

УДК 618.39[(611.16:611-018.74+577.175.8)616-092]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-109-115

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО
ФАКТОРА РОСТА И ПРОСТАГЛАНДИНА F2 α В РАЗВИТИИ 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. Введение. В последнее десятилетие активно изучают сосудистые факторы роста и простагландины в контексте регуляции ангиогенеза и их роли в патологии беременности. Анализ современной литературы показал отсутствие исследований, доказывающих вовлечение сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и простагландина (PG) F2 α в патогенез раннего невынашивания беременности, ассоциированного с цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией. **Цель:** изучить содержание VEGF-A и PG F2 α в периферической крови и определить их значение для прогноза невынашивания беременности при обострении хронической ЦМВ инфекции на сроке 6-7 недель. **Материалы и методы.** В исследование типа случай-контроль были включены 65 беременных женщин. Основную группу составили 35 пациенток с обострением хронической ЦМВ инфекции на сроке 6-7 недель. Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых женщин на том же сроке беременности. ЦМВ инфекцию диагностировали по наличию антител класса M и G методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также по ДНК ЦМВ, выявляемой методом ПЦР. Методом ИФА в сыворотке крови определяли содержание VEGF-A и PG F2 α . **Результаты.** При обострении ЦМВ инфекции на сроке 6-7 недель было установлено снижение концентрации VEGF-A до 10,35 \pm 0,05 нг/мл при одновременном повышении уровня PG F2 α до 1092 \pm 13,33 пг/мл в сравнении с показателями контрольной группы (16,56 \pm 0,04 нг/мл и 720 \pm 9,21 пг/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 = -231,377 + 13,694 \times VEGF-A + 0,052 \times PG F2 α , где ПИ (прогностический индекс) – дискриминантная функция, граничное значение которой (-32,92). При ПИ равном или большем граничного значения было возможно прогнозировать угрозу невынашивания беременности на сроке 6-7 недель при обострении ЦМВ инфекции. ПИ меньшее граничного значения указывало на отсутствие такой угрозы в данный период беременности. **Заключение.** Полученные результаты позволяют установить патогенетическую значимость нарушений содержания VEGF-A, PG F2 α в реализации невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции на сроке 6-7 недель, что может служить основой для расширения диагностических и лечебных мероприятий при данной патологии.

Ключевые слова: сосудистый эндотелиальный фактор роста, простагландин F2 α , невынашивание беременности, цитомегаловирусная инфекция.

**PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
AND PROSTAGLANDIN F2 α IN THE DEVELOPMENT OF PREGNANCY LOSS IN
CYTOMEGALOVIRUS INFECTION**

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

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, профессор ДВО РАН, 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.), Professor of FEB RAS, 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. Патогенетическое значение сосудистого эндотелиального фактора роста и простагландина F2 α в развитии невынашивания беременности при цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.95. С.109–115. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-109-115

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N. Pathogenetic significance of vascular endothelial growth factor and prostaglandin F2 α in the development of pregnancy loss in cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):109–115 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-109-115

