

Особливості формування кишкової мікрофлори і клінічних проявів дисбактеріозу кишечника у дітей, народжених природним чином і шляхом кесарева розтину

А. П. Прищеп^{1,2}

¹Національний університет охорони здоров'я Україні імені П. Л. Шупика, м. Київ

²Київський клінічний пологовий будинок № 3

Мета дослідження: оцінити особливості формування кишкової мікрофлори і клінічних проявів дисбактеріозу кишечника у дітей, народжених природним чином і шляхом кесарева розтину.

Матеріали та методи. Ми проаналізували клінічну симптоматику дисбактеріозу кишечника у 77 дітей, народжених шляхом кесарева розтину, і 72 дітей, народжених природним чином. Крім того, нами проведено бактеріологічне обстеження 72 пар мати–дитина з приводу клінічно виражених форм дисбактеріозу у дітей.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, мікробіологічні, вірусологічні, біохімічні та статистичні методи.

Результати. Дисбіоз товстої кишки було виявлено в матерів у 76,3%, зівів – у 77,8%, носів – у 55,6% випадків. Мікроекологічні порушення у жінок переважно виявлялися на тлі хронічних захворювань органів травлення (47,2%) і хронічних гнійно-запальних процесів різної локалізації: хронічний тонзиліт (16,2%), фурункульоз (5,6%), захворювання сечостатевої системи (20,8%) тощо. У 47,2% випадків матері скаржилися на дисфункцію кишечника, переважно у формі закрепів. У кожній другій жінки спостерігали дефіцит індигенних бактерій (переважно біфідобактерій і нормальної *E. Coli*), а в 40,3% випадках матері були колонізовані умовно-патогенною мікрофлорою (*S. aureus*, *Candida* spp. і *Clostridium* spp.). При зіставленні мікробних карт фекалій матері і дитини в жодній парі не виявлено повної відповідності складу кишкової мікрофлори. У 15,3% випадків у матері і дитини у фекаліях виявлені ідентичні види умовно-патогенної мікрофлори (*S. aureus*, *Clostridium difficile*, *E. coli* Hly+). Виявлено, що у дітей, які вигодовуються матерями, що мають дефіцит біфідобактерій, – в 2,2 рази (RR = 2,2 [95% довірчий інтервал 1,5; 2,99]), ентерококів – в 3,4 рази (RR = 3,4 [95% ДІ 1,1; 13,2]), лактобактерій – в 6,2 рази (RR = 6,2 [95% ДІ 1,8; 20,8]) більший ризик мати знижений рівень популяції даних мікроорганізмів,

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

ніж у дітей, чиї матері мають нормальний рівень популяції індигенної флори. Також було виявлено, що у дітей, які вигодовуються матерями, колонізованими *S. aureus*, в 1,6 раза більше ризик інфікування кишечника даним мікроорганізмом, ніж у дітей, чиї матері не є носійками стафілококу в кишечнику ($RR = 1,6$ [95% ДІ 1,2; 1,7]). З різних варіантів порушення мікрофлори товстої кишки у матері високу прогностичну цінність позитивного результату має дефіцит біфідофлори і колонізація товстої кишки *S. aureus*. Вірогідність розвитку аналогічних змін складу кишкової мікрофлори дитини в період грудного вигодовування становить 77,8–92,4%.

Висновки. Для дітей, народжених шляхом кесарева розтину, характерне тривале формування кишкової мікрофлори. У віці 2–3 року лише в 25,8% випадків ці діти мають склад, відповідний загальноприйнятій нормі. До 2-річного віку достовірно частіше, ніж у дітей, народжених природним чином, у них знижена кількість біфідобактерій (42–53,8%) і лактобактерій (17,4–27,4%), а також виявляються асоціації (31,8–72,5%) і персистенція умовно-патогенних мікроорганізмів.

Діти, народжені шляхом кесарева розтину, мають більш виражену клінічну симптоматику дисбактеріозу кишечника і більший ризик розвитку в ранньому віці хронічного ентероколіту ($RR = 1,5$), атопічного дерматиту ($RR = 2,2$), кандидозу ($RR = 3,4$), залізодефіцитної анемії ($RR = 2,02$), синдрому нейтропенії ($RR = 2,9$), частих респіраторних інфекцій ($RR = 2,7$), ніж діти, народжені природним чином.

Ключові слова: мікробіоценоз матері, кишкова мікрофлора дитини, пологи, кесарів розтин.

