвольно до положенного срока [22, 24].

Это угрожает безопасности государства с позиций убыли народонаселения и снижения человеческого потенциала страны.

Существует множество известных и неизвестных факторов, приводящих к невынашиванию беременности и риску привычной ее потери. Необходимо отметить, что привычная потеря беременности имеет полиэтиологичную природу. К потере беременности могут привести неинфекционные и инфекционные причины, поломки неспецифических и специфических факторов иммунной защиты, гормональные нарушения, расстройство микроциркуляции, плацентарные нарушения, хромосомные aberrации и невыясненные причины [17, 22, 25].

Проживание в условиях субарктической зоны северных территорий сопряжено с реализацией молодыми людьми генеративной функции в не всегда свойственной для них климатической зоне обитания. При этом не вызывает сомнения наличие региональной специфики, которая оказывают многофакторное влияние на механизмы привычной потери беременности и более высокую частоту данной патологии у молодых женщин, проживающих в условиях субарктической зоны России [21].

Цель — провести анализ литературных источников о причинах привычной потери беременности у женщин, проживающих в субарктическом регионе.

Методы

Поиск литературы для обзорной статьи осуществлялся в базах данных PubMed, Medline, КиберЛенинка, журналах Scopus и ВАК. Использованы ключевые слова: симпатическая и парасимпатическая вегетативная система, нарушения адаптации, вариабельность ритма сердца, биологические ритмы, психосоматический статус, возбудимость нервной системы, воспаление, гормональная недостаточность, неспецифическая защита, стереотипные процессы, субарктический регион, привычная потеря беременности.

Результаты

В результате поиска литературных источников найдено достаточное количество публикаций о влиянии климатических условий субарктического региона на развитие экологически обусловленного диссонанса и дизадаптации у пришлого населения [14, 21, 28]. Если коренные народности Севера приспосабливались несколько столетий к таким факторам проживания, как изменение светового дня, резкие перепады температур и атмосферного давления, воздействие электромагнитных полей и др., и закрепили их генетически, то у переселенцев влияние факторов малой интенсивности приводит к развитию адаптации, дизадаптации и формированию заболеваемости в зависимости от длительности проживания на несвойственной для них территории [12]. Негативными последствиями этих состояний является развитие хронического стресса, нестабильный эмоциональный фон, ускоренное само-

развитие системы регуляции, изменение метаболизма и преждевременное старение [1, 21].

Необходимо указать, что методика районирования территорий России по природным условиям проживания была разработана Министерством экономического развития РФ в 2003 году. В этом документе был сделан акцент на климатогеографические особенности северных регионов, однако отсутствовали данные о возможном влиянии климата на здоровье мигрантов, прибывших на постоянное проживание для освоения этих территорий.

В связи с этим важным дополнением к предыдущему документу было исследование факторов окружающей среды, оказывающих воздействие на здоровье человека, в сочетании с отражением негативных синдромов и состояний, которые формируются при длительном проживании в условиях Севера. Данный симптомокомплекс в отечественной и зарубежной литературе получил название как «северный стресс» [1, 14]. Важными его составляющими является энергодефицит, липидная гиперпероксидация, приводящая к расстройству детоксикационных и экскреторных процессов, нарушению метаболизма циркулярных регионов, изменению микроциркуляции. Недостаточность жирорастворимых витаминов в рационе приводит к истощению запасов эндогенных антиоксидантов. Продукты избыточной перекисной активации липидов и активные формы кислорода приводят к повреждению липидного защитного слоя клеток субклеточных мембран и способствуют нарушению метаболизма энергетических субстратов и ферментов [16]. При этом одной из мишеней перекисной активации липидов является эндотелий сосудов, повреждение которого происходит через мембраноповреждение, вазоконстрикцию и вазодилатацию, что опосредованно влияет на функцию всех органов и систем [3, 4, 17]. Резкие перепады метеорологических и геофизических параметров также могут приводить к гиперкоагуляции и гипоксии жизненно важных органов.

В свете сказанного необходимо вспомнить учение о гомеостазе, опубликованное в 20-х гг. XX века физиологом У. Кэнноном, который впервые ввел понятие «гомеостаз» и его разные постоянно меняющиеся уровни — при здоровье и разных его нарушениях, а также работы Г. Селье, касающиеся развития специфических и неспецифических реакций на поддержание гомеостаза в виде острого и хронического стресса с последовательными стадиями — реакцией тревоги, резистентности и истощения. Процессы адаптации и дизадаптации у пришлого населения северных регионов, обусловленные экологическими условиями проживания, меняются в зависимости от длительности проживания и являются ярким примером изменений, характерных для хронического стресса [14].

Обсуждение результатов

Общеизвестно, что в норме для прогрессирования беременности необходим повышенный уровень окислительных реакций [4, 39]. Окислительный

стресс играет важную роль в формировании плодных оболочек и поддержании синтетической функции трофобласта [17]. При таких осложнениях беременности, как выкидыш в I триместре и преэклампсия, баланс про- и антиоксидантной систем характеризуется сдвигом в прооксидантную сторону. Это может быть объяснено токсическим действием активных форм кислорода на эпителиальную выстилку трофобласта, приводящим к его апоптозу и некрозу [4, 7, 23, 40]. На фоне специфических климатических факторов проживания восстановление редокс-дисбаланса не происходит, что усугубляет клиническую ситуацию неблагоприятных исходов беременности [7].

Дополнительным фактором, влияющим на состояние здоровья северян и развитие осложнений беременности, является транзиторная иммунная недостаточность, проявляющаяся снижением количества субпопуляций Т-лимфоцитов на 10–15 %. Однако ввиду недостаточной детоксикационной функции печени и активности плазмочитов увеличивается концентрация циркулирующих иммунных комплексов [11].

