

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ И РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПАТОЛОГИЯХ

Чепанов С.В.¹, Сиротская А.А.², Соколов Д.И.¹, Беспалова О.Н.¹,
Бабаков В.Н.³, Роговская Н.Ю.³, Орлова Е.С.¹, Сельков С.А.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства России, г. п. Кузьмоловский, г. п. Кузьмоловское, мкр-н Всеволожский, Ленинградская обл., Россия

Резюме. Цель работы — оценить уровень цитокинов и ростовых факторов в периферической крови у женщин с невынашиванием беременности, в том числе на фоне носительства антифосфолипидных антител (АФА). Обследованы 88 женщин в возрасте от 22 до 45 лет. Пациентки были разделены на группы: группа контроля — женщины с физиологически протекавшей беременностью и основная группа — женщины с одним и более случаями невынашивания беременности в анамнезе. Основная группа была подразделена на подгруппы в зависимости от наличия либо отсутствия в сыворотке крови АФА. В свою очередь, подгруппа с наличием АФА и невынашиванием беременности в анамнезе была подразделена на подгруппы с высоким и низким уровнем АФА. В сыворотках и плазме периферической крови определяли уровни антител к кардиолипину и бета-2-гликопротеину-I и концентрацию цитокинов (IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, bFGF, G-CSF, GM-CSF, IFN γ , IP-10, MCP-1(MCAF), MIP-1 α , PDGF-BB, MIP-1 β , RANTES, TNF α , VEGF). Установлено, что женщины с невынашиванием в анамнезе как без АФА, так и с аутоантителами находятся в группе риска в связи с повышением содержания провоспалительных цитокинов в периферической крови; женщины с АФА и привычным выкидышем (ПВ) в анамнезе являются, кроме того, группой, угрожаемой по развитию преэклампсии в связи с повышением VEGF,

Адрес для переписки:

Орлова Екатерина Сергеевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»
199034, Россия, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, 3.
Тел.: 8 (812) 328-98-40.
E-mail: kate-obstetrician@yandex.ru

Address for correspondence:

Ekaterina S. Orlova
D. Ott Research Institute of Obstetrics,
Gynecology and Reproductology
3 Mendeleev Line
St. Petersburg
199034 Russian Federation
Phone: +7 (812) 328-98-40.
E-mail: kate-obstetrician@yandex.ru

Образец цитирования:

С.В. Чепанов, А.А. Сиротская, Д.И. Соколов, О.Н. Беспалова, В.Н. Бабаков, Н.Ю. Роговская, Е.С. Орлова, С.А. Сельков «Определение уровня цитокинов и ростовых факторов для оценки эндотелиальной дисфункции при репродуктивных патологиях» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 4. С. 803-822.
doi: 10.15789/1563-0625-DOC-2939

© Чепанов С.В. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

S.V. Chepanov, A.A. Sirotskaya, D.I. Sokolov, O.N. Beshpalova, V.N. Babakov, N.Yu. Rogovskaya, E.S. Orlova, S.A. Selkov
“Determination of cytokine and growth factor levels to assess endothelial dysfunction in reproductive pathologies”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 4, pp. 803-822.
doi: 10.15789/1563-0625-DOC-2939

© Chepanov S.V. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-DOC-2939

IL-6 и IL-8 в периферической крови. АФА независимо от уровня могут вносить свой вклад в развитие патологического процесса; у женщин с АФА выявлено нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов за счет снижения компенсаторного противовоспалительного ответа. Установлено, что женщины с АФА и ПВ в анамнезе более подвержены развитию плацентарных нарушений. Определение комплекса иммунологических маркеров позволяет уточнить различные патофизиологические пути реализации акушерской патологии, в том числе невынашивания беременности. Особенно перспективным в этом плане является поиск наиболее значимых сочетаний про- и противовоспалительных цитокинов, ростовых, в том числе ангиогенных факторов как с позитивной, так и с негативной регуляцией.