У сучасній літературі відзначають негативні тенденції до подовження періоду становлення кишкового мікробіоценозу у дітей останніми роками. Це явище вони пов'язують насамперед з порушенням мікроекологічного статусу матері [1, 2]. Більшість наявних робіт присвячені дослідженню ролі мікрофлори матері в процесах формування кишкової мікрофлори в період новонародженості [3, 4].

На сьогодні залишається маловивченим питання впливу мікробіоценозів матері на склад кишкової мікробіоти дитини, що формується, в постнеонатальному періоді. Тісний зв'язок між матір'ю і дитиною в період грудного вигодовування передбачає наявність у них загальної мікроекологічної системи «мати–дитина», у зв'язку з чим актуальним є визначення прогностичного значення різних варіантів мікроекологічних порушень у матері для складу кишкової мікробіоти дитини у постнеонатальний період.

Наявні рекомендації з бактеріологічного контролю грудного молока часто стають причиною необґрунтованої відміни грудного вигодовування. У цьому контексті є актуальним дослідження прогностичної значущості бактеріології різної етіології для колонізації травного тракту грудних дітей і розвитку у них різних форм інфекційної патології [5–7].

Результати досліджень свідчать про часту невідповідність складу кишкової мікрофлори у дітей грудного віку загальноприйнятим нормативним показникам [8–10]. У літературі також є відомості про особливості складу кишкової мікрофлори у дітей, що проживають в різних регіонах, що зв'язується з різним рівнем життя, особливостями харчування, екологічною ситуацією тощо [11–13]. З огляду на вищевикладені дані, актуальним є дослідження особливостей формування кишкової мікрофлори і

клінічних проявів дисбактеріозу кишечника у дітей, народжених природним чином і шляхом кесарева розтину (КР).

Мета дослідження: оцінювання особливостей формування кишкової мікрофлори і клінічних проявів дисбактеріозу кишечника у дітей, народжених природним чином і шляхом КР.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ми проаналізували клінічну симптоматику дисбактеріозу кишечника у 77 дітей, народжених шляхом КР, і 72 дітей, народжених природним чином. Крім того, нами проведено бактеріологічне обстеження 72 пар мати–дитина з приводу клінічно виражених форм дисбактеріозу (ДБК) у дітей. До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, мікробіологічні, вірусологічні, біохімічні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ми оцінили особливості кишкового мікробіоценозу і клінічне значення дисбактеріозу кишечника у дітей народжених природним чином (природні пологи) (ПП) і шляхом КР у процесі тривалого спостереження (3 роки). Дослідження довели, що процес формування кишкового біоценозу має істотні відмінності в цих групах хворих. Діти, народжені шляхом КР, протягом всього періоду раннього дитинства достовірно частіше мали різні варіанти порушення кишкової мікрофлори (КМФ), ніж діти, народжені природним чином.

Еубіоз достовірно частіше мали діти з групи ПП у віці від 6 міс до 3 років ($p = 0,02-0,001$; F-критерій). Так, нормальний склад кишкової мікрофлори виявлений у групі ПП у віці 1–2 міс – в 4,9%, в 6–12 міс – в 15%, в 1–2 роки – в 33,3% і в 2–3 роки – в 66,6% випадків. У дітей, народжених шляхом КР, еубіоз виявлений у віці 1–2 міс – в 1,1%, в 6–12 міс – в 3,4%, в 1–2 роки – в 9%, в 2–3 роки – в 25,8% випадків. До 2 років життя у них достовірно частіше, ніж у дітей з групи ПП виявляли дефіцит біфідобактерій ($p = 0,02-0,03$; F-критерій), і/або лактобактерій ($p = 0,003-0,04$; F-критерій). *E. Coli* в кількості 7–8 Іг КУО/г виявляли в обох групах приблизно з рівною частотою. Ентерококи в кількості 5–7 Іг КУО/г достовірно частіше виявляли у дітей віком до 1 року з групи ПП ($p = 0,003$).

