

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 618.39-021.3-092

Соснова Е.А., Болевич С.Б., Покаленьева М.Ш.**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ**

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119045, Москва

Для корреспонденции: Соснова Елена Алексеевна — д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; sosnova-elena@inbox.ru

Невынашивание беременности — одна из основных проблем современного акушерства и гинекологии. Частота невынашивания в настоящее время составляет 15—27%. Среди причин невынашивания беременности выделяют генетические, анатомические, эндокринные, инфекционные, иммунологические и тромбофилические факторы. При исключении всех вышеперечисленных причин генез самопроизвольного прерывания беременности считают неясным (идиопатическим). В последние годы все чаще внимание клиницистов привлекают патофизиологические аспекты участия свободнорадикальных процессов в молекулярно-клеточных механизмах развития аalterации при невынашивании беременности. До настоящего времени не систематизированы сведения о генерации активных форм кислорода (АФК) лейкоцитами и состоянии защитной антиоксидантной системы у женщин с привычной потерей беременности.

Ключевые слова: свободнорадикальные процессы; невынашивание беременности.

Для цитирования: Соснова Е.А., Болевич С.Б., Покаленьева М.Ш. Патофизиологическая роль свободнорадикальных процессов при невынашивании беременности. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2016; 3(3): 136—140. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-136-140>

Sosnova E.A., Bolevich S.B., Pokaleneva M.Sh.**PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF FREE RADICAL PROCESSES IN PREGNANCIES END IN MISCARRIAGE**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Pregnancy end in miscarriage proves to be the one of the main problems of modern obstetrics and gynecology. Miscarriage rate currently accounts for 15—27%. Among the causes of miscarriage there are discriminated genetic, anatomic, endocrine, infectious, immunologic, and thrombophilic factors. In the exclusion of all of above mentioned reasons the genesis of spontaneous abortion is considered to be unclear (idiopathic). In recent years, more and more often the attention of clinicians is attracted by pathophysiological aspects of the participation of free radical processes in molecular and cellular mechanisms of the development of alteration in pregnancy end in miscarriage. So far, information both on the generation of reactive oxygen species (ROS) by leukocytes and the state of protective antioxidant system in women with habitual loss of pregnancy has failed to be systematized.

Keywords: free-radical processes; miscarriage.

For citation: Sosnova E.A., Bolevich S.B., Pokaleneva M.Sh. Pathophysiological role of free radical processes in pregnancies end in miscarriage. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2016; 3(3): 136—140. (In Russ.). DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-136-140>

For correspondence: Elena A. Sosnova, MD, PhD, DSci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Medical Faculty of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 08.09.2016

Accepted 22.09.2016

В настоящее время невынашивание беременности является серьезной социальной проблемой, оказывающей влияние на демографическую ситуацию в стране. Вследствие этого одним из приоритетных направлений в современном акушерстве является разработка оптимальной тактики ведения и лечения данной категории пациенток, а также ясное понимание основных патогенетических процессов при невынашивании беременности (НБ).

Привычное невынашивание — полиэтиологичное осложнение беременности, в основе которого лежат нарушения функции репродуктивной системы. Согласно определению Всемирной Организации Здравоохране-

ния (ВОЗ) диагноз привычного невынашивания беременности устанавливается после трех или более случаев самопроизвольного выкидыша и наблюдается у 1% всех супружеских пар. Однако в настоящее время в мировой литературе под привычным выкидышем подразумевают две и более потери беременности [1].

Частота привычного невынашивания беременности (ПНБ) в популяции составляет 2—5% от числа всех беременностей. В структуре невынашивания частота привычного выкидыша колеблется в интервале 5—20% [2]. Установлено, что риск потери плода напрямую зависит от исхода предыдущей беременности и составляет 13—17% после первого выкидыша и около 55% у

женщин, уже имевших 3 последовательных выкидыша [3]. По данным различных авторов, в первом триместре беременности частота спонтанных выкидышей составляет около 80% [4—5].

Современные аспекты этиопатогенеза невынашивания беременности

В настоящее время к основным причинам, приводящим к НБ, относят эндокринные, генетические, иммунологические, гемостазиологические нарушения репродуктивной системы, бактериальные и вирусные инфекции [6]. Зачастую НБ вызывается сразу несколькими этиологическими факторами, одни из которых могут быть предрасполагающими, другие — разрешающими. В свою очередь к прерыванию беременности приводят те факторы, которые вызывают изменения и гибель плодного яйца, а также нарушают связь плодного яйца с материнским организмом [7].

