

УДК 612.121[(577.127.4+547.295.96)001.8:(618.39:616-037)]«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-62-69

ИССЛЕДОВАНИЕ 8 ИЗОПРОСТАНА И 12-ГИДРОКСИЭЙКОЗАТЕТРАЕНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У ЖЕНЩИН С COVID-19

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Согласно современным исследованиям новая коронавирусная инфекция (COVID-19) оказывает неблагоприятное воздействие на течение беременности и ее исходы. Однако данные относительно причин преждевременных родов у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, представлены недостаточно полно. **Цель.** Определить значения концентраций 8-изопростана и 12-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (HETE) в сыворотке крови для прогнозирования преждевременных родов у беременных с COVID-19. **Материалы и методы.** В проспективное сравнительное исследование вошли три группы беременных женщин: основная (n = 42) – пациентки с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения (внебольничная пневмония) и угрозой преждевременных родов; группа сравнения – пациентки (n = 51) с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения (внебольничная пневмония) без угрозы преждевременных родов; контрольная (n = 35) – пациентки без угрозы преждевременных родов, не болевшие COVID-19 ранее и на момент обследования. Верификацию диагноза осуществляли путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из рото- и носоглотки методом полимеразной цепной реакции, а также с учетом современных клинико-рентгенологических критериев вирусного поражения легких при использовании специализированных методов лучевой диагностики (по показаниям). В сыворотке венозной крови методом иммуноферментного анализа исследовали содержание 8-изопростана с помощью наборов реагентов «Cayman Chemical» (США), 12-HETE – «Enzo Life Sciences» (США). **Результаты.** У женщин основной группы концентрации 8-изопростана (381,85 (375,43; 388,30) пг/мл) и 12-HETE (8,73 (8,48; 8,81) нг/мл) были выше, чем в группе сравнения (200,0 (185,33; 210,99) пг/мл и 2,99 (2,31; 3,41) нг/мл, соответственно) и в контрольной группе (178,20 (173,35; 184,0) пг/мл, $p < 0,001$ и 2,22 (1,96; 2,35) нг/мл, $p < 0,001$, соответственно). На основе дискриминантного анализа была разработана математическая модель расчета прогностического индекса риска развития преждевременных родов (ПИПР): $\text{ПИПР} = -7,607 + 0,022 \times 8\text{-изопростан} + 0,309 \times 12\text{-HETE}$. Пороговое значение ПИПР составило 3,244. При значениях $\text{ПИПР} \geq 3,244$ риск наступления преждевременных родов был высоким, т.е. абсолютные значения ПИПР прямо пропорциональны риску преждевременных родов. При $\text{ПИПР} < 3,244$ риск наступления преждевременных родов отсутствовал. У 38 женщин основной группы было получено полное совпадение предсказанного и фактического результата (90%). **Заключение.** Выявлено повышение уровней 8-изопростана и 12-HETE у женщин с COVID-19 в третьем триместре беременности. Концентрация 8-изопростана и 12-HETE в сыворотке крови у женщин со среднетяжелым течением COVID-19 в третьем триместре гестации является одним из маркеров развития у них преждевременных родов.

Ключевые слова: беременность, COVID-19, преждевременные роды, 8-изопростан, 12-гидроксиэйкозатетраеновая кислота.

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., Дорофиев Н.Н., Довжикова И.В. Исследование 8 изопростана и 12-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты в периферической крови для прогнозирования преждевременных родов у женщин с COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.62–69. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-62-69

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dorofienko N.N., Dovzhikova I.V. Investigation of 8-isoprostane and 12-hydroxyeicosatetraenoic acid in peripheral blood for predicting preterm birth in women with COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):62–69 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-62-69

INVESTIGATION OF 8-ISOPROSTANE AND 12-HYDROXYEICOSATETRAENOIC ACID IN PERIPHERAL BLOOD FOR PREDICTING PRETERM BIRTH IN WOMEN WITH COVID-19