В обох групах дітей виявлена висока частота колонізації кишечника умовно-патогенної мікрофлори (УПМ). У віці старше 1 року УПМ у дітей з групи КР виявлялися частіше, ніж у дітей, народжених природним шляхом ($p = 0,01$; F-критерій). Для дітей, народжених шляхом КР, була характерна більш виражена видова різноманітність факультативної флори і лише у них в грудному віці виявлені *Serratia spp.*, *Morganella morganii*, *P. aeruginosa*. Діти з групи КР частіше були колонізовані асоціаціями УПМ у віці до 1 року. Персистенція УПМ виявлена у всіх дітей, народжених шляхом КР і лише в 54,7% випадків природних пологів ($p < 0,001$; F-критерій), причому в 32% випадків у дітей першої групи персистували асоціації мікроорганізмів.

Відомо, що процес персистенції УПМ лежить в основі розвитку затяжних і хронічних запальних процесів, а також сенсибілізації організму дитини. Виявлені особливості складу КМФ у дітей, народжених шляхом КР, ми пов'язуємо з тим, що, вони не отримують в пологах індигенної флори матері, пізно прикладаються до грудей, тривало перебувають в пологовому будинку і вигодовуються на тлі антибактеріальної терапії матері в післяопераційному періоді.

Особливості мікробної колонізації дітей, народжених шляхом КР, поза сумнівом, мають клінічне значення. У цій популяції дітей наголошується вища частота

розвитку atopічних захворювань, кишкових інфекцій, що зв'язується з порушенням процесів формування КМФ і імунної системи.

Ми проаналізували клінічну симптоматику дисбактеріозу кишечника у 77 дітей, народжених шляхом КР, і 72 дітей, народжених ПП, і виявили, що у дітей першої групи ДБК має перебіг з більш вираженою клінічною симптоматикою та тенденцією до затяжного перебігу. Компенсовані форми ДБК були характерніші для дітей з групи ПП (20,8% і 9,1% відповідно, $p \leq 0,02$; F-критерій), а некомпенсований ДБК достовірно частіше розвивався у дітей, народжених шляхом КР (16,9% і 4,2%, $p \leq 0,01$; F-критерій).

На момент первинного звернення у віці 1–2 місяця випорожнення були нормальними у 9,1% дітей з групи КР і у 20,8% дітей з групи ПП ($p \leq 0,02$; F-критерій). Основним варіантом дисфункції кишечника в обох групах дітей був ентероколіт. У більшості випадків порушення характеру стільця у дітей супроводжувалося больовим синдромом (86,1–92,2%) і метеоризмом (72–80,5%).

У дітей, народжених шляхом КР, частіше, ніж у дітей з групи ПП розвивалися симптоми інтоксикації (20,7% і 11,1%, $p \leq 0,01$; F-критерій), середньо-тяжка форма ентероколіту (15,6% і 9,7%, $p \leq 0,01$; F-критерій), коліт (32,5% і 16,7%, $p \leq 0,01$; F-критерій), «кишкова колька» (20,7% і 11,1%, $p \leq 0,01$; F-критерій), синдром наполегливих відрижок (23,4% і 12,5%, $p \leq 0,04$; F-критерій).

Структура патології, що формується, у дітей з дисбактеріозом кишечника при різному способі розродження

Нозологічні форми	Число дітей, абс. число (%)		P*	RR (95% ДІ)
	КР, n = 46	ПП, n = 45		
Гіпотрофія	6 (13%)	2 (4,4%)	>0,05	2,9 (0,6; 13,7)
Атопічний дерматит, кропив'янка	16 (34,8%)	7 (15,6%)	≤0,01	2,2 (1,02; 4,9)
Анемія залізодефіцитна (у віці 1 року)	29 (63%)	13 (28,8%)	≤0,001	2,02 (1,2; 3,4)
Кон'юнктивіт	9 (19,6%)	4 (8,9%)	>0,05	2,2 (0,72; 6,6)
Тонзиліт	10 (21,7%)	5 (11,1%)	>0,05	1,95 (0,7; 5,27)
Отит	10 (21,7%)	5 (11,1%)	>0,05	1,95 (0,7; 5,27)
Часті респіраторні інфекції	12 (26,1%)	4 (8,8%)	≤0,02	2,7 (1,02; 8,4)
Пневмонія	2 (4,3%)	2 (4,3%)	>0,05	0,97 (0,14; 6,6)
Бронхіт	10 (21,7%)	4 (8,8%)	>0,05	2,4 (0,8; 7,2)
Алергічний риніт	3 (6,5%)	1 (2,2%)	>0,05	2,9 (0,3; 27,1)
Пупкова грижа	1 (2,2%)	-	-	-
Герпетична інфекція	1 (2,2%)	1 (2,2%)	>0,05	0,97 (0,06; 15,1)
Інфекція сечових шляхів	5 (10,9%)	1 (2,2%)	≤0,03	4,9 (0,59; 40,2)
Стафілококова інфекція	9 (19,5%)	7 (15,5%)	>0,05	1,2 (0,5; 3,1)
Лямбліоз	6 (13%)	5 (11,1%)	>0,05	1,2 (0,3; 3,57)

