

УДК 618.39:616-092(577.127.4+574.295.96)]«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-128-134

РОЛЬ 8-ИЗОПРОСТАНА И 15-ГИДРОКСИЭЙКОЗАТЕТРАЕНОЙ КИСЛОТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ ПРИ COVID-19

Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, И.В.Довжикова, О.Л.Кутепова

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

РЕЗЮМЕ. В последние годы активно обсуждается роль окислительного стресса и оксипинов в патогенезе развития многих заболеваний, в том числе женской репродуктивной системы и осложнений беременности. Однако роль 8-изопростана и 15-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (15-НЕТЕ) в патогенезе невынашивания беременности при COVID-19 точно не определена. **Цель.** Провести анализ содержания 8-изопростана и 15-НЕТЕ в периферической крови и определить их значение для прогноза невынашивания беременности ранних сроков при COVID-19. **Материалы и методы.** Обследовано 48 женщин с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения (внебольничная пневмония) в первом триместре беременности (6-9 недель) – основная группа. Контрольную группу составили 45 беременных женщин, неболевших COVID-19 ранее и на момент обследования. Методом иммуноферментного анализа в периферической венозной крови исследовали содержание 8-изопростана с помощью наборов реагентов «Cayman Chemical» (США) и 15-НЕТЕ используя тест-системы Enzo 15(S)-НЕТЕ ELISA kit (США). **Результаты.** У пациенток при среднетяжелом течении COVID-19 отмечалось увеличение концентрации 8-изопростана до $379,27 \pm 9,04$ пг/мл ($p < 0,001$), 15-НЕТЕ – до $3,66 \pm 0,12$ нг/мл ($p < 0,001$) в сравнении с показателями контрольной группы: $178,3 \pm 1,40$ пг/мл и $1,57 \pm 0,06$ нг/мл, соответственно. Для анализа выбранных оценочных критериев определялась дискриминантная функция, обладающая вероятностью различий не менее 95%, для чего выводилось дискриминантное уравнение, которое для данного исследования имело вид: $ПИ = -59,765 + 0,261 \times 8\text{-изопростан} + 4,798 \times 15\text{-НЕТЕ}$, где ПИ – прогностический индекс, граничное значение которого 3,027. При ПИ равном или большем 3,027 прогнозировали угрозу невынашивания беременности у женщин со среднетяжелым течением COVID-19, а при ПИ меньшем граничного значения – нормальное течение первого триместра гестации. **Заключение.** Представленные данные позволяют предположить, что высокий уровень 8-изопростана и 15-НЕТЕ у женщин с COVID-19 среднетяжелого течения является патогенетически значимым в развитии ранних потерь беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, первый триместр, COVID-19, 8-изопростан, 15-гидроксиэйкозатетраеновая кислота.

THE ROLE OF 8-ISOPROSTANE AND 15-HYDROXYEICOSATETRAENOIC ACID IN THE PATHOGENESIS OF EARLY PREGNANCY LOSS IN COVID-19

N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, I.V.Dovzhikova, O.L.Kutepova

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

SUMMARY. In recent years, the role of oxidative stress and oxylipins in the pathogenesis of various diseases, including those affecting the female reproductive system and pregnancy complications, has been actively discussed. However, the

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., Кутепова О.Л. Роль 8-изопростана и 15-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты в патогенезе невынашивания беременности ранних сроков при COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.128–134. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-128-134

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Kutepova O.L. The role of 8-isoprostane and 15-hydroxyeicosatetraenoic acid in the pathogenesis of early pregnancy loss in COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (94):128–134 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-128-134

