

УДК 578.24:618.3-0086/.39:616-002]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-63-68

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА 1 β И ПРОСТАГЛАНДИНА E2 В НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Н.А.Ишутина, И.В.Довжикова, Н.Н.Дорофиев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии
и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить содержание интерлейкина (ИЛ)-1 β и простагландина (ПГ) E2 в периферической крови и их значение в прогнозе невынашивания беременности у женщин с обострением цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции. **Материалы и методы.** В исследование по типу случай – контроль включены 98 женщин в первом триместре беременности (7-10 недель), из них 50 женщин с обострением ЦМВ инфекции (основная группа) и 48 практически здоровых женщин (контрольная группа). ЦМВ инфекцию диагностировали по наличию антител класса М и G методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом ПЦР. В сыворотке периферической крови методом ИФА определяли содержание ИЛ-1 β с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) и ПГ E2 с использованием наборов «Cloud-Clone Corp.» (США). **Результаты.** В ходе исследования установлено, что у женщин основной группы в периферической крови наблюдалось достоверное увеличение содержания ИЛ-1 β до 284,20 \pm 20,25 пг/мл ($p < 0,001$), по сравнению с показателем контрольной группы (1,49 \pm 0,03 пг/мл). При этом уровень ПГ E2 также был выше аналогичного показателя контрольной группы и составил, соответственно, 929,62 \pm 38,0 пг/мл ($p < 0,001$) и 1,29 \pm 0,08 пг/мл. **Заключение.** Полученные результаты исследования позволяют установить прогностическую роль концентрации ИЛ-1 β , ПГ E2 в патогенезе невынашивания беременности у женщин при обострении ЦМВ инфекции в ранние периоды гестации. Высокая концентрация ИЛ-1 β и ПГ E2 может указывать на развитие осложнений беременности и использоваться как неспецифический маркер-предиктор угрозы невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, невынашивание беременности, интерлейкин 1 β , простагландин E2.

THE ROLE OF INTERLEUKIN 1 β AND PROSTAGLANDIN E2 IN EARLY PREGNANCY MISCARRIAGE ASSOCIATED WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

N.A.Ishutina, I.V.Dovzhikova, N.N.Dorofienko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000,
Russian Federation

SUMMARY. Aim. To investigate the levels of interleukin 1 β (IL-1 β) and prostaglandin (PG) E2 in peripheral blood and their prognostic significance in predicting pregnancy miscarriage in women with cytomegalovirus (CMV) infection exacerbation. **Materials and methods.** This case-control study included 98 women in the first trimester of pregnancy (7-10 weeks), of which 50 women with CMV infection exacerbation (main group) and 48 essentially healthy women (control group). CMV infection was diagnosed by the presence of class M and G antibodies using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), as well as CMV DNA detected by PCR. The levels of IL-1 β and PG E2 in serum of peripheral blood were determined by ELISA using kits from Vector-Best (Novosibirsk, Russia) for IL-1 β and Cloud-Clone Corp. (USA) for PG E2. **Results.** The study found that women in the main group had a significant increase in the level of IL-1 β up to

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: ishutina-na@mail.ru

Для цитирования:

Ишутина Н.А., Довжикова И.В., Дорофиев Н.Н. Роль интерлейкина 1 β и простагландина E2 в невынашивании беременности ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.63–68. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-63-68

For citation:

Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N. The role of interleukin 1 β and prostaglandin E2 in early pregnancy miscarriage associated with cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (92):63–68 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-63-68

284.20±20.25 pg/mL ($p < 0.001$) compared with the control group (1.49±0.03 pg/mL). Similarly, the level of PG E2 was also higher than that of the control group, amounting to 929.62±38.0 pg/mL ($p < 0.001$) and 1.29±0.08 pg/mL, respectively. **Conclusion.** The results of the study establish the prognostic role of IL-1 β and PG E2 concentrations in the pathogenesis of pregnancy miscarriage in women with exacerbation of CMV infection in the early stages of gestation. High concentrations of IL-1 β and PG E2 may indicate the development of pregnancy complications and be used as a nonspecific marker-predictor of the threat of miscarriage during CMV infection exacerbation.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy miscarriage, interleukin 1 β , prostaglandin E2.