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела, носительство антифосфолипидных антител, эндотелиальная дисфункция, цитокины, привычное невынашивание беременности

DETERMINATION OF CYTOKINE AND GROWTH FACTOR LEVELS TO ASSESS ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN REPRODUCTIVE PATHOLOGIES

Chepanov S.V.^a, Sirotskaya A.A.^b, Sokolov D.I.^a, Besspalova O.N.^a,
Babakov V.N.^c, Rogovskaya N.Yu.^c, Orlova E.S.^a, Selkov S.A.^a

^a D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

^b First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^c Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Kuzmolovsky settlement, Kuzmolovskoye settlement, Vsevolozhsky microdistrict, Leningrad Region, Russian Federation

Abstract. Our objective was to evaluate the level of cytokines and growth factors in peripheral blood in women with pregnancy failure, including women with detectable antiphospholipid antibodies (APhA). Eighty-eight women aged 22 to 45 years were examined. The patients were divided into groups: control group included women with physiologically normal pregnancy; the main group consisted of women with a history of one or more cases of miscarriage. The main group was subdivided into subgroups depending on the presence or absence of APhA in blood serum. The APhA-positive subgroup and a history of miscarriage was then subdivided into subgroups with high and low levels as measured by ELISA test. We evaluated the levels of antibodies to cardiolipin and beta2-glycoprotein-I, and the concentrations of cytokines (IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, bFGF, G-CSF, GM-CSF, IFN γ , IP-10, MCP-1 (MCAF), MIP-1 α , PDGF-BB, MIP-1 β , RANTES, TNF α , VEGF) in their blood serum and plasma samples. Women with a history of miscarriage, either negative or positive for APhA, are at risk, having an increased contents of proinflammatory cytokines in peripheral blood. Moreover, the women with APhA and a history of miscarriage comprise a group at risk for developing preeclampsia, having increased VEGF, IL-6 and IL-8 levels in peripheral blood. AFAs, regardless of their level, may contribute to development of the pathological process, since an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines has been shown in women with APhA, due to a decrease in compensatory anti-inflammatory response. Women with a history of miscarriage and AFAs are more susceptible to placental disorders. Determination of a complex of immunological markers enabled us to clarify various pathophysiological pathways of obstetric pathology, including miscarriage of pregnancy. In this regard, the promising approach would be a search for the most significant combinations of pro- and anti-inflammatory cytokines, growth-promoting and angiogenic factors with both positive and negative regulation.

Keywords: antiphospholipid antibodies, circulating, endothelial dysfunction, cytokines, recurrent miscarriage

Введение

Привычным выкидышем (ПВ) в отечественной практике называют две и более потери беременности от момента зачатия до 22 недель, по данным ESHRE до 24 недель [12]. Распространенность ПВ в популяции составляет 1-5%. Около 80% эпизодов ПВ происходит до 12 недель беременности. Среди большого спектра причин ПВ генетические составляют — 3-6%, анатомические — 10-16%, инфекционно-воспалительные — 10-15%, эндокринные — 12-15%, аутоиммунные — до 15%, тромбофилические — 10%. Этиология ПВ в половине случаев остается неясной. Именно эти женщины с неясными причинами ПВ формируют группу идиопатического невынашивания беременности. При этом среди патофизиологических факторов невынашивания в 2/3 случаев ведущую роль играют различные иммунные механизмы. В то же время оценка иммунологического профиля пациенток проходит, как правило, на конечном этапе всего исследования, после исключения других возможных механизмов реализации потерь плода [4].

Успешная реализация репродуктивной функции определяется развитием полноценных гамет, оптимальными условиями оплодотворения, адекватной имплантацией и инвазией трофобласта, конструктивным взаимодействием клеток материнского организма и полуаллогенного плода. Для благоприятного течения данных процессов должен быть адекватный иммунологический контроль, который определяется развитием иммунологической толерантности. Предложенная Wegmann T.G. и соавт. Th1/Th2-парадигма иллюстрирует баланс между «активирующими» и «супрессирующими» компонентами иммунной системы [46]. Нарушение этого баланса приводит к репродуктивным потерям. При этом определяющую роль в активации «супрессирующих» или «активирующих» компонентов иммунной системы материнского организма играют цитокины.