role of 8-isoprostane and 15-hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) in the pathogenesis of pregnancy loss during COVID-19 has not been definitively established. **Aim.** To analyze the levels of 8-isoprostane and 15-HETE in peripheral blood and assess their prognostic significance in early pregnancy loss during COVID-19. **Materials and methods.** The study involved the main group of 48 women with a confirmed diagnosis of moderate COVID-19 (community-acquired pneumonia) in the first trimester (6–9 weeks). The control group consisted of 45 pregnant women who had not had COVID-19 previously and at the time of examination. The levels of 8-isoprostane in peripheral venous blood were measured using Cayman Chemical (USA) reagent kits, and 15-HETE was measured using Enzo 15(S)-HETE ELISA kits (USA) through an enzyme-linked immunoassay (ELISA). **Results.** Patients with moderate COVID-19 exhibited a significant increase in 8-isoprostane levels to 379.27 ± 9.04 pg/mL ($p < 0.001$) and 15-HETE to 3.66 ± 0.12 ng/mL ($p < 0.001$), compared to the control group values of 178.3 ± 1.40 pg/mL and 1.57 ± 0.06 ng/mL, respectively. To analyze the selected evaluation criteria, a discriminant function with a probability of differences of at least 95% was determined by deriving a discriminant equation, which for this study was as follows: $PI = -59.765 + 0.261 \times 8\text{-isoprostane} + 4.798 \times 15\text{-HETE}$, where PI is the prognostic index with a threshold value of 3.027. A PI equal to or greater than 3.027 indicated a risk of pregnancy loss in women with moderate COVID-19, while a PI lower than this threshold predicted a normal course of the first trimester of gestation. **Conclusion.** These findings suggest that elevated levels of 8-isoprostane and 15-HETE in women with moderate COVID-19 are pathologically significant in the development of early pregnancy loss.

Key words: pregnancy loss, first trimester, COVID-19, 8-isoprostane, 15-hydroxyeicosatetraenoic acid.

Одной из самых важных проблем современного акушерства и перинатологии является невынашивание беременности. Роль этой многофакторной патологии определяется ее социальной и медицинской значимостью. Важное место среди её причин занимает инфекция, возбудители которой активизируются в условиях возникающего при беременности иммунодефицита [1]. Особняком в ряду вирусных инфекций, опасных для беременных, стоят различные коронавирусы, с одним из которых – SARS-CoV-2 – мир столкнулся в 2019 году [2]. COVID-19 негативно сказывается на течении гестации и нередко вызывает угрозу замершей беременности в первом или втором триместре, преждевременные роды, внутриутробную задержку развития плода, а в некоторых случаях – его гибель [3–5].

На сегодняшний день существует достаточное количество данных, подтверждающих роль окислительного стресса в развитии гестационных осложнений, в том числе и невынашивания [6–9]. Состояние дисбаланса между прооксидантными молекулами, включая оксилипины, и антиоксидантной защитой было признано фактором, способствующим аборту [10]. В качестве механизмов, способствующих потере беременности, обсуждается действие оксилипинов на сократимость матки [11], участие в воспалении плаценты и аномальном ангиогенезе [12, 13]. В работах зарубежных исследователей показана взаимосвязь 8-изопростана с развитием рецидивирующего самопроизвольного аборта [14]. Однако его роль в патогенезе невынашивания при COVID-19 не установлена. Заслуживает внимание и анализ возможного участия основного гидроксипроизводного метаболита арахидоновой кислоты – 15-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (15-НЕТЕ), высокая концентрация которого сопряжена с активацией процессов перекисного окисления липидов и развитием осложнений беременности [15].

Цель исследования: провести анализ содержания 8-

изопростана и 15-НЕТЕ в периферической крови и определить их значение для прогноза невынашивания беременности ранних сроков при COVID-19.

Материалы и методы исследования

Обследовано 48 женщин с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения (внебольничная пневмония) в первом триместре беременности – основная группа. Контрольную группу составили 45 беременных женщин, не болевших COVID-19 ранее и на момент обследования. Возраст и срок беременности в группах исследования составил соответственно $23,9 \pm 0,52$ года и $8,20 \pm 0,54$ недель, в контроле – $24,4 \pm 0,60$ года и $7,70 \pm 0,65$ недель. Клиническую часть работы, сбор образцов проводили в пульмонологическом отделении и инфекционном госпитале Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница». Биохимический анализ, верификация диагноза и формирование групп были выполнены в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ДНЦ ФПД.

Критерии включения беременных в основную группу: лабораторно подтвержденная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 среднетяжелого течения (внебольничная пневмония), срок беременности с 6 по 9 неделю, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения в контрольную группу: срок гестации 6–9 недель, лабораторно подтвержденное отсутствие SARS-CoV-2, наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из групп: отказ от участия в исследовании, несоответствие критериям включения, наличие акушерской патологии, острых воспалительных заболеваний экстрагенитальной локализации, а также других инфекций в стадии обострения, в том числе: цитомегаловирус, герпес 1 и 2 типа, грипп и т.д., возраст менее 18

и более 34 лет.

Верификацию диагноза осуществляли согласно современным критериям этиологической диагностики, в том числе путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в мазке из рото- и носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также с учетом клинико-рентгенологических критериев вирусного поражения легких при использовании специализированных методов лучевой диагностики.