Невынашивание беременности является одной из центральных проблем в современном практическом акушерстве и гинекологии, частота которой достигает 25% всех беременностей, причем 80% от всего количества случаев невынашивания беременности приходится на первый триместр. Многие авторы рассматривают вирусную инфекцию в качестве ведущего этиологического фактора. У 78-85% пациенток с угрозой невынашивания беременности персистируют цитомегаловирусы (ЦМВ), что объясняется высокой их тератогенностью и способностью нарушать формирование плаценты и эмбриональных тканей [1, 2].

В последнее десятилетие наблюдается рост интереса к цитокинам, которые играют значительную роль в регуляции гестационных процессов [3] и являются критическими молекулами при беременности и родах [4]. Цитокины участвуют во всех аспектах беременности: от плацентации, развития плода и плаценты до родов и неонатальных исходов [5]. По сообщениям ряда авторов, дисбаланс сложной цитокиновой сети может стать причиной таких осложнений беременности, как ее невынашивание [5, 6]. Имеются убедительные доказательства того, что при отклонении цитокинового баланса в сторону преобладания провоспалительных интерлейкинов (IL) возможно нарушение инвазии трофобласта, формирования плаценты и маточно-плацентарного комплекса [6, 7].

Простагландины (ПГ) участвуют во всех процессах, происходящих в репродуктивной системе: регуляции менструального цикла, перистальтике маточных труб, овуляции, продвижения яйцеклетки, подвижности сперматозоидов, тонусе матки [8]. Простагландин E2 представляет собой гормон, выполняющий множество функций. В физиологических условиях он контролирует тонус сосудов [9]. Кроме этого, ПГ E2 известен как потенциатор воспаления и является основной фракцией ПГ, продуцируемых плацентой. Он может регулировать баланс между клеточным ответом по Th1 и Th2 типу, продукцию хемокинов и подавлять аллоактивность лимфоцитов децидуальных клеток на ранних сроках беременности [10, 11]. Помимо этого, ПГ E2 модулирует биохимическую и морфологическую дифференцировку трофобласта плаценты во время имплантации и плацентации [12].

Исследования последних лет показали, что высокая концентрация провоспалительных цитокинов, таких как, IL-1 β в периферической крови беременных, способна вызывать усиление образования ПГ в фетоплацентарной системе [13, 14]. Простагландины, в свою

очередь, влияют на уровень прогестерона и способствуют пролонгации гравидарного периода. Однако их повышенное содержание приводит к усилению сокращения матки и прерыванию беременности [14]. В связи с этим очевидна необходимость дальнейших исследований, которые помогут расширить представления о вкладе IL-1 β и ПГ E2 в патогенез невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции.

Цель исследования: изучить содержание IL-1 β и ПГ E2 в периферической крови и их значение в прогнозе невынашивания беременности у женщин с обострением ЦМВ инфекции.

Материалы и методы исследования

В исследование по типу «случай-контроль» включены 98 женщин в первом триместре беременности (7-10 недель), у 50 из которых был установлен диагноз обострения ЦМВ инфекции (основная группа), 48 практически здоровых женщин составили контрольную группу. Возраст и срок беременности в группах исследования составил, соответственно, 27,52±2,48 года и 8,30±1,67 недель, 28,20±2,50 года и 8,70±1,35 недель. Первый этап исследовательской работы включал обследование беременных женщин и набор материала в гинекологическом отделении и женской консультации № 2 ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». Второй этап работы осуществлялся в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ДНЦ ФПД, где проводилось формирование групп исследования (на основании анализа медицинских карт пациенток) и измерение показателей IL-1 β и ПГ E2.