Следует, однако, признать, что эта концепция носит общий характер, зачастую не объясняя развитие репродуктивных патологий. В настоящее время исследование соотношения Th1/Th2-лимфоцитов, оценка НК-клеток и их функциональной активности, Т-регуляторных клеток, уровень цитокинов не используется в рутинной практике с целью уточнения причин репродуктивных потерь [12]. Единственным иммунологическим биомаркером, рекомендуемым для обследования женщин при ПВ, являются антифосфолипидные антитела (АФА). АФА — это гетерогенная группа органонеспецифических аутоантител, которые выявляются в популяции в 5%

случаев [28]. В то же время у женщин, в анамнезе которых имелись случаи привычного невынашивания беременности и/или мертворождение, АФА выявляются в 40% случаев. Патологические состояния в акушерской практике, обусловленные наличием АФА, вызывает развитие преэклампсии, задержки внутриутробного развития плода, преждевременных родов, неудачи ЭКО [8, 36, 42]. Появление АФА связывают с такими триггерами, как инфекции, новообразования, прием лекарственных препаратов [36]. АФА, взаимодействуя с эндотелиальными клетками, приводят к повышению экспрессии молекул адгезии и синтезу провоспалительных цитокинов, индуцируя таким образом провоспалительный и прокоагулянтный фенотип эндотелия [28]. Описано прямое повреждающее воздействие АФА на клетки трофобласта [18, 19], что приводит к снижению ими продукции хорионического гонадотропина [28, 48].

Открытым остается вопрос о роли показателей уровня цитокинов в периферической крови в качестве предиктора осложнений, несмотря на относительную простоту и доступность данного метода исследования. Таким образом, **цель нашего исследования** — оценить уровень цитокинов и ростовых факторов в периферической крови у женщин с невынашиванием беременности, в том числе на фоне носительства АФА.

Материалы и методы

Дизайн исследования

В ретроспективное, одноцентровое, «случай — контроль» исследование, проведенное на базе ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта в рамках инициативного исследования, было включено 88 женщин в возрасте от 22 до 45 лет.

Пациентки были разделены на группы:

- Группа А: женщины с одним и более случаями невынашивания беременности в анамнезе (n = 78). Группа А была разделена на две подгруппы: подгруппа 1 женщины с одним и более случаями невынашивания беременности в анамнезе и отсутствием АФА (n = 30) и подгруппа 2 женщины с одним и более случаями невынашивания беременности в анамнезе с наличием АФА (n = 48). Подгруппа 2, в свою очередь, разделена на две подгруппы: 2а — пациентки с низким уровнем АФА (10-20 МЕ/мл) (n = 18) и 2б — пациентки с высоким уровнем АФА (более 20 МЕ/мл) (n = 30).
- Группа Б: женщины с физиологически протекавшей беременностью, группа контроля (n = 10).

Критерии исключения: генетические, инфекционные, эндокринные, анатомические факторы

невынашивания, многоплодная беременность, тяжелая сопутствующая соматическая патология, острые воспалительные заболевания или обострение хронических на момент взятия биологического материала.

Методы исследования

Определение уровня антител к кардиолипину и бета-2-гликопротеину-I проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем Orgentec Diagnostika GmbH (Германия). Концентрацию цитокинов (IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, bFGF, G-CSF, GM-CSF, IFN γ , IP-10, MCP-1(MCAF), MIP-1 α , PDGF-BB, MIP-1 β , RANTES, TNF α , VEGF) в периферической крови определяли с помощью системы Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex (США).

Методы статистической обработки

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, LLC, США). Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (Q_{0,25}–Q_{0,75}). Для анализа значений между группами использовали методы Краскела–Уоллиса (для нескольких групп) и критерий Манна–Уитни (для двух групп). Статистическая обработка качественных признаков проводилась с применением критерия χ^2 Пирсона. Критерием значимости статистических различий принимали 95%-ный уровень значимости ($p < 0,05$).

Результаты

Пациентки в группах были сопоставимы по возрасту и сроку гестации. Количество эпизодов невынашивания беременности у исследуемых женщин в среднем составляло 2 эпизода. Антенатальная гибель плода в анамнезе наблюдалась как в группе с невынашиванием без АФА, так и в группе с невынашиванием и выявленными АФА (табл. 1).

У пациенток в исследуемых группах были измерены уровни цитокинов, хемокинов и ростовых факторов.