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

SUMMARY. Introduction. In the past decade, vascular growth factors and prostaglandins have been actively studied in the context of angiogenesis regulation and their role in pregnancy pathologies. A review of the current literature reveals a lack of data proving the involvement of vascular endothelial growth factor (VEGF) A and prostaglandin (PG) F2 α in the pathogenesis of early pregnancy loss associated with exacerbation of cytomegalovirus (CMV) infection. **Aim.** To investigate the levels of VEGF-A and PG F2 α in peripheral blood and determine their prognostic significance in pregnancy loss during exacerbation of chronic CMV infection at 6–7 weeks of gestation. **Materials and methods.** A case-control study was conducted, involving 65 pregnant women. The main group included 35 patients experiencing exacerbation of chronic CMV infection at 6–7 weeks of pregnancy. The control group consisted of 30 practically healthy women at 6–7 weeks of pregnancy. CMV infection was diagnosed by the presence of IgM and IgG antibodies using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and the detection of CMV DNA by polymerase chain reaction (PCR). Serum VEGF-A and PG F2 α levels were measured using ELISA. **Results.** During exacerbation of CMV infection at 6–7 weeks of pregnancy, a decrease in VEGF-A concentration to 10.35 ± 0.05 ng/mL was observed, along with an increase in PG F2 α levels to 1092 ± 13.33 pg/mL, compared to the control group values (16.56 ± 0.04 ng/mL and 720 ± 9.21 pg/mL, respectively). To analyze the selected evaluation criteria, a discriminant function with a probability of differences of at least 95% was determined. A discriminant equation was derived for this study, which has the form: $PI = -231.377 + 13.694 \times VEGF-A + 0.052 \times PG F2\alpha$, where PI is the discriminant function with a threshold value of -32.92. When PI is equal to or greater than the threshold value, it is possible to predict the risk of pregnancy loss at 6–7 weeks of gestation during an exacerbation of cytomegalovirus infection. A PI less than the threshold value indicates the absence of such a risk during this period of pregnancy. **Conclusion.** The obtained results confirm the pathogenetic significance of VEGF-A and PG F2 α dysregulation in the development of pregnancy loss during CMV infection exacerbation at 6–7 weeks. These findings may serve as the basis for expanding diagnostic and therapeutic approaches in this pathology.

Key words: vascular endothelial growth factor; prostaglandin F2 α ; pregnancy loss; cytomegalovirus infection.

Важнейшей проблемой практического акушерства до настоящего времени является невынашивание беременности. Его причины чрезвычайно многообразны, однако ведущими остаются инфекционные факторы [1–3]. У 75–85% пациенток с данной патологией персистируют цитомегаловирусы (ЦМВ) и вирусы простого герпеса [4]. Они провоцируют развитие поражения эндотелия сосудов, препятствуют нормальному течению инвазии и формированию плаценты, оказывают прямое и опосредованное эмбриотоксическое воздействие [5].

Рост и развитие плода зависят от функции плаценты, и, главным образом, от плацентарного кровообращения, определяющегося содружественным взаимодействием факторов роста и их рецепторов [6–8]. К циркулирующим проангиогенным белкам, секретируемым плацентой, относят сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) A и, в меньшей степени, плацентарный фактор роста, которые во многом контролируют процесс ангиогенеза плаценты и функциональную активность трофобласта [9]. Миграция и внедрение последнего в материнские спиральные артерии приводит к созданию общей циркуляции с высоким потоком и низким сосудистым сопротивлением. Недостаточная инвазия трофобласта способствует снижению плацентарного кровообращения, а также продукции провоспалительных цитокинов [10, 11].

Обострение ЦМВ инфекции в период гестации ассоциировано с высокой активностью фосфолипазы A2 [12]. Под действием данного энзима из липидов клеточных мембран высвобождается арахидоновая кис-

лота, которая поэтапно превращается в простаглицлин, тромбосан A2, а в дальнейшем и в другие простаглицлины (PG) с участием фермента циклооксигеназы [12, 13]. PG, в свою очередь, воздействуют на гладкомышечные клетки матки, тем самым способствуя ее «созреванию», усиливая сократительную активность миометрия, вызывая спазм сосудов и очаговую ишемию тканей, приводя к прерыванию беременности [14]. Кроме того, PG могут способствовать синтезу ангиогенных факторов и/или напрямую регулировать функции эндотелиальных клеток [15]. PG F2 α стимулирует экспрессию гена VEGF-A и секрецию данного белка в клетках трофобласта за счет активации сигнальных путей, включающих митоген-активируемую протеинкиназу, фосфоинозитид-3-киназу [16], а также NO-синтазу [17]. Следовательно, нарушение продукции VEGF-A и PG F2 α , участвующих в процессе ангиогенеза и трофобластической инвазии, может рассматриваться как патогенетический предиктор, определяющий формирование осложнений беременности, включая её преждевременное прерывание. Цель исследования: изучить содержание VEGF-A и PG F2 α в периферической крови и определить их значение для прогноза невынашивания беременности при обострении хронической ЦМВ инфекции на сроке 6–7 недель.