Важную роль в формировании всего комплекса дизадаптивных процессов играет увеличение уровня психоэмоционального напряжения, которое является предиктором гормональных и иммунных изменений. Так, в исследовании С. F. Tian и соавт. [38] прослеживается закономерная ось таких последовательных изменений. При оценке уровня стресса в ходе опроса по выявлению параметров общего стресса, концентрации кортизола и интерлейкина-2 (ИЛ-2) было получено, что женщины с неразвивающейся беременностью ($n = 48$) в сравнении с пациентками с нормально протекающей беременностью ($n = 48$) имели большее количество стрессоров и повышенные уровни кортизола и ИЛ-2 ($p < 0,05$). Таким образом, авторы предполагают, что стресс и иммунные альтерации могут вносить вклад в механизмы формирования неразвивающейся беременности.

Дополнительными факторами стресса является отсутствие согласованности внутренних биоритмов человека и внешних геомагнитных колебаний, обусловленных сезонными особенностями светопериодики на Севере, которые приводят к развитию дизадаптивных десинхронозов. Они могут проявляться в виде сезонной аффективной депрессии, обычно осенью и зимой со спонтанной ремиссией или эффектами и в виде бессонницы в середине зимы [27].

Одной из первых на изменение климатических условий реагирует сердечно-сосудистая система. Так, при начальных этапах адаптации к северным условиям, по данным Н. А. Агаджаняна с соавт. [1], отмечается преобладание активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Смена места обитания в качестве триггера стресса потенцирует функциональную активность надпочечников, приводя к стимуляции работы кардиореспираторной системы, что в целом помогает организму приспособиться к изменению внешней среды [8]. Если резервы организма снижены, патогенетические механизмы северного

стресса не позволяют завершить адаптацию, что приводит к нарушению микроциркуляции, изменению профиля артериального давления в сторону гипертонии, изменению уровня провоспалительных медиаторов и цитокинов [14].

Оценка соотношений тонуса симпатической и парасимпатической системы может служить критерием адаптации сердечно-сосудистой системы к природно-климатическим условиям [2, 10]. Медленные гемодинамические колебания, оцениваемые при помощи анализа вариабельности ритма сердца (ВРС), являются частью организменных волновых процессов. В основе медленных гемодинамических колебаний лежит три взаимодополняемых процесса: метаболический, самоорганизации и нейровегетативная регуляция [27].

Для клинициста анализ энергетики волновых процессов играет необычайно большую роль, так как нарушения медленноволнового гомеостаза ВРС в организме сопровождаются изменениями в метаболическом, нейрогормональном его обеспечении. Он позволяет диагностировать энергодифицитные состояния и с позиций персонифицированной медицины проводить их коррекцию.

В исследованиях А. П. Флейшмана [27] нормальное течение беременности характеризуется двухфазным изменением ВРС. Оно заключается в преобладании высокочастотных колебаний спектрального компонента ВРС (HF) в I триместре беременности с обратной картиной во II и III триместрах. Низкочастотные колебания (VLF) преобладают в III триместре. Для вагосимпатического индекса (HF/VLF) характерен паттерн HF-компонента ВРС. Полученные данные могут говорить о преобладании влияния парасимпатической системы в начале беременности, для поздних же сроков гестации характерна симпатикотония.

Установлено, что параметры ВРС изменяются при присоединении осложнений беременности [27]. Так, уже в первой половине беременности наблюдаются явления симпатикотонии, приводящие к вазоконстрикции, что особенно важно для маточно-плацентарной гемодинамики. Данный патологический процесс отражается в виде уменьшения мощности HF-компонента на спектрограмме ВРС. Поэтому так важна своевременная прекоцепционная подготовка, позволяющая предупредить в некоторой мере осложнения беременности. Коррекционные методы на поздних сроках беременности могут быть менее эффективными [13].

При развитии невынашивания беременности также отмечены изменения ВРС. Так, высокий тонус матки и невынашивание сочетались с устойчивой парасимпатикотонией с доминированием высокочастотного колебания (HF) кардиоритма HF-диапазона, превышающего частоту спектра медленных гемодинамических колебаний (LF) в 3–4 раза [27]. Высказано предположение, что патогенетическим звеном синдрома является повышение тонуса блуждающего нерва и центральных структур, активацию которых

возможно зарегистрировать посредством электроэнцефалографии, уделяя внимание зонам гиппокампа и медиобазальных отделов виска.

Автором высказано еще одно предположение — наличие однотипных реакций ВРС у больных с риском сосудистой патологии (артериальной гипертензии) в сочетании с повышенным тромбогенным потенциалом и при привычной потере беременности. В исследовании было выявлено, что баррорецептивная дисфункция, которая характеризуется устойчивым доминированием 10-секундных ритмов при сниженном уровне высокочастотных компонентов HF и более низкими показателями VLF-компонента, является практически важным феноменом у больных с артериальной гипертензией и носит ярко выраженный наследственный характер. Таким образом, данный синдром отражает наследственные признаки риска сосудистой патологии и неблагоприятные исходы беременности [27].

Эти данные также подтверждает исследование R. E. Carpenter и соавт. [30]. Целью работы было изучить изменения ВРС и интервала QT в I триместре беременности для определения вероятности появления аритмии. Показатели ВРС, такие как RMSSD, стандартное отклонение RR-интервалов, мс (SDNN) и HF были снижены во время I триместра беременности, тогда как LF вырос. Примечательно, что HF был уменьшен как в положении лежа на спине, так и в состоянии дыхания, что связано с доминирующим парасимпатическим контролем. Таким образом, по мнению авторов, эти изменения ВРС отражают значительное снижение парасимпатического тонуса и увеличение симпатической активности к концу I триместра беременности.