В группе А с невынашиванием беременности в целом по сравнению с группой с физиологически протекающей беременностью, статистически значимых различий по уровню провоспалительных цитокинов мы не получили, хотя и имелась тенденция к их более высоким значениям. Однако при выделении групп с выявленными АФА и без АФА отдельно, были получены статистически значимые различия. Так, уровни IL-6, IL-8, IL-5, IL-15, отражающие сдвиг иммунологиче-

ских реакций в сторону провоспалительных, были значимо повышены в группах с невынашиванием беременности и выявленными АФА по сравнению с группой с физиологически протекающей беременностью, что указывает на участие АФА в индукции патологических процессов. Отмечалась также тенденция к более высокому уровню провоспалительных цитокинов в группе с невынашиванием беременности и выявленными АФА по сравнению с группой без АФА, хотя значимых различий мы и не получили. Статистически значимых различий по уровню провоспалительных цитокинов между группами с высоким и низким уровнем АФА мы не выявили. Уровень противовоспалительного цитокина IL-10 был значимо повышен в общей группе с невынашиванием беременности в целом по сравнению с группой контроля, что, вероятно, отражает развитие компенсаторных механизмов в ответ на формирование провоспалительного фенотипа (табл. 2).

Оценка содержания ростовых факторов в периферической крови показала значимое увеличение фактора роста фибробластов (FGF), гранулоцитарно-макрофагального фактора роста (GM-CSF) в группе с невынашиванием беременности без АФА по сравнению с контрольной группой. Уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) был значимо повышен в группе с невынашиванием беременности и выявленными АФА по сравнению с группой контроля и невынашиванием без АФА. Наибольшие концентрации VEGF отмечались в группе с высоким уровнем АФА.

Иммунный гомеостаз в организме обеспечивается постоянным балансом между активирующими и супрессирующими факторами. Для формализованной оценки данного баланса нами были рассчитаны коэффициенты, характеризующие соотношение про- и противовоспалительных, ангиогенных и антиангиогенных факторов (табл. 3 и 4).

При таком подходе было показано смещение равновесия в сторону противовоспалительных реакций в группе женщин с невынашиванием беременности без АФА по сравнению с группой женщин с выявленными АФА IL-10/IL-2 ($p < 0,05$), IL-10/IL-6 ($p < 0,05$), IL-10/IL-8 ($p < 0,05$), IL-4/IL-8 ($p < 0,05$); IL-13/IL-8 ($p < 0,05$) (табл. 3). Это противоречие, вероятно, отражает преобладание и иных механизмов реализации невынашивания беременности при наличии АФА, связанных не только с воспалительными реакциями, а активацией тромбоцитов и цитопатическими эффектами антител на эндотелий, что в конечном итоге приводит к микроциркуляторным нарушениям. Кроме того, избыточная выработка супрессивных

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 1. CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE STUDY GROUPS

	Невынашивание без АФА Miscarriage without APA (n = 30)	Невынашивание + АФА низкий уровень Miscarriage + APA low level (n = 18)	Невынашивание + АФА высокий уровень Miscarriage + APA high level (n = 30)	Физиологическая беременность Physiological pregnancy (n = 10)	p-значение p-level
	Группа 1 Group 1	Группа 2а Group 2a	Группа 2б Group 2b	Группа Б Group B	
Возраст, лет Age, years	34 (30-36)	35,5 (33,5-38,5)	33 (31,5-37,0)	31,5 (27,7-33,7)	p > 0,05
Срок гестации Gestational age	10 (7-12)	10 (8-11)	9,5 (7,5-13,0)	9,5 (7-13)	p > 0,05
Количество эпизодов невынашивания в анамнезе Number of episodes of miscarriage in the anamnesis	2 (1-3)	2 (2-2)	2 (1,7-3,0)	0	p_{Б-1, 2а, 2б} < 0,0001 p _{Б-1, 2а, 2б} < 0.0001
Аntenатальная гибель плода Antenatal fetal death	13,3% (n = 4)	0	13,3% (n = 4)	0	p > 0,05
Самопроизвольная беременность Spontaneous pregnancy	73,3% (n = 22)	60% (n = 11)	93,3% (n = 28)	80% (n = 8)	p > 0,05
Беременность в результате ВРТ ЭКО/ИКСИ Pregnancy as a result of ART IVF/ICSI	26,7% (n = 8)	40% (n = 7)	6,7% (n = 2)	20% (n = 2)	p > 0,05
Уровень КЛ CL level	3,7 (3,1-4,3)	13,6 (12,9-16,4)	23,7 (13,6-40,2)	2,4 (2,1-3,2)	p_{2а-1, Б} < 0,001 p _{2а-1, Б} < 0.001 p_{2б-1, Б} < 0,001 p _{2б-1, Б} < 0.001 p_{2а-2б} < 0,01 p _{2а-2б} < 0.01
Уровень β2ГП-I β2gp-1 level	3,4 (3,2-3,7)	15,6 (13,6-18,5)	26,9 (15,3-38,7)	3,2 (2,5-3,9)	p_{2а-1, Б} < 0,001 p _{2а-1, Б} < 0.001 p_{2а-1, Б} < 0,001 p _{2а-1, Б} < 0.001 p_{2а-2б} < 0,01 p _{2а-2б} < 0.01