Материалом для лабораторного анализа служила периферическая венозная кровь. Методом иммуноферментного анализа на планшетном фотометре «StatFax-2100» (США) исследовали содержание 8-изопростана с помощью наборов реагентов «Cayman Chemical» (США) и содержание 15-НЕТЕ, используя тест-системы Enzo 15(S)-НЕТЕ ELISA kit (США) согласно рекомендациям производителей.

Работа проводилась в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и была одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

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. Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения, для сравнения независимых групп использовали t-критерий Стьюдента. Данные представлены как среднее значение (M) ± средняя ошибка (m). Для анализа выбранных оценочных критериев определялась дискриминантная функция, обладающая вероятностью различий не менее 95%, для чего выводилось дискриминантное уравнение. В качестве критического уровня значимости принимали $p < 0,05$, что соответствует стандартам, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования у пациенток основной группы отмечалось увеличение содержания 8-изопростана до $379,27 \pm 9,04$ пг/мл ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным параметром контрольной группы – $178,3 \pm 1,40$ пг/мл. Сравнение показателей 15-НЕТЕ выявило, что при среднетяжелом течении COVID-19 ее концентрация была повышена более чем в 2 раза и составила $3,66 \pm 0,12$ нг/мл ($p < 0,001$), в контрольной группе – $1,57 \pm 0,06$ нг/мл, что могло свидетельствовать об активации процессов перекисного окисления липидов и формировании окислительного стресса.

Ранее было показано, что развитие окислительного стресса связано с изменением активности ферментов

глутатион-зависимого звена антиоксидантной защиты [16], а также с высоким уровнем провоспалительных цитокинов (таких как интерлейкин 1β), которые влияют на процесс имплантации, воздействуя на эндометрий в месте прикрепления бластоцисты [17]. Исходя из того, что высокая концентрация маркеров окислительного стресса и оксипиринов негативно сказывается на развитии беременности [18, 19], установленные изменения данных показателей у женщин с COVID-19 можно рассматривать как один из факторов, способствующих невынашиванию беременности. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, которые показали, что концентрация 15-НЕТЕ повышается при осложненном течении беременности [15], а высокий уровень метаболитов окислительного стресса ассоциирован с самопроизвольным прерыванием беременности на ранних сроках [14, 20].

Оценка достоверности проводимого исследования была реализована с помощью статистической обработки исходных выборок, формируемых в рамках сбора специфических лабораторных данных. Для анализа выбранных оценочных критериев у женщин со среднетяжелым течением COVID-19 в первом триместре определялся прогностический индекс (ПИ) по формуле, разработанной нами с использованием метода дискриминантного анализа:

$$\text{ПИ} = -59,765 + 0,261 \times 8\text{-изопростан} + 4,798 \times 15\text{-НЕТЕ}$$

где ПИ – дискриминантная функция, граничное значение которой 3,027.

Согласно нашим расчетам при ПИ равном или большем граничного значения имелось наличие угрозы невынашивания беременности. При ПИ меньшем граничного значения такая угроза у женщин со среднетяжелым течением COVID-19 в первом триместре отсутствовала. В дальнейшем была проведена проверка работоспособности формулы на независимой выборке женщин ($n=48$) со среднетяжелым течением COVID-19 в первом триместре. Правильный прогноз определялся в 96,7% случаев, что подтверждает высокую эффективность заявляемого способа. Далее мы приводим примеры конкретной реализации формулы прогнозирования невынашивания беременности.

Пример 1. Пациентка С., 27 лет, госпитализирована в ковидный госпиталь с диагнозом: беременность 8 недель 2 дня; COVID-19, среднетяжелая форма; внебольничная двусторонняя пневмония без дыхательной недостаточности (O98.5/U07.1). Заболела остро. При поступлении предъявляла жалобы на общую слабость, заложенность носа, кашель, повышение температуры тела до 38°C , одышку при ходьбе. Объективно: температура тела при поступлении $37,8^\circ\text{C}$, частота дыхания 23/мин, отдышка при ходьбе, частота сердечных сокращений 88 ударов в минуту, SpO_2 – 95%. Мазок из носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР – положительный. На компьютерной томографии – 29% изменённой легочной ткани. По данным ультразвукового исследования – в