Критерии включения беременных в основную группу: подтвержденное лабораторными данными обострение ЦМВ инфекции на сроке 7-10 недель, наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании, возраст женщин от 18 до 32 лет. Критерии включения беременных в контрольную группу: срок гестации 7-10 недель, наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании, возраст женщин от 18 до 32 лет. Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВ инфекция, наличие острых воспалительных заболеваний экстрагенитальной локализации, тяжелой соматической и акушерской патологии, а также других инфекций в остром периоде, возраст менее 18 и более 32 лет.

Клинический диагноз первичной ЦМВ инфекции

устанавливали по наличию в периферической крови антител IgM к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности <50%), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови или моче; реактивацию ЦМВ инфекции – по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности >65%), а также ДНК ЦМВ в соскобах с буккального эпителия и слизистой оболочки шейки матки. Наличие антител IgM и G к ЦМВ, низкоавидные IgG (индекс авидности) устанавливали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). ДНК ЦМВ выявляли методом ПЦР-анализа в режиме реал-тайм на аппарате ДТ-96 с использованием наборов «НПО ДНК-технология» (Россия). Методом ИФА в сыворотке периферической крови определяли содержание IL-1 β с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) и ПГ E2 с использованием наборов «Cloud-Clone Corp.» (США).

Данное исследование проводилось с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нормативным документам «Правила надлежащей клинической практики в РФ», утвержденных Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ, дизайн исследования одобрен этическим комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

Все вычисления и статистический анализ выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону распределения использовали методы Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Данные представлены как среднее значение (M) \pm средняя ошибка (m). Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения, поэтому для сравнения независимых групп использовали t-критерий Стьюдента. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Дискриминантный анализ проводился с использованием методов математического моделирования и описательной статистики для получения дискриминантных уравнений.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что у женщин основной группы в периферической крови наблюдалось достоверное увеличение содержания IL-1 β до 284,20 \pm 20,25 пг/мл (p<0,001), по сравнению с показателем контрольной группы (1,49 \pm 0,03 пг/мл). При этом уровень ПГ E2 также был выше аналогичного показателя контрольной группы и составил, соответственно – 929,62 \pm 38,0 пг/мл (p<0,001) и 1,29 \pm 0,08 пг/мл. Следует указать, что IL-1 β продуцируется цитотрофобла-

стами на границе плода и матери на ранних сроках беременности и участвует в инвазии трофобласта и ремоделировании тканей [15-17]. Данный цитокин влияет на процесс имплантации, воздействуя на эндометрий в месте имплантации [18]. Он усиливает секрецию ПГ E2 материнскими тканями и стимулирует экспрессию субъединицы интегрин β 3, и тем самым, отвечает за регуляцию роста плаценты [19]. Выявленные изменения исследуемых показателей, по нашему мнению, могут способствовать нарушению процессов цитотрофобластической инвазии и дифференцировки трофобласта, поддерживаемых провоспалительным IL-1 β и ПГ E2, определяющих нарушение формирования плаценты и маточно-плацентарного сосудистого русла, что соотносилось с характером течения беременности. У большинства (58%) женщин основной группы имелись клинические признаки угрозы прерывания беременности (тянущие боли внизу живота, мажущие кровянистые выделения из половых путей). Мы считаем, что причиной угрозы прерывания беременности у женщин с обострением ЦМВ инфекции могла стать избыточная продукция IL-1 β , ПГ E2, так как данные соединения являются важными факторами нормального течения беременности.

Прогнозирование невынашивания беременности реализуется с помощью дискриминантного уравнения:

ПИ= -74,716 + 0,85 \times IL-1 β – 0,137 \times ПГ E2; где ПИ – дискриминантная функция, граничное значение которой (+34,50). При ПИ равном или больше граничного значения, прогнозируют угрозу невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции в ранние сроки. При ПИ меньше граничного значения прогнозируют нормальное течение первого триместра гестации.

