

УДК 618.39-021.3(577.152.199.2+577.217.53)]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-100-106

ЦИКЛООКСИГЕНАЗА 2 И ПРОСТАГЛАНДИН E2 В ГЕНЕЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, И.В.Довжикова, Н.Н.Дорофиевко

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

РЕЗЮМЕ. Простагландины (ПГ), регулируемые циклооксигеназой (ЦОГ) 2, играют значительную роль в формировании плацентарных нарушений при патологическом течении беременности. Анализ современной литературы показал отсутствие данных, доказывающих вовлечение ПГ в патогенез ранних самопроизвольных выкидышей при цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции. **Цель.** Изучить содержание циклооксигеназы (ЦОГ)-2 и ПГ E2 в периферической крови и определить их значение для прогноза невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель. **Материалы и методы.** Обследовано 70 пациенток с обострением хронической ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель, у 36 из которых беременность протекала на фоне угрозы самопроизвольного выкидыша (основная группа), у 34 женщин признаки угрозы самопроизвольного выкидыша отсутствовали (группа сравнения). ЦМВ инфекцию диагностировали по наличию антител класса М и G методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом ПЦР. Методом ИФА в лизате мононуклеарных клеток определяли содержание ЦОГ-2, используя тест-системы «Assay Desings COX-2» (США), в сыворотке крови – концентрацию ПГ E2 с помощью наборов фирмы «Cloud-Clone Corp.» (США). **Результаты.** У женщин с обострением ЦМВ инфекции, ассоциированной с самопроизвольным выкидышем на сроке 7-8 недель, установлены повышенные концентрации ЦОГ-2 ($23,0 \pm 2,20$ нг/мл) и ПГ E2 ($850,10 \pm 35,0$ пг/мл, $p < 0,001$) в сравнении с показателями у беременных без угрозы самопроизвольного выкидыша: $12,75 \pm 1,35$ нг/мл и $42,0 \pm 2,80$ пг/мл, соответственно. **Заключение.** Результаты проведенного исследования позволили определить важное значение высокой концентрации ЦОГ-2 и ПГ E2 в патогенезе невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель. Оценку показателей ЦОГ-2 и ПГ E2 целесообразно использовать в качестве предиктора угрозы невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, невынашивание беременности, циклооксигеназа 2, простагландин E2.

CYCLOOXYGENASE 2 AND PROSTAGLANDIN E2 IN THE GENESIS OF PREGNANCY LOSS IN CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

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

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

SUMMARY. Prostaglandins (PGs), regulated by cyclooxygenase (COX) 2, play a significant role in the development of placental disorders in pathological pregnancy. A review of current literature reveals a lack of evidence demonstrating the involvement of PGs in the pathogenesis of early spontaneous miscarriages associated with cytomegalovirus (CMV) infection. The aim of this study was to investigate the levels of COX-2 and PG E2 in peripheral blood and determine their significance in predicting pregnancy loss during exacerbation of CMV infection at 7-8 weeks gestation. **Materials and**

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., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиевко Н.Н. Циклооксигеназа 2 и простагландин E2 в генезе невынашивания беременности при цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.100–106. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-100-106

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N. Cyclooxygenase 2 and prostaglandin E2 in the genesis of pregnancy loss in cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):100–106 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-100-106

methods. The study involved 70 patients experiencing an exacerbation of chronic CMV infection at 7-8 weeks of gestation, with 36 patients presenting with a threatened miscarriage (main group) and 34 patients without signs of threatened miscarriage (comparison group). CMV infection was diagnosed based on the presence of M and G class antibodies using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), as well as CMV DNA detected by polymerase chain reaction. COX-2 levels in mononuclear cell lysates were determined using the "Assay Designs, COX-2" (USA) test systems, and PG E2 concentrations in blood serum were measured using "Cloud-Clone Corp." (USA) kits. **Results.** Women with exacerbated CMV infection associated with spontaneous miscarriage at 7-8 weeks of gestation exhibited elevated concentrations of COX-2 (23.0 ± 2.20 ng/mL) and PG E2 (850.10 ± 35.0 pg/mL, $p < 0.001$) compared to pregnant women without threatened miscarriage (12.75 ± 1.35 ng/mL and 42.0 ± 2.80 pg/mL, respectively). **Conclusion.** The findings of this study underscore the significant role of elevated COX-2 and PG E2 concentrations in the pathogenesis of pregnancy loss during exacerbation of CMV infection at 7-8 weeks of gestation. The assessment of COX-2 and PG E2 levels should be considered as a predictive measure for the risk of pregnancy loss during exacerbation of CMV infection.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy loss, cyclooxygenase 2, prostaglandin E2.