Примітка. * – Достовірність відмінностей за F-критерієм.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

У дітей з групи КР із дисбактеріозом кишечника частіше, ніж у дітей, народжених природним шляхом, розвивався хронічний ентероколіт (67,5% і 44,4%, $p \leq 0,03$; F-критерій) (RR = 1,5 [95% довірчий інтервал: від 1.12 до 2.05]). Діти, народжені шляхом КР, мали вищий ризик розвитку орофарингіального кандидозу у віці 1–2 міс (RR = 3,36 [95% ДІ 1,32; 8,6]), що, поза сумнівом, пов'язано з частішою колонізацією кишечника цих дітей грибами роду *Candida*. Виявлено, що діти, народжені оперативною шляхом, у віці до 1 року мали вищий ризик розвитку atopічного дерматиту (RR = 1,8) (таблиця).

Діти віком одного року цієї групи мали нижчий середній вміст гемоглобіну ($114 \pm 8,2$ г/л), ніж діти, народжені природним шляхом ($121,3 \pm 14,5$ г/л) ($p \leq 0,01$; t-критерій) і в них достовірно частіше виявляли абсолютну нейтропенію з кількістю нейтрофілів < 1000 в 1 мкл (26,1% і 8,8%, $p \leq 0,03$; F-критерій). Гранулоцитарна дисфункція, що розвивається, можливо, була однією з причин більш частішої захворюваності гострими респіраторними інфекціями дітей з групи КР віком від 1 до 3 років (RR = 2,7). Частота госпіталізації дітей протягом перших 3 років життя не залежала від способу розродження (34,8–37,8%) ($p > 0,05$; F-критерій). Основною причиною госпіталізації в обох групах були гострі респіраторні і кишкові інфекції.

Отримані в результаті дослідження нові дані про особливості формування КМФ у дітей, народжених шляхом КР, і про частішу захворюваність в цій групі дітей є обґрунтуванням необхідності щодо біотичної корекції кишкового мікробіоценозу і диспансерного спостереження дітей, народжених шляхом КР, з раннім дебютом кишкової дисфункції на фоні ДБК.

Нами проведено бактеріологічне обстеження 72 пар мати–дитина з приводу клінічно виражених форм ДБК у дітей. Незважаючи на грудне вигодовування, у жодної дитини не виявлено нормального складу кишкової мікрофлори. У дітей мікроекологічні порушення переважно відповідали 2–3 ступеням порушення бактеріозу (ПБК) (79%). У 83,4% випадках у дітей був знижений рівень популяції облигатних бактерій і в 94,7% випадках виявлена діагностично значуща колонізація товстої кишки різними видами УПМ, серед яких домінували *S. aureus* (55,3%), *Klebsiella* sp. (36,8%) і *Proteus* sp. (28,9%).

Дисбіоз товстої кишки (ТК) виявлений у матерів у 76,3%, зіва – у 77,8%, носа – у 55,6% випадків. Мікроекологічні порушення у жінок переважно виявлялися на тлі хронічних захворювань органів травлення (47,2%) і хронічних гнійно-запальних процесів різної локалізації: хронічний тонзиліт (16,2%), фурункульоз (5,6%), захворювання сечостатевої системи (20,8%) тощо. У 47,2% випадків матері скаржилися на дисфункцію кишечника, переважно у формі закрепів. У кожній другій жінки спостерігали дефіцит індигенних бактерій (переважно біфідобактерій і нормальною *E. Coli*), а в 40,3% випадках матері були колонізовані УПМ (*S. aureus*, *Candida* spp. і *Clostridium* spp.).