Примеры конкретной реализации формулы

Пример 1. Пациентка Ц., 28 л., поступила с болями внизу живота и кровянистыми выделениями из половых путей. При обследовании определены показатели содержания IL-1 β , ПГ E2. Иммуноферментным методом анализа выявлены антитела IgM к ЦМВ, титр антител IgG составил 1:1600, индекс авидности – 95%. По УЗИ: в полости матки плодное яйцо с эмбрионом 7 недель 5 дней. Сердцебиение определяется. Гипертонус по задней стенке матки. Внутренний зев сомкнут. Ниже плодного яйца гематома небольших размеров (отслойка ворсинчатого хориона). Диагноз: беременность 7-8 недель. Угрожающий самопроизвольный выкидыш. Реактивация хронической ЦМВ инфекции, стадия обострения. При лабораторном исследовании сыворотки крови получены следующие показатели: содержание IL-1 β – 280,64 пг/мл, ПГ E2 – 938,70 пг/мл. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле, составил 35,23, что свидетельствовало о высоком риске прерывания беременности, в связи, с чем пациентка отнесена в группу риска по реализации невынашивания беременности в ранние сроки. На третий день у женщины усилились боли внизу живота и

кровастые выделения из половых путей. Выставлен диагноз самопроизвольный выкидыш в ходу при сроке 8 недель беременности.

Пример 2. Пациента Г., 25 л. Проведен анализ сыворотки крови на содержание IL-1 β , ПГ E2. По ИФА титр антител IgG – 1:1600, индекс avidности – 93%. Диагноз: Беременность 7 недель. Хроническая ЦМВ инфекция, стадия обострения. По данным УЗИ: в полости матки имеется эмбрион, соответствующий 7-недельной беременности. Сердцебиение определяется. Внутренний зев сомкнут. По заявленной формуле при лабораторном исследовании сыворотки крови получены следующие показатели: содержание IL-1 β – 19,76 пг/мл, ПГ E2 – 47,60 пг/мл. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле, составил (-64,44). Указанный ПИ в соответствии с предложенной формулой позволяет прогнозировать отсутствие риска угрозы невынашивания беременности.

Приведенные примеры наглядно показывают точность прогнозирования невынашивания беременности в первом триместре при обострении ЦМВ инфекции. В дальнейшем была проведена проверка работоспособности формулы на независимой выборке женщин (n=50) с обострением ЦМВ инфекции. Правильный прогноз определялся в 88% случаев, что подтверждает высокую эффективность представленной формулы. Предложенная нами формула подтвердила высокие тестовые характеристики.

Таким образом, для оценки риска развития невынашивания беременности у женщин с обострением ЦМВ инфекции в первом триместре возможно использовать разработанную формулу, включающую концентрацию IL-1 β и ПГ E2.