Невынашивание беременности в настоящее время остается одной из самых актуальных и сложных проблем современного акушерства, несмотря на многочисленные исследования в данной области [1, 2]. Этиология невынашивания разнообразна и зависит от многих причин [3, 4]. Наиболее частыми из них, по мнению большинства авторов, являются гормональные нарушения, хронические воспалительные процессы в эндометрии, персистирующие вирусные инфекции, в том числе цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция [5, 6]. Однако для механизма прерывания беременности независимо от причины, его вызвавшей, характерен ряд процессов с участием многих биологически активных веществ, в том числе простагландинов (ПГ), обладающих выраженным вазопрессорным и миотоническим действием.

Простагландины имеют особое значение в репродуктивной системе, так как спектр их действия весьма широк [7]. Они играют важную роль в имплантации, модулируя основные процессы во время инвазии трофобласта [8], способствуют росту и развитию бластоцисты, ремоделированию внеклеточного матрикса [9]. Биосинтез ПГ регулируется циклооксигеназой (ЦОГ)-2 [10]. ЦОГ-2 и ПГ E2 контролируют процесс ангиогенеза путем повышения продукции эндотелиального фактора роста [11, 12], ангиопоэтина 1 и 2 [13]. Помимо этого, ПГ E2 опосредует действие половых стероидов на экспрессию эндотелиального фактора роста и ангиопоэтина, что приводит к увеличению проницаемости сосудов и ангиогенезу во время имплантации и децидуализации, соответственно [14]. Вышеперечисленные свойства, обуславливают значимость ЦОГ-2 и ПГ E2 в процессах ангиогенеза и инвазии трофобласта, которые играют решающее значение для успешной плацентации и дальнейшего развития беременности. Повышение ферментативной активности ЦОГ-2, сопряженное с обострением ЦМВ инфекции [15] и, как следствие, продукции ПГ E2 [16], способно отрицательно сказаться в процессах ангиогенеза и инвазии цитотрофобласта. Дисфункция процессов ангиогенеза и цитотрофобластической инвазии могут рассматриваться как ключевые патофизиологические факторы, определяющих развитие гестационных осложнений, в

том числе невынашивания беременности. Цель исследования: изучить содержание ЦОГ-2 и ПГ E2 в периферической крови и определить их значение для прогноза невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель.

Материалы и методы исследования

Обследовано 70 пациенток с обострением хронической ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель, у 36 из которых беременность протекала на фоне угрозы самопроизвольного выкидыша (основная группа), у 34 женщин признаки угрозы самопроизвольного выкидыша отсутствовали (группа сравнения). Среднее значение срока гестации составило $7,25 \pm 0,70$ и $7,70 \pm 0,65$ недель, соответственно, для основной группы и группы сравнения. В возрастных показателях исследуемых групп отличий не выявлено – средний возраст пациенток основной группы был: $25,82 \pm 7,82$ года, в группе сравнения – $26,86 \pm 7,20$ года. Обследование беременных женщин и набор материала проводился в гинекологическом отделении и женской консультации №2 ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». Формирование групп исследования, измерение биохимических показателей, анализ медицинских карт пациенток осуществлялся в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ДНЦ ФПД. Выполнение научного исследования было утверждено Этическим комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД и проводилось с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г., а также нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в РФ», утвержденных Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ.