Большую роль в развитии самопроизвольных выкидышей у женщин играют социально-биологические факторы, особое место среди которых занимают хронический стресс, вредные привычки, низкий уровень жизни, а также изменившееся репродуктивное поведение в современном обществе [8]. Известно, что риск потери плода резко увеличивается после 35 лет, возрастая с 9% в 20—24 года до 75% после 45 лет [9].

По данным В.Н. Серова частота невыясненных причин невынашивания беременности составляет 41,2%. В настоящее время большинство авторов придерживаются мнения о значительной роли генетических, тромбофилических и иммунных факторов в большинстве необъяснимых случаев ПНБ.

Вопрос об этиологической роли свободнорадикальных процессов при невынашивании беременности широко дискутируется в литературе. Изменения в тканях плаценты под влиянием процессов свободнорадикального окисления (СРО), вызывающие повреждения структуры и нарушение проницаемости клеточных мембран, играют немаловажную роль в патогенезе невынашивания беременности. Данные деструктивные процессы возникают вследствие проявляющегося дисбаланса между интенсивностью СРО и эффективностью системы антирадикальной защиты и могут быть обусловлены целым комплексом условий, включающим эндокринную недостаточность и вызванную нарушением транспорта кислорода гипоксию плода [10, 11].

Вопросы, связанные с изучением механизмов генерации активных форм кислорода в свободнорадикальных процессах и активностью системы антиоксидантной защиты сыворотки крови у женщин с привычной потерей плода, остаются практически не изученными и в связи с этим представляют значительный интерес для исследования.

Роль свободнорадикального окисления в патогенезе повреждений клетки

В настоящее время установлено, что реакция организма на молекулярном уровне в ответ на действие экс-

тремальных факторов среды характеризуется усилением процессов окисления целого ряда биосубстратов: тиоловых соединений белковой и небелковой природы, аскорбиновой кислоты, нуклеиновых кислот, липидов и ряда других веществ [12].

В последнее время в литературе активно обсуждается значение процессов свободнорадикального окисления в молекулярных механизмах адаптационных реакций при разнообразных заболеваниях, в том числе и при акушерской патологии. Причем характерной чертой исследований гомеостатических нарушений во время беременности является изучение исследователями проблемы окислительного стресса, его роли и значения в патогенезе осложнений [12—14].

Свободные радикалы — это атом, группа атомов или молекулы с неспаренным электроном, занимающим наружную орбиту. Присутствие такого электрона наделяет радикал двумя характерными свойствами: очень высокой окислительной способностью, связанной с сильной электрофильностью, и наличием магнитного момента, обусловленного нескомпенсированным спином неспаренного электрона [15, 16].

Реакции и процессы (комплексы реакций), идущие с участием свободных радикалов, называются свободнорадикальными реакциями и процессами [17]. Среди всех свободнорадикальных процессов в организме человека особое место отводят образованию двух типов свободных радикалов: активных форм кислорода (АФК), а также появлению при окислении липидов радикалов органического происхождения [18, 19].

Кислород, необходимый организму для функционирования цепи переноса электронов и многих других реакций, является одновременно и токсическим веществом, если из него образуются так называемые активные формы. К АФК относят: гидроксильный радикал OH^\cdot , супероксидный анион-радикал O_2^\cdot , пероксид водорода H_2O_2 , синглетный кислород O_2 [20]. Образование АФК зависит от числа электронов, одновременно восстановленных в молекулярном кислороде [21]. Четырехэлектронное восстановление кислорода происходит в митохондриях при помощи ферментов дыхательной цепи (митохондриальной цитохромоксидазы) с образованием двух молекул воды. В организме здорового человека таким путем восстанавливается до 95% потребляемого кислорода. Однако 2—5% всего поступающего в клетку кислорода метаболизируется по свободнорадикальному пути за счет одноэлектронного восстановления O_2 с образованием АФК.