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

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

SUMMARY. Introduction. According to current research, the novel coronavirus infection (COVID-19) has an adverse impact on pregnancy and its outcomes. However, data on the causes of preterm birth in women who had COVID-19 during the current pregnancy remain insufficient. **Aim.** To determine serum concentrations of 8-isoprostane and 12-hydroxyeicosatetraenoic acid (12-HETE) as predictors of preterm birth in pregnant women with COVID-19. **Materials and methods.** This prospective comparative study involved three groups of pregnant women. The main group (n = 42) included patients diagnosed with moderately severe COVID-19 (community-acquired pneumonia) and threatened preterm labor. The comparison group (n = 51) comprised patients with moderately severe COVID-19 (community-acquired pneumonia) but without threatened preterm labor. The control group (n = 35) consisted of patients without threatened preterm labor and no history of COVID-19, either previously or at the time of examination. Diagnosis was confirmed by detecting SARS-CoV-2 RNA in oropharyngeal and nasopharyngeal swabs by polymerase chain reaction (PCR), as well as current clinical and radiological criteria of viral lung involvement using specialized imaging methods (as indicated). Serum 8-isoprostane was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with Cayman Chemical (USA) reagent kits, and 12-HETE was determined using Enzo Life Sciences (USA) reagent kits. **Results.** In the main group, the median serum 8-isoprostane concentration was 381.85 (375.43–388.30) pg/mL and 12-HETE was 8.73 (8.48–8.81) ng/mL – both higher than in the comparison group (200.00 (185.33–210.99) pg/mL and 2.99 (2.31–3.41) ng/mL) and the control group (178.20 (173.35–184.00) pg/mL, p<0.001; 2.22 (1.96–2.35) ng/mL, p<0.001, respectively). Based on discriminant analysis, a mathematical model was developed to calculate a prognostic risk index for preterm birth (PRIPB): $PRIPB = -7.607 + 0.022 \times 8\text{-isoprostane} + 0.309 \times 12\text{-HETE}$. The threshold PRIPB value was 3.244. A PRIPB ≥ 3.244 indicates a high risk of preterm birth, meaning higher PRIPB values are directly proportional to the risk of preterm birth. A PRIPB <3.244 suggests no risk of preterm birth. Among 38 women in the main group, the predicted outcome matched the actual result in 90% of cases. **Conclusion.** For the first time, an elevated level of 12-HETE was identified alongside an increase in 8-isoprostane in women with COVID-19 during the third trimester of pregnancy. In patients with moderately severe COVID-19, serum concentrations of 8-isoprostane and 12-HETE appear to be markers of preterm birth risk.

Key words: pregnancy, COVID-19, preterm birth, 8-isoprostane, 12-hydroxyeicosatetraenoic acid.

В период пандемии COVID-19 контингент беременных женщин был признан группой с высокой угрозой тяжелого течения заболевания и смерти [1]. Так, согласно отчетам американских и европейских коллег, частота госпитализаций беременных женщин с COVID-19 в отделения интенсивной терапии, а также проведения искусственной вентиляции легких значительно выше по сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста [2]. Кроме того, COVID-19 связан с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности, таких как преждевременные роды [3, 4].

В настоящее время активно обсуждаются основные патофизиологические феномены, сопровождающие досрочное прерывание беременности. В частности, развитие окислительного стресса, при котором увеличивается образование свободных радикалов, способствующих активации ферментов, вызывающих деструкцию коллагеновых волокон и, как следствие, приводящих к разрыву плодных оболочек [5, 6]. По данным A. Ray et al. (2023) формированию окислительного стресса во время инфекции предшествует изменение синтеза 8-изопростана [7]. 8-изопростан является одним из наиболее изученных представителей класса F2-изопростанов, являющихся изомерами про-

стагландина F2, образуемого при окислении жирных кислот. Он был обнаружен еще в 1990 году и стал наиболее часто используемым биомаркером для оценки окислительного стресса в исследованиях. Основанием для этого послужил факт роста его концентрации в случае увеличения продукции активных форм кислорода (АФК) [8]. Он обладает высокой специфичностью для окисления липидов, при этом его концентрация не зависит от поступления липидов с пищей и легко обнаруживается. Кроме этого, в работах с участием Kelly K. Ferguson показана взаимосвязь концентрации 8-изопростана с развитием угрозы невынашивания беременности [9, 10]. Заслуживает внимания и анализ возможного участия в патогенезе преждевременных родов другого метаболита – 12-гидроксисэйкозатетраеновой кислоты (12-HETE). Это производное арахидоновой кислоты, образующееся под действием фермента арахидонат-12-липоксигеназы, способствует развитию воспаления. Его высокий уровень также ассоциирован с активацией свободно-радикальных процессов и развитием осложнений беременности [11]. Несмотря на сделанные открытия, влияние вышеупомянутых факторов на преждевременные роды изучено недостаточно, а изменения их содержания при COVID-19 не описаны. Мы считаем, что выявление потенци-

альных маркеров даст значительную надежду на решение проблемы невынашивания беременности.