Материалы и методы исследования

Обследование беременных женщин и набор материала проводились в женской консультации №2 и гинекологическом отделении ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». Формирование

групп исследования, измерение биохимических показателей, анализ медицинских карт пациенток проводили в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ДНЦ ФПД.

В исследование типа случай-контроль были включены 65 беременных женщин. Основную группу составили 35 пациенток гинекологического отделения с обострением хронической ЦМВ инфекции на сроке 6-7 недель. Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых женщин, наблюдавшихся по поводу беременности в женской консультации. Среднее значение срока гестации составило $6,28 \pm 0,70$ и $6,73 \pm 0,67$ недель соответственно для основной и контрольной групп. В возрастных показателях исследуемых групп отличий не выявлено – средний возраст пациенток основной группы составил: $26,24 \pm 7,82$ года, в контрольной группе – $26,86 \pm 7,20$ года. Исследование было одобрено локальным 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.

Критерии включения пациенток в основную группу: подтвержденное лабораторными данными обострение хронической ЦМВ инфекции на сроке 6-7 недель беременности, наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании, возраст женщин от 18 до 35 лет. Критерии включения беременных в контрольную группу: срок гестации 6-7 недель, наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании, возраст 18-35 лет. Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВ инфекция, наличие острых воспалительных заболеваний экстрагенитальной локализации, акушерской патологии, а также других инфекций в стадии обострения, в том числе: герпес 1 и 2 типа, грипп, и т.д., возраст менее 18 и более 35 лет.

Клинический диагноз первичной ЦМВ инфекции устанавливали по наличию в периферической крови иммуноглобулина (Ig) М к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности <50%), ДНК ЦМВ в крови или моче; обострение ЦМВ инфекции – по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности >65%), а также ДНК ЦМВ в крови или моче и в соскобах с буккального эпителия и слизистой оболочки матки. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) устанавливали наличие антител IgM и IgG к ЦМВ, индекс авидности на планшетном фотометре «StatFax-2100» (США) с применением наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия); количественное определение концентрации VEGF-A и PG F2 α проводилось с помощью наборов ЗАО «БиоХим-Мак» (Москва) и фирмы «Cloud-Clone Corp.» (США), соответственно, согласно протоколам производителя. ДНК ЦМВ выявляли в режиме реального времени (Real-Time PCR) на ПЦР-анализаторе ДТ-96 с исполь-

зованием наборов «НПО ДНК-технология» (Россия) соблюдая инструкции производителя.

Для проведения статистического анализа использовался пакет программ IBM SPSS Statistics 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Проверка выборок на нормальность проводилась методами Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Описательные статистики численных показателей представлены как среднее значение (M) \pm 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 различий принимали $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Разработка формулы определения прогностического индекса проводилась методом дискриминантного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе содержания VEGF-A в группах наблюдения были выявлены существенные различия. Так, у беременных основной группы его концентрация составила $10,35 \pm 0,05$ нг/мл, что было ниже по сравнению с аналогичным показателем у женщин контрольной группы – $16,56 \pm 0,04$ нг/мл ($p < 0,001$). Динамика изменений уровня PG F2 α имела противоположную картину. Наблюдалось увеличение концентрации PG F2 α в сыворотке крови пациенток в основной группе до $1092,00 \pm 13,33$ пг/мл, тогда как в контрольной группе данный показатель составил $720,00 \pm 9,21$ пг/мл ($p < 0,001$). Согласно современным исследованиям нарушение продукции VEGF-A является одним из ключевых факторов формирования сосудистой дисфункции при невынашивании беременности [18]. Рядом авторов было установлено, что при нарушении экспрессии VEGF-A увеличивается сопротивление сосудов матки, угнетается плацентарный ангиогенез, снижается кровоснабжение эндометрия, что приводит к гибели эмбриона и ранней потери беременности [10, 11, 19]. Обнаруженные нами изменения изучаемых параметров при обострении хронической ЦМВ инфекции, по нашему мнению, могут способствовать нарушению процессов ангиогенеза, трофобластической инвазии и дифференцировки трофобласта, поддерживаемых ангиогенным фактором VEGF-A и PG F2 α , что влечет за собой нарушение формирования плаценты и маточно-плацентарной сосудистой сети. Учитывая полученные данные, можно полагать, что снижение концентрации VEGF-A и увеличение уровня PG F2 α у женщин при обострении ЦМВ инфекции в ранние периоды гестации может стать причиной невынашивания беременности.