АФК образуются практически во всех клетках организма. К клеткам, способным к генерации АФК, относят лейкоциты, из них наиболее активно генерируют их нейтрофилы, а также тромбоциты [22]. АФК образуются внутриклеточно в митохондриях, микросомах, пероксисомах [23] и внеклеточно при респираторном взрыве в процессе фагоцитоза. Под респираторным взрывом понимают резкое усиление потребления кислорода клетками-фагоцитами при их стимуляции [24,

25]. Способность фагоцитирующих клеток выделять АФК в точке контакта цитоплазматической мембраны с чужеродными частицами имеет большое биологическое значение, так как при этом они обезвреживают микроорганизмы и тем самым делают возможным их поглощение [26]. Эта секреторная функция фагоцитов необходима для уничтожения бактерий, но может также привести к повреждению ткани [27].

Активные формы кислорода повреждают структуру ДНК, белков и различные мембранные структуры клеток. В результате появления в гидрофобном слое мембран гидрофильных зон за счет образования гидропероксидов жирных кислот в клетки могут проникать вода, ионы натрия, кальция, что приводит к набуханию клеток, органелл и их разрушению [20]. Одним из проявлений свободнорадикального процесса является перекисное окисление липидов (ПОЛ), которое протекает в фосфолипидных структурах клеточных мембран. ПОЛ — это цепные реакции, обеспечивающие расширенное воспроизводство свободных радикалов, частиц, имеющих неспаренный электрон, которые инициируют дальнейшее распространение перекисного окисления.

Продукты ПОЛ в малых концентрациях оказывают физиологическое действие и необходимы для регуляции проницаемости клеточных мембран, стабильности липопротеиновых комплексов [28]. Однако при чрезмерной активации свободнорадикальных процессов происходит усиление процессов перекисидации, включающей повреждения мембран липидов, нарушение ресинтеза АТФ, накопление перекисных продуктов денатурации белков [29]. Активация ПОЛ возникает как следствие резких изменений кислородного режима клетки. При этом гипероксия является причиной временного усиления процессов ПОЛ, а стойкая гипоксия ведет к значительному накоплению токсичных продуктов перекисного окисления липидов [30].

В настоящее время известно, что для поддержания СРО на уровне, необходимом для нормального течения окислительных процессов, в организме человека присутствует антиоксидантная система (АОС), препятствующая избыточному образованию и накоплению свободных радикалов [15, 31]. Согласно современным представлениям, антиоксиданты (АО) делятся на неферментативные и ферментативные соединения. К неферментативным АО относят небелковые вещества, которые в свою очередь делятся на водорастворимые и жирорастворимые. К водорастворимым относятся аскорбиновая кислота, соединения, содержащие SH-группы (цистеин, глутатион, метионин), мочевиная кислота. К жирорастворимым относятся вещества из группы витамина Е (токоферол), витамины А и К, флавоноиды (витамин Р), стероидные гормоны, полифенолы (убихинон). Основным механизмом действия АО неферментативной группы является обрыв свободнорадикальной реакции. Эти вещества являются либо «ловушками» свободных радикалов, либо разрушают

перекисные соединения. Ферментативные антиоксиданты представлены антирадикальными и антиперекисными (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза), а также оксидоредуктазами (глутатионредуктаза) ферментами, которые ингибируют реакции СРО как на стадии образования свободных радикалов, так и на стадии образования перекисей [32]. Таким образом, антиоксидантная система организма человека имеет многоуровневую и многокомпонентную организационную структуру, направленную на регуляцию свободнорадикальных реакций по принципу отрицательной обратной связи, заключающуюся в устранении вызываемого АФК ПОЛ на разных этапах. Нарушение динамического равновесия между прооксидантными и антиоксидантными системами может стать патогенетической основой окислительного стресса и свободнорадикальной патологии [12].

Состояние оксидантной и антиоксидантной систем во время беременности

В настоящее время внимание клиницистов сосредоточено на изучении оксидантного статуса беременных женщин и роли АФК в патогенезе различных осложнений беременности. Так, имеются сведения об участии АФК в преждевременном разрыве околоплодных оболочек [33] и в развитии гестоза [34].

В связи с тем, что все обменные процессы между матерью и плодом осуществляются через плаценту, трофобластический и эндотелиальный компоненты которой включают в себя фосфолипидные мембраны, исследование роли свободнорадикального окисления в повреждении мембран при беременности и развитии ее патологии является актуальным.