Как ранее отмечалось, симпатическая активность имеет тенденцию к увеличению к концу беременности. Так, в исследованиях C. D. Кюо и соавт. [36], M. Baumert и соавт. [29] было выявлено, что симпатическая гиперактивность в I триместре беременности указывает на повышенный риск гипертонии и преэклампсии. Однако исследование J. P. Greenwood и соавт. [32] убедительно не показало влияние высоких показателей симпатической активности с I триместра беременности на повышенный риск развития осложнений гестации. В более поздние годы исследования S. S. Jarvis и соавт. [33] отметили заметное увеличение системной симпатической нейронной активности в течение первых недель после зачатия (через мышечную симпатическую нейронную активацию).

Данные, обнаруженные S. V. Khlybova и соавт. [34], подтверждают ранее полученные результаты. Симпатическая активность растет во время I триместра физиологической беременности, достигнув максимума в конце II триместра. Увеличение симпатической активности отражает адаптацию к беременности и связано с хроническим стрессом, под которым подразумевается беременность, или объясняется компенсаторной реакцией в ответ на системное расширение сосудов, индуцируемое оксидом азота, синтез которого

значительно увеличивается во время беременности. По мнению авторов, повышенная симпатическая активность во время беременности может быть объяснена истинным увеличением активности высших симпатических центров (обусловлена изменениями в выработке различных гормонов) и повышенным влиянием бета-адренергических факторов, в частности на сердце, с включением эндогенного модулятора бета-адренорецепторов (ESBAR), содержание которого увеличивается в крови во время беременности. Это увеличение необходимо для активации механизмов, ответственных за рост и развитие плода, в том числе ингибирования сокращений матки и увеличения функции сердечного выброса и газотранспортной функции крови. При развитии угрозы преждевременных родов и непосредственно перед нормальными родами симпатическая активность снижается, как и содержание эндогенных модуляторов бета-адренергических рецепторов в крови. В целом эти выводы подтверждают идею о роли бета-адренергического механизма в ингибировании маточных сокращений во время беременности и его участие в патогенезе угрозы преждевременных родов.

Вариабельность ритма сердца используется для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний при наличии генерализованных тревожных расстройств и большой депрессии. Мысли, эмоции и внешние переживания переплетаются с ритмом сердца и дыхания. Постоянный острый стресс, старение и отсутствие физической активности могут снизить ВРС. Следовательно, ВРС считается психофизиологическим маркером физического и психического благополучия.

Пациенты с тревожными или депрессивными расстройствами могут иметь относительно низкие значения ВРС. Группа исследователей во главе с Wu Meng-Hsing [37] оценивала возможности изучения ВРС в прогнозировании исходов беременности в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Как отмечалось в этом исследовании, у пациентов, проходящих процедуру ЭКО, низкие показатели ВРС, вероятно, обусловлены повышенным уровнем психологического стресса и связаны с плохими исходами беременности в результате ЭКО. При процедуре ЭКО у женщин без наступившей беременности были более низкие значения ВРС при измерении в четыре разных периода (1-й день менструации, время гормональной стимуляции хорионическим гонадотропином человека, перед переносом эмбриона и после) по сравнению с женщинами с наступившей беременностью. Эти результаты подразумевают, что относительно высокий уровень ВРС, характеризующий сбалансированные вегетативные и сердечно-сосудистые реакции, может быть связан с лучшими исходами беременности при процедуре ЭКО (включая биохимическую беременность). Напротив, низкие или сниженные значения ВРС указывают на то, что симпатическая и парасимпатическая нервная системы могут быть не скоординированы должным образом для обеспечения надлежащего сердечного

ритма и способствовать повышенной тревожности или депрессивным симптомам во время стрессовых процедур ЭКО (например, химическая беременность).

Исследование, проведенное Kataoka Kumie и соавт. [35], выявило, что повышенный психологический стресс (измеряемый по шкале Кесслера 6 баллов) и снижение показателей ВРС наблюдались у женщин с необъяснимой потерей беременности (особенно в случаях трех и более потерь беременности). При оценке профиля ВРС и психоэмоционального напряжения у женщин с необъяснимой причиной привычного невынашивания наблюдалось повышенное сосудистое сопротивление в маточных сосудах и повышенная жесткость сосудистых стенок. В связи с этим, по мнению ученых, нарушение маточной перфузии может быть вовлечено в патогенетическую цепочку невынашивания беременности, а женщины, испытавшие потерю беременности, склонны к ментальным проблемам, тревоге и депрессии.

Около 50 % женщин с неудачной беременностью испытывают трудности психологической адаптации, ведущие к депрессии и тревоге, на протяжении длительного периода времени. Действительно, примерно у 25 % женщин Японии отмечен высокий уровень тревожности, эквивалентный таковому у пациентов амбулаторной психиатрии [35, 38]. Снижение показателей ВРС было выявлено при некоторых сердечно-сосудистых и некардиоваскулярных заболеваниях. Депрессия ВРС также связана с генерализованным тревожным расстройством, и пациенты с сопутствующей депрессией могут отличаться на основе показателей ВРС от здоровых пациентов. Таким образом, ВРС считается психофизиологическим маркером физического и психического благополучия [35] и может служить самостоятельным маркером нарушений процессов адаптации и экологического стресса [13, 21].