Целью исследования было определение значения концентраций 8-изопростана и 12-НЕТЕ в сыворотке крови для прогнозирования преждевременных родов у беременных с COVID-19.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели были сформированы три группы исследования: основная ($n = 42$), в которую вошли пациентки с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения (внебольничная пневмония) и угрозой преждевременных родов; группа сравнения – пациентки ($n = 51$) с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения (внебольничная пневмония) без угрозы преждевременных родов; контрольная ($n = 35$) – пациентки без угрозы преждевременных родов, не болевшие COVID-19 ранее и на момент обследования. Все группы были сравнимы по возрасту ($27,2 \pm 5,8$ года – основная группа; $29,1 \pm 3,4$ – группа сравнения и $28,1 \pm 5,1$ года – контрольная группа), сроку гестации ($29,63 \pm 0,50$ – основная группа, $29,70 \pm 0,40$ – группа сравнения и $30,13 \pm 0,50$ – контрольная группа), соматическому статусу, акушерскому анамнезу. Клиническую часть работы, сбор образцов проводили в пульмонологическом отделении и инфекционном госпитале Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница». Биохимический анализ и формирование групп исследования были выполнены в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ДНЦ ФПД.

Критерии включения в основную группу и группу сравнения: срок беременности 28–32 недели; одноплодная спонтанная беременность; выявленная методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в соскобах с носо-/ротоглотки РНК SARS-CoV-2; клинические симптомы респираторного заболевания; признаки вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии (по показаниям). Критериями включения в контрольную группу были: срок беременности 28–32 недель; спонтанная одноплодная беременность, не осложненная COVID-19; отсутствие респираторных инфекций и других инфекционно-воспалительных заболеваний во время текущей беременности. Критерии исключения: гестационный срок менее 28 недель и более 32 недель на момент заболевания COVID-19; возраст до 18 лет; многоплодная беременность; сердечно-сосудистые заболевания; обострение хронических неинфекционных заболеваний; внелёгочные очаги инфекций; специфические заболевания бронхолёгочной системы; аномалии развития половых органов; инфекции, передающиеся половым путём; гормональная поддержка гестагенами; курение; отказ от участия в исследовании. Все участ-

ницы исследования оформили добровольное согласие, где были приведены методы, характер исследования, необходимость включения полученных результатов и их использование в дальнейшем для публикаций в научных изданиях. Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствуют этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям. Протокол планируемого исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД.

Верификация диагноза осуществлялась согласно актуальным клинико-лабораторным критериям этиологической диагностики, в том числе путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из рото- и носоглотки методом ПЦР, а также с учетом современных клинико-рентгенологических критериев вирусного поражения легких при использовании специализированных методов лучевой диагностики. Методом иммуноферментного анализа на планшетном фотометре «StatFax-2100» (США) согласно рекомендациям производителей, исследовали содержание 8-изопростана с помощью наборов реагентов «Cayman Chemical» (США), 12-НЕТЕ, используя тест-системы «Enzo Life Sciences» (США).

Результаты исследования подвергались статистической обработке с применением стандартной компьютерной программы IBM SPSS Statistics v.23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону использовали методы Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены как $Me [Q1; Q3]$ (Me – медиана, $Q1$ – верхний квартиль, $Q3$ – нижний квартиль), $M \pm m$ (M – среднее значение, m – ошибка средней), категориальные данные – в виде долей, частот и процентов. При парном сравнении количественных данных в независимых группах использовали t -критерий Стьюдента в случае нормального распределения признаков, в группах с отличным от нормального распределения – непараметрический U -критерий Манна-Уитни. Для анализа выбранных оценочных критериев определялась дискриминантная функция, обладающая вероятностью различий не менее 95%, для чего выводилось дискриминантное уравнение. Для оценки качества построенной прогностической модели был использован ROC-анализ, в ходе которого определяли площадь под кривой ROC AUC (area under curve), а также проводили расчет чувствительности и специфичности. За статистически значимые принимались различия и корреляции при величине достигнутого уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Предполагается, что уровни биомаркеров оксидативного стресса увеличиваются на «доклинических стадиях заболевания» [12]. Данное утверждение яви-

лось основой для проведения исследования концентрации 8-изопростана и 12-НЕТЕ в сыворотке крови у

женщин исследуемых групп (табл.) для прогнозирования преждевременных родов.