В современной литературе рядом ученых активно обсуждается участие свободнорадикальных процессов в невынашивании беременности. Известно, что во время беременности происходят изменения в метаболизме белков, жиров и углеводов, направленные на обеспечение жизнедеятельности материнского организма и развитие плода [35, 36]. При этом отмечается интенсификация процессов ПОЛ, обусловленная повышением концентрации полиненасыщенных жирных кислот, а также усилением тканевого дыхания и увеличением количества поглощаемого кислорода [37]. В норме избыточное количество ПОЛ инактивируется антиоксидантами. По данным Р. Vural и соавт. [38], у женщин с ПНБ установлено *значительное снижение уровня аскорбиновой кислоты и α -токоферола в плазме крови, что свидетельствует о пониженном антиоксидантном статусе*. По данным М.А. Маматиевой (2009 г.), у женщин с привычным невынашиванием беременности отмечалось значительное повышение концентрации супероксиданиорадикала и снижение уровня супероксиддисмутазы в сыворотке крови, что свидетельствует о развитии окислительного стресса в организме матери. Имеются сведения об участии окислительного стресса в развитии гестозов. При гестозах повреждающим фак-

тором липидного слоя клеточных мембран является активация ПОЛ, TNF- α , ИЛ-6, фосфолипазы A₂, тканевой гипоксии на фоне угнетения антиоксидантной активности [39]. При патологическом течении беременности, осложненной гестозом, происходит существенное и некомпенсированное увеличение уровня продуктов ПОЛ и свободных жирных кислот, а также снижение активности глутатионредуктазы в плазме крови и эритроцитах. Окислительный стресс может оказывать деструктивное воздействие на клеточные структуры плаценты. При изучении тканей последа установлено, что при осложненном течении беременности (угроза прерывания, гестоз, урогенитальная инфекция) имеются выраженные морфологические изменения в тканях последа, заключающиеся в повреждении биомембран и изменении иммунного гомеостаза. При невынашивании беременности развитие окислительного стресса в постмитохондриальной фракции плаценты связано с изменением активности ферментов глутатионзависимого звена антиоксидантной защиты. Активность глутатионпероксидазы при невынашивании беременности в 1,5—2 раза выше, а активность глутатион-S-трансферазы в 2,3 раза ниже таковых в плацентах женщин при физиологически протекающей беременности [13]. При преждевременном прерывании беременности отмечено усиление интенсивности свободнорадикальных процессов, связанное с отложением патогенных иммунных комплексов в тканях последа [10, 11].

В литературе имеются многочисленные данные относительно антиоксидантного статуса и эффективности применения различных антиоксидантов при осложненной беременности. Так, имеются сведения о значительном снижении концентрации селена и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах и плазме крови по сравнению с небеременными женщинами. Рядом исследователей установлено, что у женщин с ПНБ имелось снижение в сыворотке крови таких антиоксидантов, как витамины А и Е, β -каротин, билирубин. Кроме того, у женщин был отмечен повышенный уровень ПОЛ и глутатиона [40].

Акушерская патология сопровождается изменением баланса между процессами свободнорадикального окисления и антиоксидантной активностью, проявляющимся увеличением интенсивности перекисидации на фоне снижения уровня антиоксидантов в системе мать — плацента — плод [12].