Оценка достоверности выводов 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:

$$\text{ПИ} = -231,377 + 13,694 \times \text{VEGF-A} + 0,052 \times \text{PG F2}\alpha,$$

где ПИ – дискриминантная функция, граничное значение которой (-32,92).

По нашим расчетам при ПИ равном или большем граничного значения можно прогнозировать угрозу невынашивания беременности на сроке 6-7 недель при обострении ЦМВ инфекции. ПИ меньше граничного значения указывает на отсутствие такой угрозы в данный период беременности.

В дальнейшем была проведена проверка работоспособности формулы на независимой выборке женщин ($n = 38$) с обострением ЦМВ инфекции. Правильный прогноз определялся в 97% случаев, что подтверждало высокую эффективность представленной формулы. Далее приведены примеры конкретной реализации формулы прогнозирования невынашивания беременности.

Пример 1. Больная И., 23 л., на сроке гестации 7 недель госпитализирована в стационар гинекологического отделения ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница» с жалобами на тянущие боли внизу живота, слизисто-сукровичные выделения из половых путей. Иммуноферментным методом анализа выявлены антитела класса М к ЦМВ, индекс avidности составил 96%. По данным ультразвукового исследования в полости матки плодное яйцо с эмбрионом 6 недель 4 дня. Сердцебиение эмбриона регистрируется. Выявлен гипертонус матки. Внутренний зев сомкнут. Ниже плодного яйца гематома небольших размеров (отслойка ворсинчатого хориона). Диагноз: беременность 6-7 недель; угрожающий самопроизвольный выкидыш; реактивация хронической ЦМВ инфекции, стадия обострения. При лабораторном исследовании крови были получены следующие показатели: содержание VEGF-A в сыворотке крови – 10,37 нг/мл, концентрация PG F2 α – 1110,0 пг/мл. ПИ, рассчитанный по формуле, составил -31,657, что свидетельствовало о высоком риске прерывания беременности, в связи с чем, пациентка была отнесена в группу риска по развитию невынашивания беременности на сроке 6-7 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 беременность прервалась.

Пример 2. Пациентка Я., 29 л., находилась на приеме у перинатолога в женской консультации №2 ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». В периферической крови были выявлены антитела класса М к ЦМВ, индекс avidности составил 90%. Диагноз: беременность 7 недель; хроническая ЦМВ инфекция, стадия обострения. По данным ультразвукового исследования в полости матки определялся эмбрион, соответствующий 7 недельной беременности. Сердцебиение эмбриона регистрировалось. Внутренний зев был сомкнут. При лабораторном исследовании крови были получены следующие показатели: содержание VEGF-A в сыворотке крови – 10,26 нг/мл, концентрация PG F2 α – 1060,0 пг/мл. ПИ, рассчитанный по формуле, составил -35,757, что позволило прогнозировать отсутствие риска угрозы невынашивания беременности. Беременность пациентки была успешно завершена.