Таблица

Показатели 8-изопростана и 15-НЕТЕ в сыворотке крови женщин исследуемых групп

Показатели	Основная группа (n = 42)	Группа сравнения (n = 51)	Контрольная группа (n = 35)
8-изопропан, пг/мл	381,85 [375,43; 388,30] p < 0,001	200,00 [185,33; 210,99]	178,20 [173,35; 184,0]
12-НЕТЕ, нг/мл	8,73 [8,48; 8,81] p < 0,001	2,99 [2,31; 3,41]	2,22 [1,96; 2,35]

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой.

В ходе исследования были определены статистически значимые количественные изменения исследуемых показателей. В основной группе женщин концентрация 8-изопростана была выше в 1,90 раз, чем в группе сравнения, и в 2,14 раз, чем в контрольной группе (p < 0,001). Показатели 12-НЕТЕ в основной группе женщин были выше в 2,92 раза по сравнению с женщинами без угрозы преждевременных родов и в 3,9 раза, чем в контрольной группе (p < 0,001). Таким образом, нами впервые было выявлено повышение уровня 12-НЕТЕ при одновременном увеличении концентрации 8-изопростана у женщин с COVID-19 в третьем триместре беременности.

Анализ медицинских карт женщин основной группы показал, что у 12 пациенток беременность завершилась преждевременными родами. Данное обстоятельство позволило проверить гипотезу, что уровни 8-изопростана и 12-НЕТЕ в сыворотке периферической крови могут являться прогностическим маркером для оценки риска развития преждевременных родов у женщин со среднетяжелым течением COVID-19. С целью проверки диагностической эффективности количественного определения данных показателей у беременных женщин с COVID-19 и угрозой преждевременных родов на основе дискриминантного анализа

была разработана математическая модель расчета прогностического индекса риска развития преждевременных родов (ПИПР): $\text{ПИПР} = -7,607 + 0,022 \times 8\text{-изопропан} + 0,309 \times 12\text{-НЕТЕ}$, где: ПИПР – прогностический индекс преждевременных родов; 8-изопропан – содержание 8-изопростана в сыворотке крови; 12-НЕТЕ – содержание 12-НЕТЕ в сыворотке крови. Пороговое значение прогностического индекса преждевременных родов составило 3,244. При значениях $\text{ПИПР} \geq 3,244$ риск наступления преждевременных родов был высоким, то есть абсолютные значения ПИПР были прямо пропорциональны риску наступления преждевременных родов. При $\text{ПИПР} < 3,244$ риск наступления преждевременных родов отсутствовал.

Для подтверждения возможности использования концентрации 8-изопростана и 12-НЕТЕ для прогнозирования преждевременных родов был применен ROC-анализ. Качество полученной модели оценивалось с помощью чувствительности и специфичности, а также по значению площади под ROC-кривой (рис.). Сравнение диагностических признаков между собой проводилось на основе расчета площади под каждой ROC-кривой. Критерием порога отсека было требование максимальной чувствительности и специфичности модели.

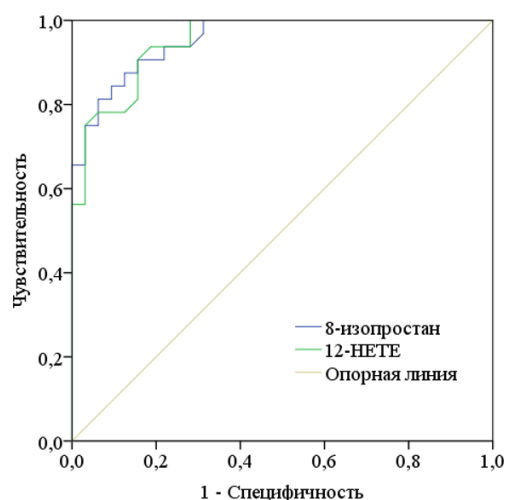


Рис. ROC-кривая прогнозирования преждевременных родов у беременных с COVID-19 в третьем триместре.