Уровень стресса был оценен группой ученых из Японии с помощью шкалы Кесслера (К6). Было получено, что баллы по К6-шкале у женщин с привычным идиопатическим невынашиванием были статистически значимо выше по сравнению с женщинами группы контроля. По профилю ВРС были получены следующие данные: SDNN, общая мощность спектра, LF и HF были статистически значимо ниже у женщин с необъяснимым невынашиванием, что может указывать на относительное смещение симпатопарасимпатического баланса в сторону симпатического преобладания. При этом не обнаружено существенной разницы в LF/HF у женщин с невыясненной причиной невынашивания беременности и женщин группы контроля. Также было отмечено, что SDNN, общая мощность спектра, LF/HF у женщин с более четырьмя эпизодами потери беременности были статистически значимо ниже, что, возможно, отражает активацию симпатической нервной системы у этой группы беременных [35].

Известно, что снижение показателей ВРС отражает иммунную дисфункцию и воспаление, обусловленные

негативными последствиями плохо функционирующего холинергического противовоспалительного рефлекса. Вариабельность ритма сердца обратно коррелирует с маркерами воспаления, такими как интерлейкин-6 и С-реактивный белок, у здоровых людей, а также у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Иммунная дисфункция и воспаление, связанные с измененной вегетативной нервной системой, должны быть исследованы у женщин с необъяснимым привычным невынашиванием [35, 37]. Группа ученых из Южной Кореи также оценивала ВРС у женщин с неразвивающейся беременностью. У женщин с неразвивающейся беременностью SDNN и RMSSD были ниже по сравнению с женщинами контрольной группы, но при этом не получена статистически значимая разница по показателям HF, VLF и LF/HF. Однако общая мощность спектра и LF были статистически значимо ниже у женщин с неразвивающейся беременностью. Авторы пришли к выводу, что у женщин с неразвивающейся беременностью общая функциональность автономной нервной системы, в особенности симпатического отдела, снижена [31].

Необходимо отметить, что к параметрам, характерным для стресса, относятся и изменения показателей крови как белого, так и красного ее ростка, свертывающей системы крови [5].

В связи с этим определенный интерес в оценке адаптивных ресурсов организма представляют параметры лейкоцитарных индексов, которые являются маркерами неспецифического иммунного ответа. Рутинный общий анализ крови может дать клиницисту гораздо больше информации, чем кажется на первый взгляд. По показателям общего анализа крови оцениваются разные субпопуляции лейкоцитов, что дает представление об иммунологической реактивности в целом. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) позволяет оценить выраженность воспалительного процесса и, соответственно, адаптационный потенциал организма [6].

Общеизвестно, что физиологическая беременность развивается на фоне слабого системного воспалительного ответа [4, 17]. Более выраженная активация процессов воспаления и интоксикации закономерно возникает у женщин с привычной потерей беременности, преэклампсией, инфицированием. Для простого и своевременного выявления осложнений беременности используется метод определения ЛИИ. По данным литературы, нормативные показатели ЛИИ при его расчете по методике Я. Я. Кальф-Калифа у здоровых мужчин и небеременных женщин составляют от $(0,62 \pm 0,09)$ до $(1,6 \pm 0,5)$ усл. ед. Увеличение данного показателя свидетельствует о повышении уровня эндогенной интоксикации и активации процессов распада. И. Н. Огризко и соавт. [15] провели исследование уровня ЛИИ в качестве предиктора плацентарных нарушений и синдрома задержки развития плода. Было выявлено, что у пациенток с синдромом задержки развития плода данный показатель был статистически значимо выше по сравнению с таковым группы

контроля ($p = 0,03$), что может свидетельствовать об эндогенной интоксикации, иммуносупрессии и являться прогностическим критерием неблагоприятного течения беременности и ее исходов.

В исследованиях В. В. Скрябиной [14, 18] проведено сравнение параметров ЛИИ у женщин с физиологической и осложненной беременностью: угрожающим прерыванием беременности, фетоплацентарной недостаточностью, преэклампсией и др. патологией. Так, при физиологически протекающей гестации в первом триместре значения ЛИИ находились в пределах ($0,86 \pm 0,39$) усл. ед. При патологически протекающей беременности показатели ЛИИ значимо превышали нормальные значения, что позволяет использовать ЛИИ в качестве маркера для предикции патологии беременности. На основании полученных результатов предложен способ прогнозирования развития критических состояний у женщин в родах и послеродовом периоде, с отнесением пациенток к группе near miss («едва не умершие») по результатам ЛИИ [19]. Выявлено, что для женщин с развитием критических состояний во время беременности, в родах и послеродовом периоде было характерно длительное (и в I, и во II триместрах) повышение ЛИИ свыше 1,5 и 2,21 усл. ед.

Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что развитие плацентарных нарушений является одной из причин привычной потери беременности. В связи с этим интересны исследования В. В. Скрябиной [20]. У беременных с угрозой прерывания беременности на основании показателей ЛИИ была оценена вероятность формирования фетоплацентарной недостаточности. Так, значения ЛИИ в пределах от 1,5 до 3,0 усл. ед. позволяют статистически значимо предположить развитие фетоплацентарной недостаточности в когорте женщин с угрожающим выкидышем.

Таким образом, неудовлетворительная демографическая ситуация в России диктует необходимость разработки персонализированных методов диагностики и профилактики для улучшения показателей репродуктивного здоровья и генеративной функции женщин. Решение вопросов привычной потери беременности у женщин, проживающих в экстремальных климатогеографических условиях промышленного Севера, в том числе и субарктической зоны, с учетом территории экологического диссонанса отвечает этим социальным и медицинским запросам как со стороны молодого населения, так и со стороны государства. При этом изучение адаптации женского организма к беременности и родам должно позволить индивидуально подойти к планированию и ведению беременности для ее благоприятных исходов. Этот вопрос до сих пор не решен и требует дальнейшего изучения.