Критерии включения пациенток в основную группу: подтвержденное лабораторными данными обострение ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель, наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании, возраст женщин от 18 до 34 лет, признаки угрозы невынашивания беременности

(боль в нижней части живота, кровянистые выделения из половых путей). Критерии включения беременных в группу сравнения: срок гестации 7-8 недель, обострение ЦМВ инфекции, наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании, возраст 18-34 года. Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВ инфекция, наличие острых воспалительных заболеваний экстрагенитальной локализации, тяжелой соматической и акушерской патологии, а также других инфекций, в том числе: герпес 1 и 2 типа, грипп, COVID-19 и т.д., возраст менее 18 и более 34 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 IgG к ЦМВ, индекс авидности устанавливали методом иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетном фотометре «StatFax-2100» (США) 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 лизате мононуклеарных клеток определяли содержание ЦОГ-2, используя тест-системы «Assay Desings COX-2» (США), в сыворотке крови – концентрацию ПГ E2 с помощью наборов фирмы «Cloud-Clone Corp.» (США), согласно протоколам производителя. Лизат клеток готовили с применением лизирующего буфера «RIPA Lysis Buffer (Strong)» фирмы «Elabscience» (Китай) в соответствии с протоколом производителя.

Математическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Statistics 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Проверка выборок на нормальность проводилась методами Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Данные представлены как среднее значение (M) ± средняя ошибка (m). Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения, для сравнения независимых групп использовали t-критерий Стьюдента. В качестве критического уровня значимости принимали $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Дискриминантный анализ проводился с использованием методов математического моделирования и описательной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ содержания ЦОГ-2 в лизате мононуклеарных клеток показал статистически значимо более высокие уровни данного фермента в основной группе ($23,0 \pm 2,20$ нг/мл) по сравнению с ана-

логичным показателем группы сравнения ($12,75 \pm 1,35$ нг/мл, $p < 0,001$). Причиной высокого содержания ЦОГ-2 у женщин основной группы могла служить активация процессов перекисного окисления липидов с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты и развитием оксидативного стресса, инициирующего индукцию ЦОГ-2 и синтез ПГ [15]. Действительно, при исследовании у женщин основной группы были обнаружены более высокие показатели концентрации ПГ E2 ($850,10 \pm 35,0$ пг/мл) по сравнению с группой сравнения ($42,0 \pm 2,80$ пг/мл, $p < 0,001$). Обострение ЦМВ инфекции в период гестации ассоциировано с высокой концентрацией провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли α [17], которые, через ЦОГ-2 стимулируют продуцирование ПГ и инициируют хемотаксис нейтрофилов, способствуя синтезу и высвобождению медиаторов деградации внеклеточного матрикса – металлопротеиназ. Кроме того, ПГ стимулируют сокращение матки, в то время как металлопротеазы вызывают созревание шейки матки и разрыв хориоамниотических мембран [18]. ПГ, продуцируемые в амнионе, как правило, инактивируются простагландиндегидрогеназой, высвобождаемой хорионической тканью, тем самым предотвращая попадание ПГ в миометрий и вызывая сокращения матки. Однако различного рода инфекции ингибируют активность простагландиндегидрогеназы, позволяя ПГ достигать миометрия и вызывать преждевременные сокращения [19, 20].

Выявленные изменения изучаемых параметров, по нашему мнению, могут нарушать процессы ангиогенеза и цитотрофобластической инвазии, поддерживаемых ЦОГ-2 и ПГ E2, определяющих нарушение формирования плаценты и маточно-плацентарного сосудистого русла, что соотносилось с характером течения беременности. У всех пациенток основной группы наблюдались клинические признаки угрозы прерывания беременности (боль в нижней части живота, кровянистые выделения из половых путей).

Следовательно, можно предположить, что причиной угрозы прерывания беременности у женщин с обострением ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель могла быть высокая активность ЦОГ-2 и избыточная продукция ПГ E2, которые регулируют важнейшие физиологические процессы во время беременности.

Оценка достоверности проводимого исследования была реализована с помощью статистической обработки исходных выборок, формируемых в рамках сбора специфических лабораторных данных. Для анализа выбранных оценочных критериев определялся прогностический индекс (ПИ) по формуле, разработанной с использованием метода дискриминантного анализа: $ПИ = -44,28 - 5,395 \times ЦОГ-2 + 0,315 \times ПГ E2$; где ПИ – дискриминантная функция, граничное значение которой (+99,364). При ПИ равном или большем граничного значения можно прогнозировать угрозу невы-

нашивания беременности на сроке 7-8 недель на фоне обострения ЦМВ инфекции. ПИ меньшее граничного значения указывает на отсутствие такой угрозы в этот период беременности.