полости матки имеется эмбрион, соответствующий 8-недельной беременности, сердцебиение определяется. Гипертонус по задней стенке матки. Внутренний зев сомкнут. Ниже плодного яйца гематома небольших размеров (отслойка ворсинчатого хориона). Пациентка С. получала терапию согласно клиническим рекомендациям «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19», версия 4 (05.07.2021). Длительность госпитализации – 10 дней. При лабораторном исследовании периферической крови получены следующие показатели: содержание 8-изопростана – 580 пг/мл, 15-НЕТЕ – 3,85 нг/мл. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле $PI = -59,765 + 0,261 \times 8\text{-изопростан} + 4,798 \times 15\text{-НЕТЕ}$ составил 110,09, что по нашим расчётам свидетельствовало об угрозе невынашивания беременности, в связи с чем пациентка была отнесена в группу риска по реализации невынашивания. Спустя пять дней стационарного лечения усилились боли внизу живота и кровянистые выделения из половых путей. Выставлен диагноз самопроизвольный выкидыш в ходу при сроке 9 недель беременности.

Пример 2. Пациентка Д., 25 лет, госпитализирована в ковидный госпиталь с диагнозом: беременность 7 недель 5 дней; COVID-19, среднетяжелая форма; внебольничная двусторонняя пневмония без дыхательной недостаточности (O98.5/U07.1). При поступлении предъявляет жалобы на повышение температуры тела до 38,4°C, кашель, насморк. Объективно: температура тела при поступлении 38,2°C, частота дыхания 26/мин, отдышка при ходьбе, частота сердечных сокращений 90 ударов в минуту, SpO₂ – 95%. Мазок из носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР – положительный. На компьютерной томографии – 26% изменённой легочной ткани. Пациентка Д. получала терапию согласно клиническим рекомендациям «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и но-

ворожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19», версия 4 (05.07.2021). Длительность госпитализации – 10 дней. При лабораторном исследовании периферической крови получены следующие показатели: 8-изопростан – 175,30 пг/мл, 15-НЕТЕ – 1,52 нг/мл. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле $PI = -59,765 + 0,261 \times 8\text{-изопростан} + 4,798 \times 15\text{-НЕТЕ}$ составил (-6,73), свидетельствовал об отсутствии угрозы невынашивания беременности, что было подтверждено впоследствии рождением ребенка в срок.

Приведенные примеры наглядно показали точность наших расчетов. Таким образом, для оценки риска развития невынашивания беременности у женщин со среднетяжелым течением COVID-19 в первом триместре целесообразно применять представленную формулу, включающую концентрацию 8-изопростана и 15-НЕТЕ, что позволит своевременно выявлять группы риска и уменьшит частоту ранних репродуктивных потерь.

Заключение

Представленные данные позволяют предположить, что высокий уровень 8-изопростана и 15-НЕТЕ у женщин с COVID-19 среднетяжелого течения является патогенетически значимым для развития ранних потерь беременности и может служить основой для разработки формул прогнозирования невынашивания беременности.

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. Белокрыницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока // Акушерство и гинекология. 2021. №2. С.48–54. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54>
2. Овчинникова М.Б. Проблемы рисков при беременности, осложненной COVID-19: клинические наблюдения // MEDICUS. 2022. №1(43). С. 24–30. EDN: BKUDYG.
3. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Конышева О.В., Харченко Э.И. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2021. Т.27, №3. С.70–77. <https://doi.org/10.17116/repro20212703170>
4. Грузинова Е.Н., Орешников Е.В., Денисова Т.Г., Шорников А.И., Сидоров А.Е., Петрова А.Л., Сидорова Т.Н. Неразвивающаяся беременность на фоне COVID-19 // Здравоохранение Чувашии. 2022. №3. С.20–26. <https://doi.org/10.25589/GIDUV.2022.11.34.003>
5. Лаутеншлегер Л.В., Кушкумбаева М.Д., Турмагамбетова Е.Е. Беременность и перинатальные исходы у женщин с пневмонией, вызванной коронавирусом (COVID-19) // Университетская медицина Урала. 2022. Т.8, № 4(31). С.21–22. EDN: OYHNLX.
6. Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В., Лязгиан К.С., Жуковец И.В., Кривошекова Н.А. Гипоксия и окислительный стресс при COVID-19 как факторы, влияющие на течение заболевания и развитие осложнений

беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.90. С.74–82. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-74-82>

7. Duhig K., Chappell L.C., Shennan A.H. Oxidative stress in pregnancy and reproduction // *Obstet. Med.* 2016. Vol.9, Iss.3. P.113–116. <https://doi.org/10.1177/1753495X16648495>