Данный метод имел достаточно высокую дискриминантную способность, о чем свидетельствовала область под ROC-кривой (*AUC*) равная для 8-изопростана – 0,956 (иными словами, из 100 обследуемых у 95 может быть верно диагностирован риск развития преждевременных родов); для 12-НЕТЕ – 0,951 (из 100 обследуемых риск может быть верно диагностирован у 95). При расчете порога отсечения (*cut-off*) диагностические значения для 8-изопростана составили 358,0 пг/мл (чувствительность – 81,3%, специфичность – 90,6%), для 12-НЕТЕ – 7,25 нг/мл (чувствительность – 90,6%, специфичность – 84,4%).

Система прогноза строилась нами по 42 случаям. Из них у 38 женщин было получено полное совпадение предсказанного и фактического результата (90%). У 12 женщин величина ПИПР была больше 3,244 и произошли преждевременные роды, а у 26 женщин ПИПР меньше 3,244 и беременность завершилась своевременными родами.

Таким образом, результаты нашего исследования подтвердили целесообразность использования концентрации 8-изопростана и 12-НЕТЕ для прогнозирования преждевременных родов у женщин со среднетяжелым течением COVID-19. Мы полагаем, что одним из ключевых механизмов невынашивания беременности при вирусной инфекции у матери может быть генерация АФК, нарушение динамического равновесия между прооксидантами и антиоксидантной системой с развитием окислительного стресса [13]. Избыточная концентрация АФК и высокий уровень метаболитов окислительного стресса вызывают окислительное повреждение белков, липидов и ДНК, что приводит к структурным и функциональным изменениям клеток [12]. АФК могут действовать как предшественники воспалительных реакций, которые могут преждевременно инициировать процессы родов [14], разрушать коллаген в цервикальной строме или плодных оболочках, ускоряя процесс старения провизор-

ных органов [6, 15, 16], вызывать апоптоз синцитиотрофобласта, нарушая инвазию спиральной артериолы в стенку миометрия и приводя к дисфункциональной плацентации [17]. Кроме того, показано, что 12-НЕТЕ вызывает зависящее от концентрации усиление вазоконстрикции, опосредованное блокадой АТФ-чувствительных калиевых каналов, которые, как известно, играют ключевую роль в связи клеточного метаболизма с возбудимостью мембран гладких мышц сосудов [18]. Помимо связи с окислительным стрессом, эти продукты могут быть маркерами других процессов, которые имеют неблагоприятные последствия для беременности. Так, например, повышенные уровни простагландинов, таких как 8-изопростан, могут быть особенно опасны на поздних сроках беременности из-за их прямого участия в развитии преждевременных родов [14].

Выводы

Впервые выявлено повышение уровня 12-НЕТЕ при одновременном увеличении содержания 8-изопростана у женщин с COVID-19 в третьем триместре беременности.

Концентрация 8-изопростана и 12-НЕТЕ в сыворотке крови у женщин со среднетяжелым течением COVID-19 в третьем триместре гестации является одним из маркеров развития у них преждевременных родов.

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. Ellington S., Olson C.K. Safety of mRNA COVID-19 vaccines during pregnancy // *Lancet Infect. Dis.* 2022 Vol.22, Iss.11. P.1514–1515. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\) 00443-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22) 00443-1)
2. Taylor M.M., Kobeissi L., Kim C., Amin A., Thorson A.E., Bellare N.B., Brizuela V., Bonet M., Kara E., Thwin S.S., Kuganatham H., Ali M., Oladapo O.T., Broutet N. Inclusion of pregnant women in COVID-19 treatment trials: a review and global call to action // *Lancet Glob. Health.* 2021. Vol.9, Iss.3. P.e366–e371. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\) 30484-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20) 30484-8)
3. Юпатов Е.Ю., Хаертдинов А.Т., Осипов С.А., Селиванова Е.Е., Мухаметова Р.Р. Клиническое наблюдение родоразрешения у роженицы с преэклампсией, перенесшей COVID-19, с развитием дистресса плода во время преждевременных родов // *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2023. Т.17, №4. С.526–532. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.396>
4. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A., Ghorbani S., Bose D., Alimohammadi S., Basirjafari S., Mohammadi M., Rasmussen-Ivey C., Razizadeh M.H., Nouri-Vaskeh M., Zarei M. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: a systematic review and meta-analysis // *Rev. Med. Virol.* 2021. Vol.31, Iss.5. P.1–16. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208>
5. Dutta E.H., Behnia F., Boldogh I., Saade G.R., Taylor B.D., Kacerovský M., Menon R. Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the mem-

branes // *Mol. Human Reprod.* 2016. Vol.22, Iss.2. P.143–157. <https://doi.org/10.1093/molehr/gav074>