Примеры конкретной реализации формулы прогнозирования невынашивания беременности

Пример 1. Пациентка Д., 32 л., на сроке 7 недель беременности госпитализирована в стационар гинекологического отделения ГАУЗ Амурской области «Городская клиническая больница» (г. Благовещенск) с жалобами на тянущие боли в нижней части живота, слизисто-сукровичные выделения из половых путей. При обследовании были определены показатели содержания ЦОГ-2, ПГ Е2. Иммуноферментным методом анализа выявлены антитела IgM к ЦМВ, индекс avidности – 95%. По данным ультразвукового исследования в полости матки плодное яйцо с эмбрионом 6 недель 6 дней. Сердцебиение эмбриона регистрируется. Выявлен гипертонус матки. Внутренний зев сомкнут. Ниже плодного яйца гематома небольших размеров (отслойка ворсинчатого хориона). Диагноз: беременность 7-8 недель. Угрожающий самопроизвольный выкидыш. Реактивация хронической цитомегаловирусной инфекции, стадия обострения. При лабораторном исследовании крови получены следующие показатели: содержание ЦОГ-2 в лизате мононуклеарных клеток – 23,8 нг/мл, концентрация ПГ Е2 в сыворотке крови – 868,0 пг/мл. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле, составил 100,74, что свидетельствовало о высоком риске прерывания беременности, в связи с чем, пациентка отнесена в группу риска по реализации невынашивания беременности на сроке 7-8 недель. Проводилась сохраняющая терапия, однако на третий день нахождения в стационаре усилились боли внизу живота и кровянистые выделения из половых путей. Выставлен диагноз самопроизвольный выкидыш в ходу при сроке 7 недель беременности.

Пример 2. Больная А., 24 л., находилась на приеме у перинатолога в женской консультации №2 Городской клинической больницы (г. Благовещенск). При обследовании определены показатели содержания ЦОГ-2, ПГ Е2. По ИФА выявлены антитела IgM к ЦМВ, индекс avidности – 92%. Диагноз: Беременность 8 недель. Хроническая цитомегаловирусная инфекция, стадия обострения. По данным ультразвукового исследования: в полости матки имеется эмбрион, соответствующий 8 недельной беременности. Сердцебиение

эмбриона регистрируется. Внутренний зев сомкнут. Диагноз: Беременность 8 недель. Хроническая цитомегаловирусная инфекция, стадия обострения. При лабораторном исследовании крови получены следующие показатели: содержание ЦОГ-2 в лизате мононуклеарных клеток – 12,75 нг/мл, концентрация ПГ Е2 в сыворотке крови – 42,0 пг/мл. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле, составил -99,84, что позволило прогнозировать отсутствие риска угрозы невынашивания беременности.

Приведенные примеры наглядно показали точность прогнозирования невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель. В дальнейшем была проведена проверка работоспособности формулы на независимой выборке женщин (n=50) с обострением ЦМВ инфекции. Правильный прогноз определялся в 85% случаев, что подтверждало высокую эффективность представленной формулы.

Таким образом, для оценки риска развития невынашивания беременности у женщин с обострением ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель возможно использовать разработанную формулу, включающую концентрацию ЦОГ-2 и ПГ Е2, что позволит своевременно выявлять группы риска и реализовывать необходимые лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению угрозы прерывания ранних сроков.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволили определить важное значение высокой концентрации ЦОГ-2 и ПГ Е2 в патогенезе невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель. Оценку показателей ЦОГ-2 и ПГ Е2 целесообразно использовать в качестве предиктора 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. Нигаметзянова Г.Р. Неразвивающаяся беременность // Лечение и профилактика. 2017. № 2(22). С.47–55. EDN: ZFAOLT.
2. Петров Ю.А., Арндт И.Г., Бахтина А.С. Иммунологические аспекты невынашивания беременности // Главный врач Юга России. 2021. № 1(76). С.38–41. EDN: CPSEMT.
3. Ткаченко Л.В., Костенко Т.И., Углова Н.Д., Шкляр А.Л. Невынашивание беременности // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2015. № 1(53). С.3–9. EDN: TNPXCR.
4. Батрак Н.В., Малышкина А.И. Факторы риска привычного невынашивания беременности // Вестник Ива-

новской медицинской академии. 2016. Т. 21, №4. С.37–41. EDN: YJVHRL.