8. Shahnawaz S., Nawaz U.S., Zaugg J., Hussain G., Malik N., Dogar M.Z., Malik S.A., Albrecht C. Dysregulated autophagy leads to oxidative stress and aberrant expression of ABC transporters in women with early miscarriage // *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol.10, Iss.11. Article number:1742. <https://doi.org/10.3390/antiox10111742>

9. Joó J.G., Sulyok E., Bódis J., Kornya L. Disrupted balance of the oxidant-antioxidant system in the pathophysiology of female reproduction: oxidative stress and adverse pregnancy outcomes // *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023. Vol.45, Iss.10. P.8091–8111. <https://doi.org/10.3390/cimb45100511>

10. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012. Vol.10. Article number:49. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>

11. Vrachnis N., Karavolos S., Iliodromiti Z., Sifakis S., Siristatidis C., Mastorakos G., Creatsas G. Review: Impact of mediators present in amniotic fluid on preterm labour // *In Vivo*. 2012. Vol.26, Iss.5. P.799–812.

12. Ishii T., Miyazawa M., Takanashi Y., Tanigawa M., Yasuda K., Onouchi H., Kawabe N., Mitsushita J., Hartman P.S., Ishii N. Genetically induced oxidative stress in mice causes thrombocytosis, splenomegaly and placental angiodyplasia that leads to recurrent abortion // *Redox. Biol.* 2014. Vol.14, Iss.2. P.679–685. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.05.001>

13. Wu F., Tian F., Zeng W., Liu X., Fan J., Lin Y., Zhang Y. Role of peroxiredoxin2 downregulation in recurrent miscarriage through regulation of trophoblast proliferation and apoptosis // *Cell Death Dis.* 2017. Vol.8, Iss.6. Article number:e2908. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.301>

14. Liang F., Huo X., Wang W., Li Y., Zhang J., Feng Y., Wang Y. Association of bisphenol A or bisphenol S exposure with oxidative stress and immune disturbance among unexplained recurrent spontaneous abortion women // *Chemosphere*. 2020. Vol.257. Article number:127035. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127035>

15. Pearson T., Zhang J., Arya P., Warren A.Y., Ortori C., Fakis A., Khan R.N., Barrett D.A. Measurement of vasoactive metabolites (hydroxyeicosatetraenoic and epoxyeicosatrienoic acids) in uterine tissues of normal and compromised human pregnancy // *J. Hypertens.* 2010. Vol.28, Iss.12. P.2429–2437. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833e86aa>

16. 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. Т.3, №3. С.136–140. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-136-140>

17. 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>

18. Kikut J., Komorniak N., Ziętek M., Palma J., Szczuko M. Inflammation with the participation of arachidonic (AA) and linoleic acid (LA) derivatives (HETEs and HODEs) is necessary in the course of a normal reproductive cycle and pregnancy // *J. Reprod. Immunol.* 2020. Vol.141. Article number:103177. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103177>

19. Eghtedari A.R., Safizadeh B., Vaezi M.A., Kalantari S., Tavakoli-Yaraki M. Functional and pathological role of 15-Lipoxygenase and its metabolites in pregnancy and pregnancy-associated complications // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2022. Vol.161. Article number:106648. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2022.106648>

20. Toy H., Camuzcuoglu H., Camuzcuoglu A., Celik H., Aksoy N. Decreased serum prolidase activity and increased oxidative stress in early pregnancy loss // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010. Vol.69, Iss.2. P.122–127. <https://doi.org/10.1159/000262608>

REFERENCES

1. Belokrinitskaya T.E., Artymuk N.V., Filippov O.S., Shifman Ye.M. [Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East]. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2021; 2:48–54 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54>

2. Ovchinnikova M.B. [Risk problems in pregnancy complicated by COVID-19: clinical observations]. *MEDICUS* 2022; 1-43:24–30 (in Russian).

3. Adamyan L.V., Vechorko V.I., Konyshva O.V., Kharchenko E.I. [Pregnancy and COVID-19: current issues (literature review)]. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction* 2021; 27(3):70–77 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro20212703170>

4. Gruzinova Ye.N., Oreshnikov YE.V., Denisova T.G., Shornikov A.I., Sidorov A.E., Petrova A.L., Sidorova T.N. [Non-developing pregnancy against the background of COVID-19]. *Zdravookhraneniye Chuvashii* 2022; 3:20–26 (in Russian). <https://doi.org/10.25589/GIDUV.2022.11.34.003>