При зіставленні мікробних карт фекалій матері і дитини у жодній парі не виявлено повної відповідності складу кишкової мікрофлори. У 15,3% випадків у матері і дитини у фекаліях виявлені ідентичні види УПМ (*S. aureus*, *Clostridium difficile*, *E. coli* Нлу+). Виявлено, що у дітей, які вигодовуються матерями, що мають дефіцит біфідобактерій, – в 2,2 раза (RR = 2,2 [95% ДІ 1,5; 2,99]), ентерококів – в 3,4 раза (RR = 3,4 [95% ДІ 1,1; 13,2]), лактобактерій – в 6,2 раза (RR = 6,2 [95% ДІ 1,8; 20,8]) більший ризик мати знижений рівень популяції даних мікроорганізмів, ніж у дітей, чиї матері мають нормальний рівень популяції індигенної флори.

Також було виявлено, що у дітей, що вигодовуються матерями, колонізованими *S. aureus*, в 1,6 раза більше ризик інфікування кишечника цим мікроорганізмом,

ніж у дітей, чиї матері не є носійками стафілокока в кишечнику (RR = 1,6 [95% ДІ 1,2; 1,7]). З різних варіантів порушення мікрофлори ТК в матері високу прогностичну цінність позитивного результату має дефіцит біфідофлори і колонізація ТК *S. aureus*. Вірогідність розвитку аналогічних змін складу КМФ у дитини в період грудного вигодовування становить 77,8–92,4%.

ВИСНОВКИ

Для дітей, народжених шляхом кесарева розтину, характерне тривале формування кишкової мікрофлори. У віці 2–3 років лише в 25,8% випадків ці діти мають склад, відповідний загальноприйнятій нормі. До 2-річного віку достовірно частіше, ніж у дітей, народжених природним чином, у них знижена кількість біфідобактерій (42–53,8%) і лактобактерій (17,4–27,4%), а також виявляються асоціації (31,8–72,5%) і персистенція УПМ.

Діти, народжені шляхом КР, мають більш виражену клінічну симптоматику дисбактеріозу кишечника і більший ризик розвитку в ранньому віці хронічного ентероколіту (RR = 1,5), атопічного дерматиту (RR = 2,2), кандидозу (RR = 3,4), залізодефіцитної анемії (RR = 2,02), синдрому нейтропенії (RR = 2,9), частих респіраторних інфекцій (RR = 2,7), ніж діти, народжені природним чином.

Features of forming of intestinal microflora clinical displays of dysbiosis of intestine for children, bear in natural way and by a way caesarean section

A. P. Prishchepa

The objective: to estimate the features of forming of intestinal microflora clinical displays of dysbiosis of intestine for children, bear in natural way and by a way caesarean section.

Materials and methods. We analysed clinical symptoms of dysbiosis of intestine in 77 children, bear a way caesarean section, and 72 children, bear in natural way. In addition, we are conduct a bacteriological inspection 72 pair mother-child concerning the clinically expressed forms of dysbiosis for children.

To the complex of the conducted researches were included clinical, microbiological, virologic, biochemical and statistical.

Results. Dysbiosis of colon found out for mothers in 76,3%, to the pharynx – in 77,8%, nose – in 55,6% cases. Microecological violations for women, mainly, appeared on a background the chronic diseases of organs of digestion (47,2%) and chronic festering-inflammatory processes of different localization: chronic tonsillitis (16,2%), furunculosis (5,6%), disease of the urinary system (20,8%) and others. In 47,2% cases to the mother produced complaint about dysfunction of intestine, mainly in form locks. For every second woman looked after the deficit of indigenous bacteria (mainly bifidobacteria and normal *E. coli*), and in 40,3% cases of mother were colonized conditionally pathogenic microflora (*S. aureus*, *Candida* spp. and *Clostridium* spp.). At comparison of microbial maps of feces of mother and child in any pair it is not discovered complete accordance of composition of intestinal microflora. In 15,3% cases in mothers and child in feces found out identical kinds conditionally pathogenic microflora (*S. aureus*, *Clostridium* of *difficile*, *E. coli* Hly+). It is discovered that for children, which are reared by mothers which have a deficit of bifidobacteria, – at 2,2 time (RR = 2,2 [95% confidence interval (CI) 1,5; 2,99]), enterococcus – at 3,4 time (RR = 3,4 [95% CI 1,1; 13,2]), lactobacilli at 6,2 time (RR = 6,2 [95% CI 1,8; 20,8]) to have a greater risk a mionectic level of population of these microorganisms, what for children, whose mothers have normal level of population of indigenous flora. It was also discovered that for children which are reared by mothers, colonized *S. aureus*, at 1,6 time anymore risk of infecting of intestine by this microorganism, what for children, whosesover mothers are the transmitters of staphylococcus in an intestine (RR = 1,6 [95% CI 1,2; 1,7]).