Авторство

Шелудько В. С. внесла существенный вклад в анализ литературы и подготовила первый вариант статьи; Каспарова А. Э. внесла существенный вклад в концепцию статьи, окончательно утвердила присланную в редакцию рукопись; Коваленко Л. В. внесла существенный вклад в концепцию

и дизайн обзора литературы; Соколова Т. Н. участвовала в анализе литературы для статьи.

Шелудько Виктория Сергеевна — SPIN 2169-4439; ORCID 0000-0002-7814-6005

Каспарова Анжелика Эдуардовна — SPIN 7139-3486; ORCID 0000-0001-7665-2249

Коваленко Людмила Васильевна — SPIN 7543-8016; ORCID 0000-0001-5708-7328

Соколова Татьяна Николаевна — SPIN 7497-7840; ORCID 0000-0003-0957-5305

Список литературы

1. Агаджанян Н. А., Баевский Р. М., Берсенева А. П. Проблемы адаптации и учение о здоровье. М.: Изд-во РУДН, 2006. 284 с.
2. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Введение в донозологическую диагностику. М.: Слово, 2008. 174 с.
3. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Каспарова А. Э. Прогрессирующая плацентарная недостаточность и внутриутробная патология плода. Механизмы формирования кардиоплацентарной недостаточности при беременности высокого риска. М.: Литтерра, 2016. 206 с.
4. Ванько Л. В., Сафронова В. Г., Матвеева Н. К. Значение оксидативного стресса в развитии осложнений беременности и послеродового периода // Акушерство и гинекология. 2010. № 2. С. 7–11.
5. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. 2-е изд., доп. Р. н/Д.: Ростовский университет, 1979. 128 с.
6. Гомоляко А. В., Ярец Ю. И. Лейкоцитарные индексы в динамике лечения хронических ран // Хирургия. Восточная Европа. 2012. № 3. С. 251–252.
7. Гончарова В. С. Генотоксические проявления окислительного стресса в генезе невынашивания беременности: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2016, 151 с.
8. Гудков А. Б., Теддер Ю. Р., Дёгтева Г. Н. Некоторые особенности физиологических реакций организма рабочих при экспедиционно-вахтовом методе организации труда в Заполярье // Физиология человека. 1996. Т. 22, № 4. С. 137–142.
9. Демография. Russian Federal State Statistics Service. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%A0%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B8%D0%94%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BA%D0%B0_%D1%87%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8 (дата обращения: 03.01.2020)
10. Дерягина Л. Е., Цыганок Т. В., Рувинова Л. Г., Гудков А. Б. Психофизиологические свойства личности и особенности регуляции сердечного ритма под влиянием трудовой деятельности // Медицинская техника. 2001. № 3. С. 40–44.
11. Добродеева Л. К. Иммунологическое районирование. Сыктывкар: Коми научный центр УрО РАН, 2001. 111 с.
12. Захряпина Л. В. Физиологическая оценка репродуктивной системы женщин различных этнических групп, проживающих в условиях экологически агрессивной среды обитания: автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2010. 26 с.
13. Клещенко С. А. Ранняя диагностика осложнений беременности на основе показателей материнской, плацентарной гемодинамики и вариабельности ритма сердца // Бюллетень СО РАМН. 2011. Т. 31, № 3. С. 5–11.