Приведенные примеры наглядно показали точность прогнозирования невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции в первом триместре с помощью разработанной нами формулы. Следовательно, для оценки риска развития невынашивания беременности у женщин с обострением хронической ЦМВ инфекции на сроке 6-7 недель можно использовать разработанную формулу, включающую концентрацию VEGF-A и PG F2 α , что позволит своевременно выявлять группы риска и назначать необходимую сохраняющую терапию, направленную на пролонгирование беременности.

Заключение

Полученные результаты исследования позволяют установить патогенетическую значимость нарушений содержания VEGF-A, PG F2 α в реализации невынашивания беременности при обострении ЦМВИ на сроке 6-7 недель, что может служить основой для расширения диагностических и лечебных мероприятий при данной патологии беременных.

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. Былым Г.В., Носкова О.В., Литвинова Е.В., Коробова М.И., Чурилов А.А. Вопрос прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2022. Т.26, №3. С.237–241. EDN: TUOLJC.
2. Сушко Т.А., Еремеева Д.Р., Зайнулина М.С. Роль герпесвирусных инфекций в генезе репродуктивных потерь // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2019. №2. С.44–48. EDN: МХСJBD.

3. Джумагалиева А.С., Актаева Л.М., Исенова С.Ш., Эгле Б., Санатбаева А.А., Юань Д.Л., Абишева А.О. Со-временные данные о роли инфекционно-воспалительных процессов в этиологии преждевременных родов // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2018. №4. С.1–6. EDN: YWIQFN.
4. Осмоналиева С.Т. Самопроизвольные выкидыши: клиничко-морфологические аспекты (обзор литературы) // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева. 2013. №2. С.104–108. EDN: PZJPHN.
5. Брагина Т.В., Петров Ю.А., Арндт И.Г., Евдокимова Е.П., Чернавский В.В. Клиничко-диагностические и пато-генетические аспекты неразвивающейся беременности // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2020. Т.22, №10. С.6–9. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-10-6-9>
6. Демченко Н.С., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б. Патогенез невынашивания беременности: роль сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A) (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. 2012. Т.11, №103. С.26–29. EDN: PIWQNP.
7. Burton G.J., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta // *Reproduction*. 2009. Vol.138, Iss.6. P.895–902. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0092>
8. Gonzalez-Pacheco F.R., Deudero J.J., Castellanos M.C., Castilla M.A., Alvarez-Arroyo M.V., Yagüe S., Caramelo C. Mechanisms of endothelial response to oxidative aggression: protective role of autologous VEGF and induction of VEGFR2 by H₂O₂ // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006. Vol.291, Iss.3. H.1395–H.1401. <https://doi.org/10.1152/ajpheart>
9. Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых на-рушений у беременных с синдромом задержки развития плода // Казанский медицинский журнал. 2015. Т.96, №2. С.220–223. <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-220>
10. Енькова Е.В., Хоперская О.В. Ценность определения концентраций кальцидиола и сосудисто-эндотелиаль-ного фактора роста для прогнозирования неразвивающейся беременности // Научные результаты биомедицинских исследований. 2018. Т.4, №4. С.69–78. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-8>
11. Kim M., Park H.J., Seol J.W., Jang J.Y., Cho Y.S., Kim K.R., Choi Y., Lydon J.P., Demayo F.J., Shibuya M., Ferrara N., Sung H.K., Nagy A., Alitalo K., Koh G.Y. VEGF-A regulated by progesterone governs uterine angiogenesis and vas-cular remodeling during pregnancy // *EMBO Mol. Med.* 2013. Vol.5, Iss.9. P.1415–1430. <https://doi.org/10.1002/emmm.201302618>
12. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиенко Н.Н., Гориков И.Н. Взаимосвязь окисли-тельного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза в плаценте при цитомегаловирусной инфек-ции в первом триместре // *Acta Biomedica Scientifica*. 2019. Т.4, №2. С.16–22. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.2>
13. Gomez-Lopez N., Romero R., Plazyo O., Panaitescu B., Furcron A.E., Miller D., Roumayah T., Flom E., Hassan S.S. Intra-amniotic administration of HMGB1 induces spontaneous preterm labor and birth // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016. Vol.75, Iss.1. P.3–7. <https://doi.org/10.1111/aji.12443>
14. Николаева А.С., Танышева Г.А. Современные аспекты прогнозирования и профилактики преждевременных родов. Обзор литературы // *Наука и здравоохранение*. 2019. Т.21, №5. С.23–36. EDN: AMFXLX.
15. Pozzi A, Zent R. Regulation of endothelial cell functions by basement membrane- and arachidonic acid-derived products // *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2009. Vol.1, Iss.2. P.254–272. <https://doi.org/10.1002/wsbm.7>
16. Kaczynski P., Goryszewska E., Baryla M., Waclawik A. Prostaglandin F₂α stimulates angiogenesis at the embryo-maternal interface during early pregnancy in the pig // *Theriogenology*. 2020. Vol.15, Iss.142. P.169–176. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.09.046>
17. Wang Y., Wang J.N., Liu Z.J., Wei X., Xiao X., Wang D.W. Arachidonic acid epoxygenases and their metabolites promote angiogenesis // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2005. Vol.33, Iss.12. P.1122–1131.
18. Banerjee P., Ghosh S., Dutta M., Subramani E., Khalpada J., Roychoudhury S., Chakravarty B., Chaudhury K. Identification of key contributory factors responsible for vascular dysfunction in idiopathic recurrent spontaneous mis-carriage // *PLoS One*. 2013. Vol.8, Iss.11. Article number:e80940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080940>
19. Таболова В.К., Корнеева И.Е., Донников А.Е., Бурменская О.В., Маслова М.А., Смольникова В.Ю. Профиль локальной экспрессии генов ростовых факторов и цитокинов в эндометрии периода «имплантационного окна» при хроническом эндометрите // *Акушерство и гинекология*. 2014. №12. С.74–78. EDN: TESOUT.