5. Колесниченко А.А., Петров Ю.А. Хронический эндометрит и невынашивание беременности // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. №10-2. С.313–317. EDN: JFVVET.

6. Чистякова Д.С. Гормональная недостаточность яичников и привычное невынашивание беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2008. Т.57, №2. С.100–104. EDN: JRGMVJ.

7. Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Простагландины и их роль в ранние периоды эмбрионального развития (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.129–137. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-129-137>

8. Sordelli M.S., Beltrame J.S., Cella M., Gervasi M.G., Perez Martinez S., Burdet J., Zotta E., Franchi A.M., Ribeiro M.L. Interaction between lysophosphatidic acid, prostaglandins and the endocannabinoid system during the window of implantation in the rat uterus // PLoS One. 2012. Vol.7, №9. Article number:e46059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046059>

9. Salleh N. Diverse roles of prostaglandins in blastocyst implantation // Scientific World Journal. 2014. Vol.2014. Article number:968141. <https://doi.org/10.1155/2014/968141>

10. Hu S., Li J, Tong M., Li Q., Chen Y., Lu H., Wang Y., Min L. MicroRNA-144-3p may participate in the pathogenesis of preeclampsia by targeting COX-2 // Mol. Med. Rep. 2019. Vol.19, Iss.6. P.4655–4662. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10150>

11. Wang Y., Zhao A., Lin Q. Role of cyclooxygenase-2 signaling pathway dysfunction in unexplained recurrent spontaneous abortion // Chin. Med. J. (Engl). 2010. Vol.123, Iss.12. P.1543–1547.

12. Wang X., Klein R.D. Prostaglandin E2 induces vascular endothelial growth factor secretion in prostate cancer cells through EP2 receptor-mediated cAMP pathway // Mol. Carcinog. 2007. Vol.46, Iss.11. P.912–923. <https://doi.org/10.1002/mc.20320>

13. Sales K.J., Jabbour H.N. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium // Reproduction. 2003. Vol.126, Iss.5. P.559–567. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1260559>

14. Matsumoto H., Ma W.G., Daikoku T., Zhao X., Paria B.C., Das S.K., Trzaskos J.M., Dey S.K. Cyclooxygenase-2 differentially directs uterine angiogenesis during implantation in mice // J. Biol. Chem. 2002. Vol.277, №32. P.29260–29267. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203996200>

15. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Герман М.Н. Циклооксигеназа 2 как маркер невынашивания беременности ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции // Acta Biomedica Scientifica. 2020. Т.5, №3. С.7–12. <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.3.1>

16. Mitreski A., Radeka G. Prostacyclin and hormone levels in patients with symptoms of miscarriage and infection // Med. Pregl. 2002. Vol.55, №9-10. P.371–379. <https://doi.org/10.2298/mpns0210371m>

17. Ишутина Н.А., Дорофиев Н. Н., Андриевская И. А. Малоновый диальдегид и фактор некроза опухолей альфа при цитомегаловирусной инфекции в период беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып.55. С.78–81. EDN: TKRVCF.

18. Kyser K.L., Morriss F.H. Jr, Bell E.F., Klein J.M., Dagle J.M. Improving survival of extremely preterm infants born between 22 and 25 weeks of gestation // Obstet. Gynecol. 2012. Vol.119, №4. P.795–800. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31824b1a03>

19. Кривчик Г.В. Диагностика и прогнозирование внутриутробной инфекции: современные возможности и перспективы // Акушерство и гинекология. 2008. №2. С.10–12. EDN: TJSAQH.