Заключение

Полученные результаты исследования позволяют установить важную роль высокой концентрации IL-1 β , ПГ E2 в патогенезе невынашивания беременности у женщин при обострении ЦМВ инфекции в ранние периоды гестации. Высокая концентрация IL-1 β и ПГ E2 указывает на развитие осложнений беременности и может использоваться как неспецифический маркер-предиктор угрозы невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Червинец Ю.В., Червинец В.М., Стольникова И.И., Досова С.Ю. Особенности микробиоты влагалища при привычном невынашивании беременности // Тверской медицинский журнал. 2021. №2. С.33–43. EDN: LMNOPJ.
2. Бектемирова Д.Р., Романова Ж.В., Душпанова А.Т. Неразвивающаяся беременность: основные abortивные причины (обзор литературы) // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2021. №2. С.24–31. EDN: DVSZSG.
3. Павлов О.В., Сельков С.А. Иммунология репродукции: старые догмы и новые представления // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. Т.53, №1. С.89–97. EDN: HUAQKV. <https://doi.org:10.17816/JOWD871577>
4. Kalagiri R.R., Carder T., Choudhury S., Vora N., Ballard A.R., Govande V., Drever N., Beeram M.R., Uddin M.N. Inflammation in complicated pregnancy and its outcome // Am. J. Perinatol. 2016. Vol.33, Iss.14. P.1337–1356. <https://doi.org:10.1055/s-0036-1582397>
5. Chehroudi C., Kim H., Wright T.E., Collier A.C. Dysregulation of inflammatory cytokines and inhibition of VEGFA in the human umbilical cord are associated with negative pregnancy outcomes // Placenta. 2019. Vol. 87. P.16–22. <https://doi.org:10.1016/j.placenta.2019.09.002>
6. Steinborn A., Günes H., Röddiger S., Halberstadt E. Elevated placental cytokine release, a process associated with preterm labor in the absence of intrauterine infection // Obstet. Gynecol. 1996. Vol.88, Iss.4. P.534–539. [https://doi.org:10.1016/0029-7844\(96\)00224-4](https://doi.org:10.1016/0029-7844(96)00224-4)
7. Косцова Л.В. Провоспалительные маркеры ранних репродуктивных потерь // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т.20, №2. С.182–186. EDN: AILNCQ. <https://doi.org:10.25298/2221-8785-2022-20-2-182-186>
8. Серова О.Ф., Соваев Н.И., Марченко С.Ю., Седаев Л.В., Шутикова Н.В. Патогенетическое обоснование применения микронизированного прогестерона в терапии невынашивания беременности // Эффективная фармакотерапия. 2014. №38. С.24–27. EDN: SWOAEI.
9. Guo Q., Li J., Zhong L., Cai H., Wang H., Yan H., Xia G., Kang Y., Wang C. Prostaglandin-E2 deficiency during late pregnancy and the associated increase in interleukin-1 β derived from periaortic lymph nodes lead to abortion // Mol. Hum. Reprod. 2019. Vol. 25, Iss.12. P. 825–837. <https://doi.org:10.1093/molehr/gaz058>
10. Ye Y., Vattai A., Ditsch N., Kuhn C., Rahmeh M., Mahner S., Rippahn M., Immler R., Sperandio M., Jeschke U., von Schönfeldt V. Prostaglandin E2 receptor 3 signaling is induced in placentas with unexplained recurrent pregnancy

losses // *Endocr. Connect.* 2018. Vol.7, Iss.5. P.749–761. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0106>

11. Niringiyumukiza J.D., Cai H., Xiang W. Prostaglandin E2 involvement in mammalian female fertility: ovulation, fertilization, embryo development and early implantation // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018. Vol.16, Iss.1. Article number:43. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0359-5>

12. Liu F., Rouault C., Guesnon M., Zhu W., Clément K., Degrelle S.A., Fournier T. Comparative study of ppar γ targets in human extravillous and villous cytotrophoblasts // *PPAR Res.* 2020. Vol.2020. Article number:9210748. <https://doi.org/10.1155/2020/9210748>

13. Gao R., Kong L., Qing P., Cheng K., Chen H., Zhang S., Hu X., Hu Z., Yu F., Qin L. Interleukin-1 β as clinically predictive risk marker for recurrent pregnancy loss in women positive for antinuclear antibody // *Int. J. Clin. Pract.* 2021. Vol.75, Iss.12. Article number: e14887. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14887>

14. Аллахъяров Д.З., Петров Ю.А., Палиева Н.В. Роль инфекционного фактора в невынашивании беременности // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс».* 2021. Т.23, №12. С.85–89. EDN: EJWGFB. <https://doi.org/10.26787.nydha-2686-6838-202123-12-85-91>

15. Wang Z.C., Yunis E.J., De los Santos M.J., Xiao L., Anderson D.J., Hill J.A. T helper 1-type immunity to trophoblast antigens in women with a history of recurrent pregnancy loss is associated with polymorphism of the IL1B promoter region // *Genes Immun.* 2002. Vol.3, Iss.1. P.38–42. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363812>