14. Никитин Ю. П., Хаснулин Ю. В., Гудков А. Б. Итоги деятельности академии полярной медицины и экстремальной экологии человека за 1995–2015 года: современные проблемы северной медицины и усилия учёных по их решению // Медицина Кыргызстана. 2015. № 2. С. 8–14.
15. Огризко И. Н., Семенов Д. М. Эндогенная интоксикация у беременных с задержкой развития плода // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 73-й науч. сессии ВГМУ, 29–30 янв. 2018 г. В 2 ч. Витебск: ВГМУ, 2018. Ч. 1. С. 395–398.
16. Панин Л. Е. Биохимические механизмы стресса. Новосибирск: Наука, 1983. 232 с.
17. Сидельникова В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 224 с.
18. Скрыбина В. В. Сравнительная оценка информативности традиционно анализируемых показателей общего анализа крови и лейкоцитарного индекса интоксикации у женщин с физиологическим и осложненным течением беременности // Приволжский научный вестник. 2012. № 7. С. 49–54.
19. Способ прогнозирования развития критических состояний у женщин в родах и послеродовом периоде: пат. № 218.016.3ABF. Рос. Федерация: МПК G01N 33/48 / Скрыбина В. В., Кондратьев И. В., Берсенева С. Н., Падруль М. М.; патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. № 2017114457; заявл. 25.04.2017; опубл. 15.03.2018. URL: <https://edrid.ru/en/rid/218.016.3abf.html> (дата обращения: 01.12.2019).
20. Способ прогнозирования формирования фетоплацентарной недостаточности у больных с угрожающим выкидышем в первом триместре беременности: пат. № 216.017.3ACD Рос. Федерация: МПК G01N 33/48, G01N33/49, G01N33/48, G01N33/493 / Скрыбина В. В.; патентообладатель ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». № 2017114458; заявл. 16.12.2010; опубл. 10.02.2012. URL: <https://findpatent.ru/patent/244/2442166.html> (дата обращения: 01.12.2019).
21. Суханов С. Г., Конкиева Н. А., Аликберова М. Н. Избранные вопросы экологической морфологии и физиологии человека (Репродуктивная система и состояние триады «мать-плацента-плод»). Архангельск: Изд-во Северного (Арктического) федерального университета имени М. В. Ломоносова, 2014. 173 с.
22. Тетраушвили Н. К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии): автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 2008. 26 с.
23. Телицын Д. П., Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Мордовина И. И., Каспарова А. Э., Наумова Л. А. Влияние дисфункции эндотелия и полиморфизма генов тромбофилии на развитие ранней и поздней преэклампсии // Вестник СурГУ. Медицина. 2019. № 1. С. 78–84.
24. Тихомиров А. Л., Раевская О. А. Реабилитация после неразвивающейся беременности: рациональный минимум вмешательства. StatusPraesens. 2018. № 5. С. 35–42.
25. Траль Т. Г., Толибова Г. Х. Морфологические и иммуногистохимические особенности неразвивающейся беременности I триместра // Журнал акушерских и женских болезней. 2014. Т. LXIII, вып. 4. С. 60–68.
26. Федеральная служба государственной статистики // Официальная статистика / Население / Демография. 2018. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/. (дата обращения: 27.05.2019)
27. Флейшман А. Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики. Нелинейные феномены в клинической практике. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2009. 194 с.
28. Чащин В. П., Сюрин С. А., Гудков А. Б., Попова О. Н., Воронин А. Ю. Воздействие промышленных загрязнений атмосферного воздуха на организм работников, выполняющих трудовые операции на открытом воздухе в условиях холода // Медицина труда и промышленная экология. 2014. № 9. С. 20–26.
29. Baumert M., Seeck A., Faber R., Nalivaiko E., Voss A. Longitudinal changes in QT interval variability and rate adaptation in pregnancies with normal and abnormal uterine perfusion // Hypertens. Res. 2010. N 33. P. 555–560.
30. Carpenter R. E., D'Silva L. A., Emery S. J., Uzun O., Rassi D., Lewis M. J. Heart Rate Variability in Normal and Complicated Pregnancies // Physiological Measurement. 2015. Vol. 36. P. 531–545. doi:10.1088/0967-3334/36/3/531.
31. Eun-Sil Yoo, Min-Young Kim, Deok-Sang Hwang, Jin-Moo Lee, Jun-Bok Jang, Kyung-Sub Lee, Chang-Hoon Lee. J Korean Obstet Gynecol. A Study on HRV (Heart Rate Variability) Characteristics of Women Visited to Herbal Treatment after Missed Abortion VOL. 28 NO.3: 030-039 (2015) URL: <http://dx.doi.org/10.15204/jkobgy.2015.28.3.030> (дата обращения 30.11.2019).
32. Greenwood J. P., Scott E. M., Walker J. J., Stoker J. B., Mary D. A. The magnitude of sympathetic hyperactivity in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia // Am. J. Hypertens. 2003. N 16. P. 194–199.
33. Jarvis S. S., Shibata S., Bivens T. B., Okada Y., Casey B. M., Levine B. D., Fu Q. Sympathetic activation during early pregnancy in humans // J. Physiol. 2012. N 590. P. 3535–43.
34. Khlybova S. V., Tsirkin V. I., Dvoryanskii S. A., Makarova I. A., Trukhin A. N. Heart Rate Variability in Normal and Complicated Pregnancies // Human Physiology. 2008. Vol. 34, N 5. P. 2–8.
35. Kumie Kataoka, Yumi Tomiya, Ai Sakamoto, Yasuhiko Kamada, Yuji Hiramatsu, Mikiya Nakatsuka. Altered autonomic nervous system activity in women with unexplained recurrent pregnancy loss // J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 41, N 6: 912–918, June 2015.
36. Kuo C. D., Chen G. Y., Yang M. J., Lo H. M., Tsai Y. S. Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy // Br. J. Anaesth. 2000. N 84. P. 323–329.
37. Meng-Hsing Wu, Pei-Fang Su, Kuan-Ya Chen, Tung-Hee Tie, Hsu-Cheng Ke, Hau Chen, Yu-Chi Su, Yu-Chen Su, Huang-Tz Ou. Heart rate variability among women undergoing in vitro fertilization treatment: Its predictive ability for pregnancy / PLOS ONE / URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193899> (дата обращения 15.11.2019)
38. Tian C.-F. & Kang M.-H. Common stress and serum cortisol and IL-12 levels in missed abortion // Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2014. Vol. 34, N 1. P. 33–35. Published online: 20 Dec 2013. URL: <http://dx.doi.org/10.3109/01443615.2013.830089> (дата обращения 02.12.2019).
39. Redman C. W., Sargent I. L., Staff A. C. IFPA Senior award lecture: making sense of pre-eclampsia — two placental causes of preeclampsia // Placenta. 2014. Vol. 35. P. 20–25.
40. Roberts J. M., Hubel C. A. The two stage model of preeclampsia variations on the theme // Placenta. 2009. Vol. 30, suppl. A. P. 32–37.