20. Tucker J., McGuire W. Epidemiology of preterm birth // BMJ. 2004. Vol.329, №7467. P.675–678. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7467.675>

REFERENCES

1. Nigametzyanova G.R. [Non-developing pregnancy]. *Lecheniye i profilaktika* 2017; 2(22):47–55 (in Russian).
2. Petrov Yu.A., Arndt I.G., Bakhtina A.S. [Immunological aspects of pregnancy loss]. *Glavnyi vrach yuga Rossii = Glavnyi vrach uga Russia* 2021; 1(76):38–41 (in Russian).
3. Tkachenko L.V., Kostenko T.I., Uglova N.D., Shklyar A.L. [Miscarriage]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd state medical university* 2015; 1(53):3–9 (in Russian).
4. Batrak N.V., Malyshkina A.I. [Risk factors for habitual incomplete pregnancy]. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Ivanovo state medical academy* 2016; 21(4):37–41 (in Russian).
5. Kolesnichenko A.A., Petrov Yu.A. [Chronic endometritis and miscarriage]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* 2019; 10(2):313–317 (in Russian).
6. Chistyakova D.S. [Ovary insufficiency and recurrent miscarriage]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of obstetrics and womans diseases* 2008; 57(2):100–104 (in Russian).
7. Ishutina N.A., Andriyevskaya I.A. [Prostaglandins and their role at early stages of embryonic development (review)]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; 80:129–137 (in Russian).

<https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-129-137>

8. Sordelli M.S., Beltrame J.S., Cella M., Gervasi M.G., Perez Martinez S., Burdet J., Zotta E., Franchi A.M., Ribeiro M.L. Interaction between lysophosphatidic acid, prostaglandins and the endocannabinoid system during the window of implantation in the rat uterus. *PLoS One* 2012; (7)9: e46059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046059>

9. Salleh N. Diverse roles of prostaglandins in blastocyst implantation. *Scientific World Journal* 2014; 2014:968141. <https://doi.org/10.1155/2014/968141>

10. Hu S., Li J., Tong M., Li Q., Chen Y., Lu H., Wang Y., Min L. MicroRNA-144-3p may participate in the pathogenesis of preeclampsia by targeting COX-2. *Mol. Med. Rep.* 2019; 19(6):4655–4662. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10150>

11. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., German M.N. [Cyclooxygenase 2 as a marker of early pregnancy loss in cytomegalovirus infection]. *Acta Biomedica Scientifica* 2020; 5(3):7–12 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.3.1>

12. Mitreski A., Radeka G. Prostacyclin and hormone levels in patients with symptoms of miscarriage and infection. *Med. Pregl.* 2002; 55(9-10):371–379. <https://doi.org/10.2298/mpns0210371m>

13. Wang Y., Zhao A., Lin Q. Role of cyclooxygenase-2 signaling pathway dysfunction in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2010; 123(12):1543–1547.

14. Wang X., Klein R.D. Prostaglandin E2 induces vascular endothelial growth factor secretion in prostate cancer cells through EP2 receptor-mediated cAMP pathway. *Mol. Carcinog.* 2007; 46(11):912–923. <https://doi.org/10.1002/mc.20320>

15. Sales K.J., Jabbour H.N. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. *Reproduction* 2003; 126(5):559–567. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1260559>

16. Matsumoto H., Ma W.G., Daikoku T., Zhao X., Paria B.C., Das S.K., Trzaskos J.M., Dey S.K. Cyclooxygenase-2 differentially directs uterine angiogenesis during implantation in mice. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(32):29260–29267. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203996200>

17. Ishutina N.A., Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A. [Malondialdehyde and tumor necrosis factor alpha at cytomegalovirus infection during pregnancy]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2015; 55:78–81 (in Russian).

18. Kyser K.L., Morriss F.H. Jr, Bell E.F., Klein J.M., Dagle J.M. Improving survival of extremely preterm infants born between 22 and 25 weeks of gestation. *Obstet. Gynecol.* 2012; 119(4):795–800. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31824b1a03>

19. Krivchik G.V. [The diagnosis and prediction of intrauterine infection: current possibilities and prospects]. *Акушерство и гинекология = Obstetrics and gynecology* 2008; 2:10–12 (in Russian).

20. Tucker J., McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004; 329(7467):675–678. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7467.675>

Информация об авторах:

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

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией 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: irina-andrievskaja@rambler.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

Author information:

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist of 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

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head of 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: irinaandrievskaja@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 Дорофиев, 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 04.06.2024
Принята к печати 30.06.2024*

*Received June 04, 2024
Accepted June 30, 2024*