6. Woods J.R.Jr. Reactive oxygen species and preterm premature rupture of membranes – a review // *Placenta*. 2001. Vol.22, Suppl. A: S.38–44. <https://doi.org/10.1053/plac.2001.0638>

7. Ray A., Bhati T., Arora R., Parvez S., Rastogi S. Association of functional superoxide gene polymorphism with chlamydia trachomatis-associated recurrent spontaneous abortion // *Mol. Biol. Rep.* 2023. Vol.50, Iss.6. P.4907–4915. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08405-5>

8. Montuschi P., Barnes P.J., Roberts L.J. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress // *FASEB J.* 2004. Vol.18, Iss.15. P.1791–1800. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2330rev>

9. Ferguson K.K., Chen Y.H., VanderWeele T.J., McElrath T.F., Meeker J.D., Mukherjee B. Mediation of the relationship between maternal phthalate exposure and preterm birth by oxidative stress with repeated measurements across pregnancy // *Environ. Health Perspect.* 2017. Vol.125, Iss.3. P.488–494. <https://doi.org/10.1289/EHP282>

10. Rosen E.M., van't Erve T.J., Boss J., Sathyanarayana S., Barrett E.S., Nguyen R.H.N., Bush N.R., Milne G.L., McElrath T.F., Swan S.H., Ferguson K.K. Urinary oxidative stress biomarkers and accelerated time to spontaneous delivery // *Free Radic. Biol. Med.* 2019. Vol.130. P.419–425. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.011>

11. Pearson T., Zhang J., Arya P., Warren A.Y., Otori 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>

12. Graille M., Wild P., Sauvain J.J., Hemmendinger M., Guseva Canu I., Hopf N.B. Urinary 8-OHdG as a biomarker for oxidative stress: a systematic literature review and meta-analysis // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol.21, Iss.11. Article number:3743. <https://doi.org/10.3390/ijms21113743>

13. Debevec T., Burtcher J., Millet G.P. Preterm birth: potential risk factor for greater COVID-19 severity? // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2020. Vol.280. Article number:103484. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103484>

14. Challis J.R., Lockwood C.J., Myatt L., Norman J.E., Strauss J.F., Petraglia F. Inflammation and pregnancy // *Reprod. Sci.* 2009. Vol.2. P.206–215. <https://doi.org/10.1177/1933719108329095>

15. Poletti J., Behnia F., Taylor B.D., Saade G.R., Taylor R.N., Menon R. Telomere fragment induced amnion cell senescence: a contributor to parturition? // *PLoS One*. 2015. Vol.10, Iss.9. Article number:e0137188. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137188>

16. Joo E.H., Kim Y.R., Kim N., Jung J.E., Han S.H., Cho H.Y. Effect of endogenous and exogenous oxidative stress triggers on adverse pregnancy outcomes: preeclampsia, fetal growth restriction, gestational diabetes mellitus and preterm birth // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol.22, Iss.18. Article number:10122. <https://doi.org/10.3390/ijms221810122>

17. Ferguson K.K., McElrath T.F., Chen Y.H., Loch-Carus R., Mukherjee B., Meeker J.D. Repeated measures of urinary oxidative stress biomarkers during pregnancy and preterm birth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol.212, Iss.2. P.208.e1–208.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.08.007>. Erratum in: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019. Vol.221, Iss.5. Article number:504. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.026>

18. Aung M.T., Yu Y., Ferguson K.K., Cantonwine D.E., Zeng L., McElrath T.F., Pennathur S., Mukherjee B., Meeker J.D. Prediction and associations of preterm birth and its subtypes with eicosanoid enzymatic pathways and inflammatory markers // *Sci. Rep.* 2019. Vol.1. Article number:17049. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53448-z>

REFERENCES

1. Ellington S., Olson C.K. Safety of mRNA COVID-19 vaccines during pregnancy. *Lancet Infect. Dis.* 2022; 22(11):1514–1515. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00443-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00443-1)

2. Taylor M.M., Kobeissi L., Kim C., Amin A., Thorson A.E., Bellare N.B., Brizuela V., Bonet M., Kara E., Thwin S.S., Kuganatham H., Ali M., Oladapo O.T., Broutet N. Inclusion of pregnant women in COVID-19 treatment trials: a review and global call to action. *Lancet Glob. Health* 202; 9(3):e366–e371. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30484-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30484-8)