факторов также может приводить к нарушению развития плаценты, что соответствует данным о прямом повреждающем действии АФА на трофобласт [7, 8]. При использовании аналогичного подхода в отношении про- и антиангиогенных

факторов, установлено смещение баланса ангиогенных факторов в сторону стимуляции ангиогенеза в группе с невынашиванием беременности и выявленными АФА по сравнению с группой женщин без АФА Eotaxin/IP-10 (p < 0,01) (табл. 4).

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ, ХЕМОКИНОВ И РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ
TABLE 2. LEVELS OF CYTOKINES, CHEMOKINES AND GROWTH FACTORS IN PERIPHERAL BLOOD

Цитокины Cytokines	Невынашивание Miscarriage (n = 78)	Невынашивание без АФА Miscarriage without APA (n = 30)	Невынашивание и наличие АФА Miscarriage + APA (n = 48)	Невынашивание + АФА низкий уровень Miscarriage + APA low level (n = 18)	Невынашивание + АФА высокий уровень Miscarriage + APA high level (n = 30)	Физиологическая беременность Physiological pregnancy (n = 10)	p-значение p-level
	Группа А Group A	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 2а Group 2a	Группа 2б Group 2b	Группа Б Group B	
IL-1β	19,24 (17,7-20,6)	18,2 (16-19)	17 (16-19)	17 (16,0-18,5)	17 (16,0-19,2)	16,2 (14,7-17,0)	p > 0,05
IL-2	6,1 (4,4-6,9)	6,1 (4,7-6,9)	6,1 (4,37-7,60)	6,75 (5,9-8,7)	5,24 (3,8-6,9)	4,15 (2,60-5,12)	p > 0,05
IL-6	5,23 (4,5-6,6)	5,05 (4,0-6,1)	5,23** (4,52-6,64)	5,23* (4,79-6,11)	5,23* (4,10-6,64)	3,81 (3,0-3,9)	$p_{2-B} < 0,001$ $p_{2-B} < 0,001$ $p_{2a-B} < 0,05$ $p_{2a-B} < 0,05$ $p_{3b-B} < 0,05$ $p_{3b-B} < 0,05$
IL-8 (CXCL8)	10,9 (8,3-16,3)	10,07 (7,0-13,8)	11,22* (8,8-19,2)	13,36 * (8,6-23,2)	10,84 (8,7-17,5)	8,52 (4,4-13,0)	$p_{2-B} < 0,05$ $p_{2-B} < 0,05$ $p_{2a-B} < 0,05$ $p_{2a-B} < 0,05$
IL-12	19,3 (17,8-22)	19 (18-22)	18,25 (17,1-21,3)	18 (17,0-18,5)	19 (18-21)	18 (16-19)	p > 0,05
IL-17A	297 (250-417)	356 (250-441)	291 (250-392)	279 (239-420)	291 (273-392)	244 (170-321)	p > 0,05
IL-5	13,5 (12-15)	13,25* (12-16)	13,75* (13-15)	13,25 (12,3-14,2)	14** (13-15)	12 (11,0-12,5)	$p_{1-B} < 0,05$ $p_{1-B} < 0,05$ $p_{2-B} < 0,05$ $p_{2-B} < 0,05$ $p_{2b-B} < 0,01$ $p_{2b-B} < 0,01$

Таблица 2 (продолжение)
Table 2 (continued)