References

1. Agadzhanian N. A., Baevskii R. M., Berseneva A. P. *Problemy adaptatsii i uchenie o zdorov'e* [Adaptation issues and learning about health]. Moscow, 2006, 284 p.
2. Baevskii R. M., Berseneva A. P. *Vvedenie v donozologicheskuyu diagnostiku* [Introduction to prenatal diagnosis]. Moscow, 2008, 174 p.
3. Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Kasparova A. E. *Progressiruyushchaya platsentarnaya nedostatochnost' i vnutriutrobnaya patologiya ploda. Mekhanizmy formirovaniya kardioplatsentarnoi nedostatochnosti pri beremennosti vysokogo riska* [Progressive placental insufficiency and fetal pathology. Formation mechanisms of the cardioplacental insufficiency during high-risk pregnancy]. Moscow, 2016, 206 p.
4. Van'ko L. V., Safronova V. G., Matveeva N. K. The value of oxidative stress in the development of complications of pregnancy and the postpartum period. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 2010, 2, pp. 7-11. [In Russian]
5. Garkavi L. Kh., Kyakina E. B., Ukolova M. A. *Adaptatsionnye reaktsii i rezistentnost' organizma. 2-e izd., dop.* [Adaptation reactions and body resistance. 2nd edition, additional]. Rostov-on-Don, 1979, 128 p.
6. Gomolyako A. V., Yarets Yu. I. Leukocyte indices in the dynamics of the treatment of chronic wounds. *Khirurgiya. Vostochnaya Evropa* [Surgery. Eastern Europe]. 2012, 3, pp. 251-252. [In Russian]
7. Goncharova V. S. *Genotoksicheskie proyavleniya oksislitel'nogo stressa v geneze nevynashivaniya beremennosti (kand. diss.)* [Genotoxic manifestations of oxidative stress in the genesis of miscarriage. Cand. Diss.]. Moscow, 2016, 151 p.
8. Gudkov A. B., Tedder Yu. R., Degteva G. N. Some features of physiological responses in workers during expedition shift work in the Arctic region. *Fiziologiya cheloveka* [Human Physiology]. 1996, 22 (4), pp. 137-142. [In Russian]
9. *Demografiya. Russian Federal State Statistics Service* [Demography. Russian Federal State Statistics Service]. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%A0%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B8%D0%94%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BA%D0%B0_%D1%87%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8 (accessed: 03.01.2020).
10. Deryagina L. E., Tsyganok T. V., Ruvinova L. G., Gudkov A. B. Psychophysiological traits of personality and the specific features of heart rhythm regulation under the influence of occupational activities. *Meditinskaya tekhnika* [Biomedical Engineering]. 2001, 3, pp. 40-44. [In Russian]
11. Dobrodeeva L. K. *Immunologicheskoe raionirovanie* [Immunological zoning]. Syktyvkar, 2001, 111 p.
12. Zakhryapina L. V. *Fiziologicheskaya otsenka reproduktivnoi sistemy zhenshchin razlichnykh etnicheskikh grupp, prozhivayushchikh v usloviyakh ekologicheskoi agressivnoi sredy obitaniya: avtoref. kand. dis.* [Physiological assessment of the reproductive system of women various ethnic groups living in an environmentally aggressive area. Author's Abstract of Cand. Diss.]. Moscow, 2010, 26 p.
13. Kleshchenogov S. A. Early diagnosis of pregnancy complications based on indicators of maternal, placental hemodynamics and heart rate variability. *Byulleten' SO RAMN* [Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences]. 2011, 31 (3), pp. 5-11. [In Russian]
14. Nikitin Yu. P., Khasnulin Yu. V., Gudkov A. B. Performance academy polar medicine and extreme human ecology for 1995-2015: modern problems of northern medicine and efforts of scientists to address them. *Meditcina Kyrgyzstana* [Medicine of Kyrgyzstan]. 2015, 2, pp. 8-14. [In Russian]
15. Ogrizko I. N., Semenov D. M. Endogenous intoxication in pregnant women with fetal growth retardation. In: *Dostizheniya fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 73-i nauchnoi sessii VGMU, 29-30 yanvarya 2018 g. V 2 ch.* [Achievements of fundamental, clinical medicine and pharmacy: materials of the 73rd scientific. ses. VSMU, Jan 29-30. 2018: at 2 a.m.]. Vitebsk, 2018, part 1, pp. 395-398.
16. Panin L. E. *Biokhimicheskie mekhanizmy stressa* [Biochemical mechanisms of stress]. Novosibirsk, 1983, 232 p.
17. Sidel'nikova V. M. *Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym nevynashivaniem: metodicheskie posobiya i klinicheskie protokoly* [Preparation and management of pregnancy in women with habitual miscarriage: methodical benefits, clinical protocols]. Moscow, 2010, 224 p.
18. Skryabina V. V. Comparative assessment of the information content of traditionally analyzed indicators of a general blood test and leukocyte intoxication index in women with physiological and complicated pregnancy. *Privolzhskii nauchnyi vestnik* [Volga Scientific Herald]. 2012, 7, pp. 49-54. [In Russian]
19. *Sposob prognozirovaniya razvitiya kriticheskikh sostoyanii u zhenshchin v rodakh i poslerodovom periode* [A method for predicting the development of critical conditions in women during childbirth and the postpartum period]. Patent RF no. 218.016.3ABF. Skryabina V. V., Kondratyuk I. V., Berseneva S. N., Padrul M. M. Available at: <https://findpatent.ru/patent/244/2442166.html> (accessed: 01.12.2019).
20. *Sposob prognozirovaniya formirovaniya fetoplatsentarnoi nedostatochnosti u bol'nykh s ugrozhayushchim vykidyshe v pervom trimestre beremennosti* [A method for predicting the formation of placental insufficiency in patients with threatened miscarriage in the first trimester of pregnancy]. Patent RF no. 216.017.3ACD. Skryabina V. V. Available at: <https://findpatent.ru/patent/244/2442166.html> (accessed: 01.12.2019).
21. Sukhanov S. G., Konkiova N. A., Alikberova M. N. *Izbrannye voprosy ekologicheskoi morfologii i fiziologii cheloveka (Reproduktivnaya sistema i sostoyanie triady «mat'-platsenta-plod»)* [Selected issues of ecological morphology and human physiology (Reproductive system and the state of the triad "mother-placenta-fetus")]. Arkhangelsk, 2014, 173 p.
22. Tetrushvili N. K. *Rannie poteri beremennosti (immunologicheskie aspekty, puti profilaktiki i terapii): avtoref. dokt. dis.* [Early pregnancy loss (immunological aspects, ways of prevention and therapy). Author's Abstract of Doct. Diss.]. Moscow, 2008, 26 p.
23. Telitsyn D. P., Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Mordovina I. I., Kasparova A. E., Naumova L. A. The effect of endothelial dysfunction and polymorphism of thrombophilia genes on the development of early and late preeclampsia. *Vestnik SurGU. Meditsina* [Bulletin of Surgut State University. Medicine]. 2019, 1, pp. 78-84. [In Russian]
24. Tikhomirov A. L., Raevskaya O. A. Rehabilitation after an undeveloped pregnancy: a rational minimum of intervention. *StatusPraeces*. 2018, 5, pp. 35-42. [In Russian]
25. Tral' T. G., Tolibova G. Kh. Morphological and