В связи с вышеизложенным изучение и анализ вопросов, связанных с ролью свободнорадикальных процессов при невынашивании беременности, а также определение места антиоксидантной терапии в лечении данной патологии представляют научный и практический интерес.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stirrat G.M. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 1990; 336 (8716): 673-5.
2. Сидельникова В.М. *Привычная потеря беременности*. М.: Трида-Х; 2002.
3. Regan L., Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2000; 14(5): 839-54.
4. Кулаков В.И., Сидельникова В.М. К вопросу о патогенезе привычного выкидыша. *Акуш. и гин.* 2002; (4): 3-5.
5. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. *Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника, лечение: Учебное пособие*. СПб.: Н-Л; 2002.
6. Сидельникова В.М. *Актуальные проблемы невынашивания беременности*. М.; 2001.
7. Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В., Беженарь В.Ф., Берлев И.В. *Невынашивание беременности*. СПб.; 1999.
8. Jacobson J.L., Jacobson S.W., Sokol R. Effects of alcohol use, smoking and illicit drug use on fetal growth in black infants. *J. Pediat.* 1994; 124: 757-64.
9. Andersen A.M.N., Wohlfahrt J., Christens P., Olsen J., Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Brit. Med. J.* 2000; 320 (7251): 1708-12.
10. Прокопенко В.М., Арутюнян А.В., Флорова Е.В. и др. Свободнорадикальное окисление и антиокислительная активность в тканях плаценты при преждевременных родах. *Бюл. экпер. биол.* 1997; (2): 632-4.
11. Прокопенко В.М., Павлова Н.Г., Арутюнян А.В. Прооксидантная и антиоксидантная системы в митохондриях плаценты при ее дисфункции. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; LIX (5): 56-63.
12. Абрамченко В.В. *Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве (оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами)*. СПб.; 2001.
13. Прокопенко В.М. *Про- и антиоксидантная системы при дисфункции плаценты: Дисс. ... д-ра биол. наук*. СПб.; 2011.
14. Peter Stein T., Scholl T.O. Oxidative stress early in pregnancy and pregnancy outcome. *Free Radic. Res.* 2008; 42(10): 841-8.
15. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в живых системах. В кн.: *Итоги науки и техники. Серия «Биофизика»*. М.; 1991; 29: 147.
16. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 2nd Ed. Oxford: Clarendon Press; 1989.
17. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., Франк Г.М. (ред.). *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*. М.: Наука; 1972.
18. Fridovich I. Oxygen toxicity: a radical explanation. *J. Exp. Biol.* 1998; 201(Pt 8): 1203-9.
19. Лукьянова Л.Д., Балмуханов Б.С., Уголев А.Т. *Кислородзависимые процессы в клетке и ее функция*. М., 1982.
20. Северин Е.С. *Биохимия: Учебник для вузов*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2003.
21. Дубинина Е.Е. *Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток*. СПб.; 2006.
22. Babior V.M. Phagocytes and oxidative stress. *Am. J. Med.* 2000; 109: 33-44.
23. Holmberg P. The physics and chemistry of free radicals. *Med. Biol.* 1984; 62(2): 68-70.
24. Маянский А.Н., Галиуллин А.Н. *Реактивность нейтрофила*. Казань: Казанский университет; 1984.
25. Allen R.C. Phagocytic leukocyte oxygenation activities and chemiluminescence: a kinetic approach to analysis. *Meth. Enzymol.* 1986; 133: 449-93.
26. Шинкаренко Н.В. Химическая основа поведения синглетного кислорода в организме человека. *Вопросы медицинской химии*. 1986; 32(5): 2-7.
27. Weiland J.E., Davis W.B. Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome. Clinical and pathophysiological significance. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133(2): 218-25.
28. Siesjö B.K., Rehncrona S., Smith D. *Neuronal cell damage in the brain: possible involvement of oxidative mechanisms*. 1980; 492: 121-8.
29. Halliwell B. The biological effects of the superoxide radical and its products. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1981; 17 (Suppl.): 21-9.
30. Барабой В.А., Брехман И.И., Голожин В.Г. и др. *Перекисное окисление и стресс*. М.: Наука; 2004.
31. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. *Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты*. М.: Наука; 2001.