3. Yumatov Ye.Yu., Khayertdinov A.T., Osipov S.A., Selivanova Ye.E., Mukhametova R.R. [Clinical observation of delivery in a COVID-19-convalescent woman with preeclampsia developing fetal distress during preterm labor]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2023; 17(4):526–532 (in Russian). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.396>

4. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A., Ghorbani S., Bose D., Alimohammadi S., Basirjafari S., Mohammadi M., Rasmussen-Ivey C., Razizadeh M.H., Nouri-Vaskeh M., Zarei M. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2021; 31(5):1–16. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208>

5. Dutta E.H., Behnia F., Boldogh I., Saade G.R., Taylor B.D., Kacerovský M., Menon R. Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes. *Mol. Human Reprod.* 2016; 22(2):143–157. <https://doi.org/10.1093/molehr/gav074>

6. Woods J.R. Reactive oxygen species and preterm premature rupture of membranes – a review. *Placenta* 2001;

22(Suppl.A):S38–S44. <https://doi.org/10.1053/plac.2001.0638>

7. Ray A., Bhati T., Arora R., Parvez S., Rastogi S. Association of functional superoxide gene polymorphism with chlamydia trachomatis-associated recurrent spontaneous abortion. *Mol. Biol. Rep.* 2023; 50(6):4907–4915. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08405-5>

8. Montuschi P., Barnes P.J., Roberts L.J. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J.* 2004; 18(15):1791–1800. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2330rev>

9. Ferguson K.K., Chen Y.H., VanderWeele T.J., McElrath T.F., Meeker J.D., Mukherjee B. Mediation of the relationship between maternal phthalate exposure and preterm birth by oxidative stress with repeated measurements across pregnancy. *Environ. Health Perspect.* 2017; 125(3):488–494. <https://doi.org/10.1289/EHP282>

10. Rosen E.M., van't Erve T.J., Boss J., Sathyanarayana S., Barrett E.S., Nguyen R.H.N., Bush N.R., Milne G.L., McElrath T.F., Swan S.H., Ferguson K.K. Urinary oxidative stress biomarkers and accelerated time to spontaneous delivery. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 130:419–425. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.011>

11. Pearson T., Zhang J., Arya P., Warren A.Y., Otori 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>

12. Graille M., Wild P., Sauvain J.J., Hemmendinger M., Guseva Canu I., Hopf N.B. Urinary 8-OHdG as a biomarker for oxidative stress: a systematic literature review and meta-analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(11):3743 <https://doi.org/10.3390/ijms21113743>

13. Debevec T., Burtcher J., Millet G.P. Preterm birth: Potential risk factor for greater COVID-19 severity? *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2020; 280:103484. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103484>

14. Challis J.R., Lockwood C.J., Myatt L., Norman J.E., Strauss J.F., Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reprod. Sci.* 2009; 16(2):206–215. <https://doi.org/10.1177/1933719108329095>

15. Poletti J., Behnia F., Taylor B.D., Saade G.R., Taylor R.N., Menon R. Telomere fragment induced amnion cell senescence: a contributor to parturition? *PLoS One* 2015; 10(9):e0137188. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137188>

16. Joo E.H., Kim Y.R., Kim N., Jung J.E., Han S.H., Cho H.Y. Effect of endogenous and exogenous oxidative stress triggers on adverse pregnancy outcomes: preeclampsia, fetal growth restriction, gestational diabetes mellitus and preterm birth. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(18):10122. <https://doi.org/10.3390/ijms221810122>

17. Ferguson K.K., McElrath T.F., Chen Y.H., Loch-Caruso R., Mukherjee B., Meeker J.D. Repeated measures of urinary oxidative stress biomarkers during pregnancy and preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 212(2):208.e1–208.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.08.007>. Erratum in: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221(5):504. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.026>

18. Aung M.T., Yu Y., Ferguson K.K., Cantonwine D.E., Zeng L., McElrath T.F., Pennathur S., Mukherjee B., Meeker J.D. Prediction and associations of preterm birth and its subtypes with eicosanoid enzymatic pathways and inflammatory markers. *Sci. Rep.* 2019; 1:17049. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53448-z>

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

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

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

Author information:

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor DVO 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

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

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: dorofienkon@mail.ru

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

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

*Поступила 07.02.2025
Принята к печати 31.03.2025*

*Received February 07, 2025
Accepted March 31, 2025*