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

From the different variants of violation of microflora of colon the deficit of bifidoflora and colonization of colon has a high prognostical value of positive result in mothers *S.aureus*. Authenticity of development of analogical changes of composition of intestinal microflora for a child in the period of the pectoral rearing is 77,8-92,4%.

Conclusions. For children, bear a way caesarean section, characteristic protracted forming of intestinal microflora. In age 2–3 years only in these 25,8% cases children have composition, proper to the generally accepted norm. To 2-years-old age for certain more frequent than for children, bear in natural way, for them mionectic amount of bifidobacteria (42–53,8%) and lactobacilli (17,4–27,4%), and also associations (31,8–72,5%) and persistence appear conditionally pathogenic microorganisms.

To put, bear a way caesarean section, have more expressed clinical symptoms of dysbiosis of intestine and greater risk of development in early age of chronic enterocolitis (RR = 1,5), atopic dermatitis (RR = 2,2), candidosis (RR = 3,4), iron-deficiency anaemia (RR = 2,02), syndrome of neutropenia (RR = 2,9), frequent respirator infections (RR = 2,7), what to put, bear in natural way.

Keywords: *microbiocenosis of mother, intestinal microflora of child, births, caesarean section.*

Відомості про автора

Прищепя Андрій Петрович – Київський клінічний пологовий будинок № 3
ORCID: 0009-0008-0246-581X; e-mail: prandrew123@yahoo.com

Information about the author

Prishchepa Andrey P. – Kiev clinical maternity hospital N3
ORCID: 0009-0008-0246-581X; e-mail: prandrew123@yahoo.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abdelrahman M. A. G., 2023. Neural tube defect with first trimester varicella zoster infection / M. A. G. Abdelrahman // The 18th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Fertility (COGI):Vienna, Austria:Abstract Book:42-9.
2. Anderson M. J., 2020. Efficacy of concurrent application of chlorhexidine gluconate and povidone iodine against six nosocomial pathogens / M. J. Anderson, M. Horn, Y. Lin // Am. J. Infect. Control.:38 (10):826–31.
3. Anzivino E., 2019. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention / E. Anzivino, D. Floriti, M. Mischitelli // Virol. J.:6:40-9.
4. Beal S., 2020. Antenatal prevention of neonatal group B streptococcal infection / S. Beal, S. Dancer // Gynaecol. Perinat. Pract.:6:218–25.
5. Berghella V., 2020. Preterm birth, prevention and management. Blackwell Publishing LTD:285.
6. Beyda R. M., 2024. Azithromycin efficacy in the treatment of Chlamidia trachomatis among detained youth / R. M. Beyda, L. J. Benjamins, E. Symanski //Sex. Transm. Dis.:41 (10):592–4.
7. Bigucci F., 2023. Vaginal inserts based on chitosan and carboxymethylcellulose complexes for local delivery of chlorhexidine: preparation, characterization and antimicrobial activity / F. Bigucci, A. Abruccho, B. Vitali // Int. J. Pharm.:478 (2):456–63.
8. Bogavac M., 2023. Biochemical markers –predictors or causes of complications in pregnancy / M. Bogavac, A. Jakovjevic, Z. Grujic // The 18th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Fertility (COGI):Vienna, Austria:Abstract Book:91–2.
9. Burger D., 2022. Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells / D. Burger, R. M. Touyz //J. Am. Soc. Hypertens:6 (2):85–99.
10. Cardenas I., 2019. Subclinical viral infection in pregnancy lead to inflammatory process at the placenta with non–lethal fetal damage / I. Cardenas, P. Aldo, K. Koga // Am. J. Reprod. Immunol.:61:397-402.
11. Chan T., 2021. Innate and adaptive immunity against herpes simplex virus type 2 in the genital mucosa / T. Chan, N. G. Barra, A.J. Lee // J. Reprod. Immunol.:88 (2):210–8.
12. Devreese K., 2020. Challenges in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome / K. Devreese, M. F. Hoylaerts // Clin. Chem.:56 (6):930–40.
13. De Vries J. J., 2021. Congenital cytomegalovirus infection in the Netherlands: birth prevalence and risk factors / J. J. De Vries, A. M. Korver, P. H. Verkerk // J. Med. Virol.:83 (10):1777–82.