REFERENCES

1. Bylym G.V., Noskova O.V., Litvinova YE.V., Korobova M.I., Churilov A.A. [Purpose of the work: to study the prin-ciples of pregravid training in women with recurrent miscarriage]. *Vestnik gigiyeny i epidemiologii = Vestnik of hygiene and epidemiology* 2022; 26(3):237–241 (in Russian).
2. Sushko T.A., Yeremeyeva D.R., Zaynulina M.S. [Role of herpesvirus infections in the genesis of reproductive losses]. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga = Obstetrics and gynaecology of St. Petersburg* 2019; 2:44–48 (in Russian).
3. Dzhumagaliyeva A.S., Aktaeva L.M., Icenova C.Sh., Egle B., Sanatbayeva A.A., Yuan D.L., Abisheva A.O. [Modern

data of the role of infectious and inflammatory processes in the etiology of preterm birth]. *Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta = Vestnik KazNMU*. 2018; 4:1–6 (in Russian).

4. Osmonaliyeva S.T. [Spontaneous abortion: clinicomorphological aspects]. *Vestnik Kyrgyzskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii imeni I.K. Akhunbayeva = Vestnik of KSMA named after I.K. Akhunbaev* 2013; 2:104–108 (in Russian).

5. Bragina T.V., Petrov Yu.A., Arndt I.G., Yevdokimova YE.P., Chernavskiy V.V. [Clinical-diagnostic and pathogenetic aspects of non-developing pregnancy]. *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal «Pul's» = Medical & pharmaceutical journal «Pulse»* 2020; 22(10):6–9 (in Russian). <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-10-6-9>

6. Demchenko N.S., Bashmakova N.V., Tretyakova T.B. [Pathogenesis of the pregnancy loss: role of the vascular endothelial growth factor (VEGF-A)]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal* 2012; 11(103):26–29 (in Russian).