32. Дубинина Е.Е., Арутюнян А.В., Зыбина Н.Н. *Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Методические рекомендации*. СПб.: Фолиант; 2000.
33. Plessinger M.A., Woods J.R., Jr, Miller R.K. Pretreatment of human amnion-chorion with vitamins C and E prevents hypochlorous acid-induced damage. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183(4): 979-85.
34. Chappell L.C., Seed P.T., Kelly F.J., Briley A., Hunt B.J., et al. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187(3): 777-84.
35. Кумерова А.О., Быкова Е.Я., Шкестерс А.П. и др. Антиоксидантный статус крови в ранних критических периодах беременности. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 1999; (1): 27-9.
36. Myatt L., Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem. Cell. Biol.* 2004; 122: 369-82.
37. Ruder E.H., Hartman T.J., Blumberg J., Goldman M.B. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Hum. Reprod. Update.* 2008; 14(4): 345-57.
38. Vural P., Akgül C., Yildirim A., Canbaz M. Antioxidant defence in recurrent abortion. *Clin. Chim. Acta.* 2000; 295 (1-2): 169-77.
39. Bernardi F.C.B., Felisberto F., Francieli V., Petronilho F., Souza D.R., Luciano Th.F. et al. Oxidative damage, inflammation, and toll-like receptor 4 pathway are increased in preeclamptic patients: a case-control study. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2012; 2012: 636419. DOI: 10.1155/2012/636419
40. Bussen S., Ruppert D., Steck T. Serum levels of folate and cobalamin in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum. Reprod.* 1997; 12 (10): 2292-6.
41. Ruder E.H., Hartman T.J., Blumberg J., Goldman M.B. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Hum. Reprod. Update.* 2008; 14(4): 345-57.
16. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 2nd Ed. Oxford: Clarendon Press; 1989.
17. Vladimirov Yu.A., Archakov A.I., Frank G.M. (Eds). *Lipid Peroxidation in Biological Membranes. [Perekisnoye okisleniye lipidov v biologicheskikh membranakh]*. Moscow: Nauka; 1972. (in Russian)
18. Fridovich I. Oxygen toxicity: a radical explanation. *J. Exp. Biol.* 1998; 201(Pt 8): 1203-9.
19. Luk'yanova L.D., Balmukhanov B.S., Ugolev A.T. *Oxygen-dependent Processes in the Cell and its Function. [Kislородзависимые процессы в клетке и ее функции]*. Moscow; 1982. (in Russian)
20. Severin E.S. *Biochemistry: Textbook for Universities. [Biokhimiya: Uchebnik dlya vuzov]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2003. (in Russian)
21. Dubinina E.E. *Oxygen Metabolites in the Functional Activity of the Cells. [Produkty metabolizma kisloroda v funktsional'noy aktivnosti kletok]*. St. Petersburg; 2006. (in Russian)
22. Babior B.M. Phagocytes and oxidative stress. *Am. J. Med.* 2000; 109: 33-44.
23. Holmberg P. The physics and chemistry of free radicals. *Med. Biol.* 1984; 62(2): 68-70.
24. Mayanskiy A.N., Galiullin A.N. *Reactivity neutrophil. [Reaktivnost' neytrofila]*. Kazan: Kazan University; 1984. (in Russian)
25. Allen R.C. Phagocytic leukocyte oxygenation activities and chemiluminescence: a kinetic approach to analysis. *Meth. Enzymol.* 1986; 133: 449-93.
26. Shinkarenko N.V. Chemical base behavior of singlet oxygen in the human body. *Voprosy meditsinskoy khimii.* 1986; 32(5): 2-7. (in Russian)
27. Weiland J.E., Davis W.B. Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome. Clinical and pathophysiological significance. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133(2): 218-25.
28. Siesjö B.K., Rehnroona S., Smith D. Neuronal cell damage in the brain: possible involvement of oxidative mechanisms. *Acta Physiol. Scand.* 1980; 492: 121-8.
29. Halliwell B. The biological effects of the superoxide radical and its products. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1981; 17 (Suppl.): 21-9.
30. Baraboy V.A., Brekhman I.I., Golozhin V.G. et al. *Peroxidation and Stress. [Perekisnoye okisleniye i stress]*. Moscow: Nauka; 2004. (in Russian)
31. Zenkov N.K., Lankin V.Z., Men'shchikova E.B. *Oxidative Stress: the Biochemical and Pathophysiological Aspects. [Okislitel'nyy stress: biokhimicheskiy i patofiziologicheskii aspekt]*. Moscow: Nauka; 2001. (in Russian)
32. Dubinina E.E., Arutyunyan A.V., Zybinina H.H. *Methods for Evaluation of Free Radical Oxidation and Antioxidant System: Guidelines. [Metody otsenki svobodnoradikal'nogo okisleniya i antioksidantnoy sistemy organizma: Metodicheskiye rekomendatsii]*. St. Petersburg: Foliant; 2000. (in Russian)
33. Plessinger M.A., Woods J.R., Jr, Miller R.K. Pretreatment of human amnion-chorion with vitamins C and E prevents hypochlorous acid-induced damage. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183(4): 979-85.
34. Chappell L.C., Seed P.T., Kelly F.J., Briley A., Hunt B.J. et al. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187(3): 777-84.
35. Kumerova A.O., Bykova E.Ya., Shkesters A.P. et al. The antioxidant status of blood in the early critical periods of pregnancy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 1999; (1): 27-9. (in Russian)
36. Myatt L., Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem. Cell. Biol.* 2004; 122: 369-82.
37. Ruder E.H., Hartman T.J., Blumberg J., Goldman M.B. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Hum. Reprod. Update.* 2008; 14(4): 345-57.
38. Vural P., Akgül C., Yildirim A., Canbaz M. Antioxidant defence in recurrent abortion. *Clin. Chim. Acta.* 2000; 295 (1-2): 169-77.
39. Bernardi F.C.B., Felisberto F., Francieli V., Petronilho F., Souza D.R., Luciano Th.F. et al. Oxidative damage, inflammation, and toll-like receptor 4 pathway are increased in preeclamptic patients: a case-control study. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2012; 2012: 636419. DOI: 10.1155/2012/636419
40. Bussen S., Ruppert D., Steck T. Serum levels of folate and cobalamin in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum. Reprod.* 1997; 12 (10): 2292-6.
41. Ruder E.H., Hartman T.J., Blumberg J., Goldman M.B. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Hum. Reprod. Update.* 2008; 14(4): 345-57.