immunohistochemical features of an undeveloped pregnancy of the first trimester. *Zhurnal" akusherskikh i zhenskikh" bol'znii* [Journal of obstetric and female diseases]. 2014, LXIII (4), pp. 60-68. [In Russian].

26. *Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki // Ofitsial'naya statistika / Naselenie / Demografiya. 2018* [Federal State Statistics Service // Official Statistics / Population / Demography. 2018]. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/ (accessed: 27.05.2019).

27. Fleishman A. N. *Variabel'nost' ritma serdtsa i medlennye kolebaniya gemodinamiki. Nelineinye fenomeny v klinicheskoi praktike* [Variability of the heart rhythm and small fluctuations in hemodynamics. Nonlinear phenomena in clinical practice]. Novosibirsk, 2009, 194 p.

28. Chashchin V. P., Syurin S. A., Gudkov A. B., Popova O. N., Voronin A. Yu. Influence of industrial pollution of ambient air on health of workers engaged into open air activities in cold conditions. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya* [Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology]. 2014, 9, pp. 20-26. [In Russian]

29. Baumert M., Seeck A., Faber R., Nalivaiko E., Voss A. Longitudinal changes in QT interval variability and rate adaptation in pregnancies with normal and abnormal uterine perfusion. *Hypertens. Res.* 2010, 33, pp. 555-560.

30. Carpenter R. E., D'Silva L. A., Emery S. J., Uzun O., Rassi D., Lewis M. J. Heart Rate Variability in Normal and Complicated Pregnancies. *Physiological Measurement*. 2015, 36, pp. 531-545.

31. Eun-Sil Yoo, Min-Young Kim, Deok-Sang Hwang, Jin-Moo Lee, Jun-Bok Jang, Kyung-Sub Lee, Chang-Hoon Lee. A Study on HRV (Heart Rate Variability) Characteristics of Women Visited to Herbal Treatment after Missed Abortion. *J Korean Obstet Gynecol.* 2015, 28 (3), pp. 030-039 Available at: <http://dx.doi.org/10.15204/jkobgy.2015.28.3.030> (accessed: 30.11.2019).

32. Greenwood J. P., Scott E. M., Walker J. J., Stoker J. B., Mary D. A. The magnitude of sympathetic hyperactivity in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Am. J. Hypertens.* 2003, 16, pp. 194-199.

33. Jarvis S. S., Shibata S., Bivens T. B., Okada Y.,

Casey B. M., Levine B. D., Fu Q. Sympathetic activation during early pregnancy in humans. *J. Physiol.* 2012, 590, pp. 3535-43.

34. Khlybova S. V., Tsirkin V. I., Dvoryanskii S. A., Makarova I. A., Trukhin A. N. Heart Rate Variability in Normal and Complicated Pregnancies. *Human Physiology*. 2008, 34 (5), pp. 2-8.

35. Kumie Kataoka, Yumi Tomiya, Ai Sakamoto, Yasuhiko Kamada, Yuji Hiramatsu, Mikiya Nakatsuka. Altered autonomic nervous system activity in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015, 41 (6), pp. 912-918.

36. Kuo C. D., Chen G. Y., Yang M. J., Lo H. M., Tsai Y. S. Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy. *Br. J. Anaesth.* 2000, 84, pp. 323-329.

37. Meng-Hsing Wu, Pei-Fang Su, Kuan-Ya Chen, Tung-Hee Tie, Hsu-Cheng Ke, Hau Chen, Yu-Chi Su, Yu-Chen Su, Huang-Tz Ou. *Heart rate variability among women undergoing in vitro fertilization treatment: Its predictive ability for pregnancy/ PLOS ONE /*. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193899> (accessed: 15.11.2019).

38. Tian C.-F. & Kang M.-H. Common stress and serum cortisol and IL-12 levels in missed abortion. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014, 34 (1), pp. 33-35. Available at: <http://dx.doi.org/10.3109/01443615.2013.830089> (accessed: 02.12.2019).

39. Redman C. W., Sargent I. L., Staft A. C. IFPA Senior award lecture: making sense of pre-eclampsia - two placental causes of preeclampsia. *Placenta*. 2014, 35, pp. 20-25.

40. Roberts J. M., Hubel C. A. The two stage model of preeclampsia variations on the theme. *Placenta*. 2009, 30 (A), pp. 32-37.

Контактная информация:

Шелудько Виктория Сергеевна — аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Медицинский институт; врач акушер-гинеколог

Адрес: 628408, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, г. Сургут, ул. Ленина, д. 1

E-mail: victoriasheludko@mail.ru