7. Burton G.J., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta. *Reproduction* 2009; 138(6):895–902. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0092>

8. Gonzalez-Pacheco F.R., Deudero J.J., Castellanos M.C., Castilla M.A., Alvarez-Arroyo M.V., Yagüe S., Caramelo C. Mechanisms of endothelial response to oxidative aggression: protective role of autologous VEGF and induction of VEGFR2 by H₂O₂. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006; 291(3):1395–1401. <https://doi.org/10.1152/ajpheart>

9. Ul'yanina Ye.V., Fatkullin I.F. [Vascular endothelial growth factor role in predicting vascular disorders in pregnant with fetal growth restriction syndrome]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal* 2015; 96(2):220–223 (in Russian). <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-220>

10. En'kova Ye.V., Khoperskaya O.V. [The value of determining concentrations of calcidiol and vascular endothelial growth factor to predict non-developing pregnancy]. *Nauchnyye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy = Research results in biomedicine* 2018; 4(4):69–78 (in Russian). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-8>

11. Kim M., Park H.J., Seol J.W., Jang J.Y., Cho Y.S., Kim K.R., Choi Y., Lydon J.P., Demayo F.J., Shibuya M., Ferrara N., Sung H.K., Nagy A., Alitalo K., Koh G.Y. VEGF-A regulated by progesterone governs uterine angiogenesis and vascular remodeling during pregnancy. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5(9):1415–1430. <https://doi.org/10.1002/emmm.201302618>

12. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N., Gorikov N.N. [Effect of oxidative stress and fatty acids disbalance on the development of apoptosis in the placenta with cytomegalovirus infection in the first trimester] *Acta Biomedica Scientifica* 2019; 4(2):16–22 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.2>

13. Gomez-Lopez N., Romero R., Plazyo O., Panaitescu B., Furcron A.E., Miller D., Roumayah T., Flom E., Hassan S.S. Intra-amniotic administration of HMGB1 induces spontaneous preterm labor and birth. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 75(1):3–7. <https://doi.org/10.1111/aji.12443>

14. Nikolayeva A.S., Tanysheva G.A. [Modern aspects of prediction and prevention of preterm labor according to published data. literature review]. *Nauka i zdavookhraneniye = Science & Healthcare* 2019; 21(5):23–36 (in Russian).

15. Pozzi A, Zent R. Regulation of endothelial cell functions by basement membrane- and arachidonic acid-derived products. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2009; 1(2):254–272. <https://doi.org/10.1002/wsbm.7>

16. Kaczynski P., Goryszewska E., Baryla M., Waclawik A. Prostaglandin F₂α stimulates angiogenesis at the embryo-maternal interface during early pregnancy in the pig. *Theriogenology* 2020; 15(142):169–176. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.09.046>

17. Wang Y., Wang J.N., Liu Z.J., Wei X., Xiao X., Wang D.W. [Arachidonic acid epoxygenases and their metabolites promote angiogenesis]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2005; 33(12):1122–1131 (in Chinese).

18. Banerjee P., Ghosh S., Dutta M., Subramani E., Khalpada J., Roychoudhury S., Chakravarty B., Chaudhury K. Identification of key contributory factors responsible for vascular dysfunction in idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. *PLoS One* 2013; 8(11):e80940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080940>

19. Tabolova V.K., Korneyeva I.E., Donnikov A.E., Burmenskaya O.V., Maslova M.A., Smol'nikova V.Yu. [The local endometrial expression profile of the growth factor and cytokine genes during the implantation window in chronic endometritis]. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2014; 12:74–78 (in Russian).

Информация об авторах:

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, профессор ДВО РАН, 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.), Professor of FEB RAS, 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

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 04.09.2024
Принята к печати 22.11.2024*

*Received September 04, 2024
Accepted November 22, 2024*