REFERENCES

1. Stirrat G.M. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 1990; 336 (8716): 673-5.
2. Sidel'nikova V.M. *The usual pregnancy loss. [Privychnaya poterya beremennosti]*. Moscow: Triada-X; 2002. (in Russian)
3. Regan L., Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2000; 14(5): 839-54.
4. Kulakov V.I., Sidel'nikova V.M. On the issue of pathogenesis of habitual miscarriage. *Akush. i gin.* 2002; (4): 3-5. (in Russian)
5. Kosheleva N.G., Arzhanova O.N., Pluzhnikova T.A. *Miscarriage: Etiopathogenesis, Diagnosis, Clinical Features, Treatment: Tutorial. [Nevynashivaniye beremennosti: etiopatogenez, diagnostika, klinika, lecheniye: Uchebnoye posobiye]*. St. Petersburg: N-L; 2002. (in Russian)
6. Sidel'nikova V.M. *Actual Problems of Miscarriage. [Aktual'nyye problemy nevnashivaniya beremennosti]*. Moscow; 2001. (in Russian)
7. Kira E.F., Tsvelev Yu.V., Bezhenar' V.F., Berlev I.V. *Miscarriage. [Nevynashivaniye beremennosti]*. St. Petersburg; 1999. (in Russian)
8. Jacobson J.L., Jacobson S.W., Sokol R. Effects of alcohol use, smoking and illicit drug use on fetal growth in black infants. *J. Pediatr.* 1994; 124: 757-64.
9. Andersen A.M.N., Wohlfahrt J., Christens P., Olsen J., Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Brit. Med. J.* 2000; 320 (7251): 1708-12.
10. Prokopenko V.M., Arutyunyan A.V., Florova E.V. et al. Free radical oxidation and antioxidant activity in the tissues of the placenta in preterm labor. *Byul. eksper. biol.* 1997; (2): 632-4. (in Russian)
11. Prokopenko V.M., Pavlova N.G., Arutyunyan A.V. Pro-oxidant and antioxidant system in the mitochondria of the placenta in its dysfunction. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2010; LIX (5): 56-63. (in Russian)
12. Abramchenko V.V. *Antioxidants and Antihypoxants in Obstetrics (Oxidative Stress in Obstetrics and Therapy with Antioxidants and Antihypoxants). [Antioksidanty i antigipoksanty v akusherstve (oksidativnyy stress v akusherstve i ego terapiya antioksidantami i antigipoksantami)]*. St. Petersburg; 2001. (in Russian)
13. Prokopenko V.M. *Pro- and Antioxidant System in Placental Dysfunction: Diss.* St. Petersburg; 2011. (in Russian)
14. Peter Stein T., Scholl T.O. Oxidative stress early in pregnancy and pregnancy outcome. *Free Radic. Res.* 2008; 42(10): 841-8.
15. Vladimirov Yu.A., Azizova O.A., Deyev A.I. et al. Free radicals in living systems. In: *The results of science and technology. "Biophysics" series. [Itogi nauki i tekhniki. Seriya «Biofizika»]*. Moscow: 1991; 29: 147. (in Russian)