16. Löb S., Amann N., Kuhn C., Schmoedel E., Wöckel A., Zati Zehni A., Kaltofen T., Keckstein S., Mumm J.N., Meister S., Kolben T., Mahner S., Jeschke U., Vilsmaier T. Interleukin-1 beta is significantly upregulated in the decidua of spontaneous and recurrent miscarriage placentas // *J. Reprod. Immunol.* 2021. Vol.144. Article number:103283. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103283>

17. Furcron A.E., Romero R., Mial T.N., Balancio A., Panaitescu B., Hassan S.S., Sahi A., Nord C., Gomez-Lopez N. Human chorionic gonadotropin has anti-inflammatory effects at the maternal-fetal interface and prevents endotoxin-induced preterm birth, but causes dystocia and fetal compromise in mice // *Biol. Reprod.* 2016. Vol. 94, Iss.6. Article number:136. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.139345>

18. Hirota Y., Osuga Y., Hasegawa A., Kodama A., Tajima T., Hamasaki K., Koga K., Yoshino O., Hirata T., Harada M., Takemura Y., Yano T., Tsutsumi O., Taketani Y. Interleukin (IL)-1beta stimulates migration and survival of first-trimester villous cytotrophoblast cells through endometrial epithelial cell-derived IL-8 // *Endocrinology.* 2009. Vol.150, Iss.1. P.350–356. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0264>

19. Nilkaeo A., Bhuvanath S. Interleukin-1 modulation of human placental trophoblast proliferation // *Mediators Inflamm.* 2006. Vol. 2006, Iss.2. Article number:79359. <https://doi.org/10.1155/MI/2006/79359>

REFERENCES

1. Chervinets Yu.V., Chervinets V.M., Stol'nikova I.I., Dosova S.Yu. [The features of vagina microbiota in women with habitual miscarriage]. *Tverskoy meditsinskiy zhurnal* 2021; 2:33–43 (in Russian).

2. Bektemirova D.R., Romanova ZH.V., Dushpanova A.T. [Non-developing pregnancy: main abortive causes (literature review)]. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Vestnik KazNMU* 2021; 2:24–31 (in Russian).

3. Pavlov O.V., Sel'kov S.A. [Reproduction immunology: old dogmas and new conceptions]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of obstetrics and womans diseases* 2004; 53(1):89–97 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/JOWD87157.7>

4. Kalagiri R.R., Carder T., Choudhury S., Vora N., Ballard A.R., Govande V., Drever N., Beeram M.R., Uddin M.N. Inflammation in complicated pregnancy and its outcome. *Am. J. Perinatol.* 2016; 33(14):1337–1356. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1582397>

5. Chehroudi C., Kim H., Wright T.E., Collier A.C. Dysregulation of inflammatory cytokines and inhibition of VEGFA in the human umbilical cord are associated with negative pregnancy outcomes. *Placenta* 2019; 87:16–22. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.09.002>

6. Steinborn A., Günes H., Röddiger S., Halberstadt E. Elevated placental cytokine release, a process associated with preterm labor in the absence of intrauterine infection. *Obstet. Gynecol.* 1996; 88(4):534–539. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00224-4](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00224-4)

7. Koszova L.V. [Pro-inflammatory markers of early reproductive losses]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University* 2022; 20(2):182–186 (in Russian). <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-182-186>

8. Serova O.F., Sovayev N.I., Marchenko S.YU., Sedaya L.V., Shutikova N.V. [Pathogenic justification for use of micronized progesterone in therapy of habitual miscarriage]. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2014; 38:24–27 (in Russian).