5. Lautenshleger L.V., Kushkumbayeva M.D., Turmagambetova Ye.E. [Pregnancy and perinatal outcomes in women with pneumonia, caused by coronavirus (COVID-19)]. *Universitetskaya meditsina Urala* 2022; 8(4-31):21–22 (in Russian).
6. Andriyevskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Lyazgiyan K.S., Zhukovets I.V., Krivoshechkova N.A. [Hypoxia and oxidative stress in COVID-19 as factors affecting the course of the disease and the development of complications in pregnancy]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 90:74–82 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-74-82>
7. Duhig K., Chappell L.C., Shennan A.H. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstet. Med.* 2016; 9(3):113–116. <https://doi.org/10.1177/1753495X16648495>
8. Shahnawaz S., Nawaz U.S., Zaugg J., Hussain G., Malik N., Dogar M.Z., Malik S.A., Albrecht C. Dysregulated autophagy leads to oxidative stress and aberrant expression of ABC transporters in women with early miscarriage. *Anti-oxidants (Basel)* 2021; 10(11):1742. <https://doi.org/10.3390/antiox10111742>
9. Joó J.G., Sulyok E., Bódis J., Kornya L. Disrupted balance of the oxidant-antioxidant system in the pathophysiology of female reproduction: oxidative stress and adverse pregnancy outcomes. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023; 45(10):8091–8111. <https://doi.org/10.3390/cimb45100511>
10. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10:49. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>
11. Vrachnis N., Karavolos S., Iliodromiti Z., Sifakis S., Siristatidis C., Mastorakos G., Creatsas G. Review: Impact of mediators present in amniotic fluid on preterm labour. *In Vivo* 2012; 26(5):799–812.
12. Ishii T., Miyazawa M., Takanashi Y., Tanigawa M., Yasuda K., Onouchi H., Kawabe N., Mitsushita J., Hartman P.S., Ishii N. Genetically induced oxidative stress in mice causes thrombocytosis, splenomegaly and placental angiodyplasia that leads to recurrent abortion. *Redox Biol.* 2014; 14(2):679–685. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.05.001>
13. Wu F., Tian F., Zeng W., Liu X., Fan J., Lin Y., Zhang Y. Role of peroxiredoxin2 downregulation in recurrent miscarriage through regulation of trophoblast proliferation and apoptosis. *Cell Death Dis.* 2017; 8(6):2908. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.301>
14. Liang F., Huo X., Wang W., Li Y., Zhang J., Feng Y., Wang Y. Association of bisphenol A or bisphenol S exposure with oxidative stress and immune disturbance among unexplained recurrent spontaneous abortion women. *Chemosphere* 2020; 257:127035. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127035>
15. Pearson T., Zhang J., Arya P., Warren A.Y., Ortore C., Fakis A., Khan R.N., Barrett D.A. Measurement of vasoactive metabolites (hydroxyeicosatetraenoic and epoxyeicosatrienoic acids) in uterine tissues of normal and compromised human pregnancy. *J. Hypertens.* 2010; 28(12):2429–2437. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833e86aa>
16. Sosnova E.A., Bolevich S.B., Pokaleneva M.Sh. [Pathophysiological role of free radical processes in pregnancies end in miscarriage]. *Arkhiv akusherstva i ginekologii imeni V.F.Snegireva = V.F.Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology* 2016; 3(3):136–140 (in Russian). <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-136-140>
17. 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>
18. Kikut J., Komorniak N., Ziętek M., Palma J., Szczuko M. Inflammation with the participation of arachidonic (AA) and linoleic acid (LA) derivatives (HETEs and HODEs) is necessary in the course of a normal reproductive cycle and pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2020; 141:103177. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103177>
19. Eghtedari A.R., Safizadeh B., Vaezi M.A., Kalantari S., Tavakoli-Yaraki M. Functional and pathological role of 15-Lipoxygenase and its metabolites in pregnancy and pregnancy-associated complications. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2022; 161:106648. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2022.106648>
20. Toy H., Camuzcuoglu H., Camuzcuoglu A., Celik H., Aksoy N. Decreased serum prolidase activity and increased oxidative stress in early pregnancy loss. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010; 69(2):122–127. <https://doi.org/10.1159/000262608>

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

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

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

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor of 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

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

Ольга Леонидовна Кутепова, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: helga1509_84@mail.ru

Ol'ga L. Kutepova, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: helga1509_84@mail.ru

*Поступила 12.09.2024
Принята к печати 30.09.2024*

*Received September 12, 2024
Accepted September 30, 2024*