Цитокины Cytokines	Невынашивание Miscarriage (n = 78)	Невынашивание без АФА Miscarriage without APA (n = 30)	Невынашивание и наличие АФА Miscarriage + APA (n = 48)	Невынашивание + АФА низкий уровень Miscarriage + APA low level (n = 18)	Невынашивание + АФА высокий уровень Miscarriage + APA high level (n = 30)	Физиологическая беременность Physiological pregnancy (n = 10)	p-значение p-level
	Группа А Group A	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 2а Group 2a	Группа 2б Group 2b	Группа Б Group B	
IL-7	19 (18-20)	19 (18-20)	18 (18,00-19,88)	19 (17,75-20,00)	18 (17,0-19,2)	17,5 (16-19)	p > 0,05
IL-9	57,7 (43,1-74,7)	52,62 (39,1-77,3)	59,3 (43,9-72,3)	55,9 (44,2-68,0)	60,11 (43,5-75,7)	44,16 (38,6-54,5)	p > 0,05
IL-15	26,5 (24,5-29,0)	26,75* (24-29)	26,5* (24,5-28,3)	26,75* (24,5-29,2)	26 (24,00-28,13)	22,75 (22,3-26,1)	$p_{1-Б} < 0,05$ $p_{1-Б} < 0,05$ $p_{2-Б} < 0,05$ $p_{2-Б} < 0,05$ $p_{2a-Б} < 0,05$ $p_{2a-Б} < 0,05$
IL-4	0,58 (0,3-0,9)	0,67 (0,3-0,8)	0,54 (0,35-0,88)	0,54 (0,3-0,9)	0,54 (0,30-0,76)	0,4 (0,19-0,50)	p > 0,05
IL-10	21,7** (20-24)	23* (20,7-24,0)	21,25 (19,6-23,0)	21 (19,8-24,0)	21,5 (19-23)	19 (17-21)	$p_{1-Б} < 0,05$ $p_{1-Б} < 0,05$ $p_{A-Б} < 0,01$ $p_{A-Б} < 0,01$
IL-13	16,2 (15-18)	17 (15-18)	16 (15,0-17,8)	16 (14,5-17,5)	16 (15-18)	16 (14,0-18,2)	p > 0,05
IL-1ra	224 (152-295)	224 (170-322)	224 (138-273)	251 (184-308)	188 (115-264)	188 (170-242)	p > 0,05
TNFα	149,3 (114-218)	166 (114-218)	149,3 (114-218)	149 (114-260)	175 (114-192)	123,3 (79-183)	p > 0,05
IFNγ	10,1 (8,3-11,0)	10,1 (8,3-11,0)	10,1 (8,6-11,8)	10,56 (9,0-11,8)	10,12 (8,3-11,2)	8,82 (6,7-10,5)	p > 0,05

Таблица 2 (продолжение)
Table 2 (continued)

Цитокины Cytokines	Невынашивание Miscarriage (n = 78)	Невынашивание без АФА Miscarriage without APA (n = 30)	Невынашивание и наличие АФА Miscarriage + APA (n = 48)	Невынашивание + АФА низкий уровень Miscarriage + APA low level (n = 18)	Невынашивание + АФА высокий уровень Miscarriage + APA high level (n = 30)	Физиологическая беременность Physiological pregnancy (n = 10)	p-значение p-level
	Группа А Group A	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 2а Group 2a	Группа 2б Group 2b	Группа Б Group B	
MCP-1 (CCL2)	14,1 (10,0-23,5)	15,48* (12-27)	12,91 (9,5-20,3)	12,02 (9,0-30,3)	12,91 (9,9-18,0)	10,4 (3,4-13,6)	$p_{1-B} < 0,05$ $p_{1-B} < 0,05$
MIP-1α (CCL3)	5,1 (4,3-6,2)	5,05 (4,1-6,5)	5,32 (4,55-6,12)	5,93 (4,83-7,68)	4,89 (4,4-5,6)	4,94 (4,0-5,8)	$p > 0,05$
MIP-1β (CCL4)	109 (71-148)	111 (65-148)	109 (76-148)	113,4 (84-150)	92,0 (72-140)	84 (33-109)	$p > 0,05$
RANTES (CCL5)	15979 (13306-20669)	15397 (13672-20519)	16076 (13230-20748)	19773 (14702-21497)	14904 (12629-20682)	14804 (13116-19099)	$p > 0,05$
Eotaxin (CCL11)	93*** (67-120)	69 (51-94)	109,4*** (82-129)	101** (84-159)	113** (74-129)	60 (41-78)	$p_{A-B} < 0,001$ $p_{A-B} < 0,001$ $p_{2-B} < 0,001$ $p_{2-B} < 0,001$ $p_{2-1} < 0,001$ $p_{2a-B} < 0,05$ $p_{2a-1} < 0,001$ $p_{26-B} < 0,001$ $p_{26-1} < 0,001$ $p_{2b-1} < 0,001$