9. Guo Q., Li J., Zhong L., Cai H., Wang H., Yan H., Xia G., Kang Y., Wang C. Prostaglandin-E2 deficiency during late pregnancy and the associated increase in interleukin-1 β derived from periaortic lymph nodes lead to abortion. *Mol. Hum. Reprod.* 2019; 25(12):825–837. <https://doi.org/doi:10.1093/molehr/gaz058>

10. Ye Y., Vattai A., Ditsch N., Kuhn C., Rahmeh M., Mahner S., Ripphahn M., Immler R., Sperandio M., Jeschke U.,

von Schönfeldt V. Prostaglandin E2 receptor 3 signaling is induced in placentas with unexplained recurrent pregnancy losses. *Endocr. Connect.* 2018; 7(5):749–761. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0106>

11. Niringiyumukiza J.D., Cai H., Xiang W. Prostaglandin E2 involvement in mammalian female fertility: ovulation, fertilization, embryo development and early implantation. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018 16(1):43. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0359-5>

12. Liu F., Rouault C., Guesnon M., Zhu W., Clément K., Degrelle S.A., Fournier T. Comparative Study of PPAR γ targets in human extravillous and villous cytotrophoblasts. *PPAR Res.* 2020; 2020:9210748. <https://doi.org/10.1155/2020/9210748>

13. Gao R., Kong L., Qing P., Cheng K., Chen H., Zhang S., Hu X., Hu Z., Yu F., Qin L. Interleukin-1 β as clinically predictive risk marker for recurrent pregnancy loss in women positive for antinuclear antibody. *Int. J. Clin. Pract.* 2021; 75(12):e14887. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14887>

14. Allakhyarov D.Z., Petrov Yu.A., Paliyeva N.V. [The role of the infectious factor in miscarriage]. *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal «Pul'S» = Medical & pharmaceutical journal «Pulse»* 2021; 23(12):85–89 (in Russian). <https://doi.org/10.26787.nydha-2686-6838-202123-12-85-91>

15. Wang Z.C., Yunis E.J., De los Santos M.J., Xiao L., Anderson D.J., Hill J.A. T helper 1-type immunity to trophoblast antigens in women with a history of recurrent pregnancy loss is associated with polymorphism of the IL1B promoter region. *Genes Immun.* 2002; 3(1):38–42. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363812>

16. Löb S., Amann N., Kuhn C., Schmoedel E., Wöckel A., Zati Zehni A., Kaltofen T., Keckstein S., Mumm J.N., Meister S., Kolben T., Mahner S., Jeschke U., Vilsmaier T. Interleukin-1 beta is significantly upregulated in the decidua of spontaneous and recurrent miscarriage placentas. *J. Reprod. Immunol.* 2021; 144:103283. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103283>

17. Furcron A.E., Romero R., Mial T.N., Balancio A., Panaitescu B., Hassan S.S., Sahi A., Nord C., Gomez-Lopez N. Human chorionic gonadotropin has anti-inflammatory effects at the maternal-fetal interface and prevents endotoxin-induced preterm birth, but causes dystocia and fetal compromise in mice. *Biol. Reprod.* 2016; 94(6):136. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.139345>

18. Hirota Y., Osuga Y., Hasegawa A., Kodama A., Tajima T., Hamasaki K., Koga K., Yoshino O., Hirata T., Harada M., Takemura Y., Yano T., Tsutsumi O., Taketani Y. Interleukin (IL)-1beta stimulates migration and survival of first-trimester villous cytotrophoblast cells through endometrial epithelial cell-derived IL-8. *Endocrinology* 2009; 150(1):350–356. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0264>

19. Nilkaeo A., Bhuvanath S. Interleukin-1 modulation of human placental trophoblast proliferation. *Mediators Inflamm.* 2006; 2006(2):79359. <https://doi.org/10.1155/MI/2006/79359>

Информация об авторах:

Author information:

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Инна Викторовна Довжикова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dov_kova100@rambler.ru

Inna V. Dovzhikova, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dov_kova100@rambler.ru

Николай Николаевич Дорofiенко, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dorofienko-nn@mail.ru

Nikolay N. Dorofienko, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dorofienkonn@mail.ru

Поступила 03.04.2024
Принята к печати 30.04.2024

Received April 03, 2024
Accepted April 30, 2024