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Цитокины Cytokines	Невынашивание Miscarriage (n = 78)	Невынашивание без АФА Miscarriage without APA (n = 30)	Невынашивание и наличие АФА Miscarriage + APA (n = 48)	Невынашивание + АФА низкий уровень Miscarriage + APA low level (n = 18)	Невынашивание + АФА высокий уровень Miscarriage + APA high level (n = 30)	Физиологическая беременность Physiological pregnancy (n = 10)	p-значение p-level
	Группа А Group A	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 2а Group 2a	Группа 2б Group 2b	Группа Б Group B	
IP-10 (CXCL10)	665 (529-892)	682 (519-916)	660 (529-964)	610 (509-1185)	668 (530-826)	599 (380-737)	p > 0,05
bFGF	48,8 (33-44)	40,16* (35-44)	37,5 (30,7-43,6)	36,8 (27,2-41,7)	38,8 (32-44)	31,08 (26-36)	$p_{1-Б} < 0,05$ $p_{1-Б} < 0,05$
G-CSF	15 (14-16)	15 (14-16)	14,5 (13,5-15,0)	14,5 (13,8-15,0)	14,5 (13-16)	14,5 (13,0-16,2)	p > 0,05
GM-CSF	36** (33-45)	42,25** (34-48)	34,5 (32,00-40,13)	33,5 (31,7-39,3)	35 (32-44)	31,25 (27-35)	$p_{А-Б} < 0,01$ $p_{А-Б} < 0,01$ $p_{1-Б} < 0,01$ $p_{1-Б} < 0,01$
PDGF-BB	2903 (1953-3865)	3169 (2060-3851)	2756 (1811-4086)	2687 (1576-4182)	2853 (1980-3952)	2731 (1731-3754)	p > 0,05
VEGF	29*** (24,0-31,5)	25 (23-28)	29,25 *** (27,1-32,8)	29** (28,6-34,1)	30,5** (26-32)	24,2 (22-25)	$p_{А-Б} < 0,001$ $p_{А-Б} < 0,001$ $p_{2-Б} < 0,001$ $p_{2-Б} < 0,001$ $p_{2-1} < 0,01$ $p_{2a-Б} < 0,01$ $p_{2a-Б} < 0,01$ $p_{26-Б} < 0,01$ $p_{2b-Б} < 0,01$ $p_{26-1} < 0,05$ $p_{2b-1} < 0,05$

ТАБЛИЦА 3. БАЛАНС ПРОТИВО- И ПРОВосПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНОВ

TABLE 3. BALANCE OF ANTI- AND PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES

Соотношение цитоклинов Cytokine ratio	Невынашивание (Miscarriage) (n = 78)	Невынашивание без АФА Miscarriage without APA (n = 30)	Невынашивание АФА положительных Miscarriage + APA (n = 48)	Физиологическая беременность Physiological pregnancy (n = 10)	p-рнчение p-level
	Группа А Group A	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа Б Group B	
IL-10/IL-2	0,99 (0,90-1,06)	1,02** (0,95-1,13)	0,95 (0,88-1,04)	0,99 (0,94-1,07)	p ₁₋₂ < 0,01
IL-10/IL-6	1,16 (1,04-1,25)	1,21** (1,14-1,28)	1,07 (0,98-1,20)	1,21 (1,06-1,25)	p ₁₋₂ < 0,01
IL-10/IL-8	0,59 (0,5-0,7)	0,67* (0,56-0,76)	0,57 (0,39-0,67)	0,66 (0,54-0,84)	p ₁₋₂ < 0,05
IL-4/IL-8	0,52 (0,42-0,62)	0,58* (0,47-0,69)	0,48 (0,35-0,61)	0,61 (0,46-0,77)	p ₁₋₂ < 0,05
IL-13/IL-6	0,8 (0,70-0,97)	0,90 (0,8325-0,9700)	0,83 (0,7895-0,9100)	0,91 (0,84-1,10)	p > 0,05
IL-13/IL-8	0,45 (0,36-0,55)	0,51* (0,42-0,59)	0,43 (0,31-0,51)	0,53 (0,37-0,77)	p ₁₋₂ < 0,05
IL-10/IL-1β	1,23 (1,11-1,35)	1,23 (1,15-1,36)	1,21 (1,07-1,33)	1,22 (1,11-1,37)	p > 0,05
IL-10/IL-12	1,13 (1,02-1,22)	1,16 (1,05-1,26)	1,13 (1,02-1,20)	1,12 (0,99-1,28)	p > 0,05
IL-10/IL-17	0,61 (0,56-0,67)	0,62 (0,58-0,66)	0,6 (0,54-0,67)	0,61 (0,56-0,69)	p > 0,05
IL-4/IL-1β	1,07 (1,00-1,19)	1,06 (1,00-1,31)	1,09 (0,96-1,21)	1,07 (0,99-1,27)	p > 0,05
IL-4/IL-2	0,85 (0,78-0,94)	0,86 (0,82-0,96)	0,84 (0,76-0,94)	0,93 (0,81-1,00)	p > 0,05
IL-4/IL-6	1,02 (0,90-1,08)	1,05 (0,92-1,11)	1 (0,89-1,00)	1,044 (0,99-1,10)	p > 0,05
IL-4/IL-12	1 (0,90-1,08)	1 (0,93-1,06)	1 (0,8991-1,0970)	1 (0,91-1,07)	p > 0,05
IL-4/IL-17	0,54 (0,48-0,59)	0,53 (0,47-0,60)	0,54 (0,49-0,59)	0,57 (0,49-0,63)	p > 0,05
IL-13/IL-1β	0,93 (0,83-1,00)	0,93 (0,81-1,01)	0,93 (0,85-1,00)	1,02 (0,90-1,08)	p > 0,05
IL-13/IL-2	0,76 (0,66-0,83)	0,79 (0,67-0,85)	0,74 (0,66-0,82)	0,82 (0,75-0,92)	p > 0,05

Таблица 3 (окончание)
Table 3 (continued)

Соотношение цитокинов Cytokine ratio	Невынашивание (Miscarriage) (n = 78)	Невынашивание без АФА Miscarriage without APA (n = 30)	Невынашивание АФА положительные Miscarriage + APA (n = 48)	Физиологическая беременность Physiological pregnancy (n = 10)	p-р-нашение p-level
	Группа А Group A	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа Б Group B	
IL-13/IL-12	0,85 (0,79-0,92)	0,85 (0,81-0,91)	0,84 (0,78-0,94)	0,94 (0,77-1,01)	p > 0,05
IL-13/IL-17	0,46 (0,42-0,51)	0,47 (0,42-0,52)	0,45 (0,42-0,50)	0,48 (0,45-0,58)	p > 0,05
IL-10/TNFα	1,11 (1,00-1,23)	1,14 (1,03-1,27)	1,09 (1,00-1,22)	1,11 (0,93-1,17)	p > 0,05
IL-1ra/IL-1β	0,92 (0,85-1,12)	0,93 (0,86-1,11)	1,02 (0,86-1,15)	0,93 (0,80-0,93)	p > 0,05
IL-4/IL-5	1,40 (1,20-1,61)	1,41 (1,24-1,63)	1,35 (1,23-1,61)	1,49 (1,37-1,72)	p > 0,05
IL-4/IL-7	1,0 (0,92-1,06)	1,01 (0,94-1,08)	1,02 (0,93-1,14)	1,06 (0,93-1,11)	p > 0,05
IL-4/IL-9	0,21 (0,17-0,24)	0,23 (0,18-0,26)	0,22 (0,18-0,24)	0,24 (0,22-0,27)	p > 0,05
IL-4/IL-15	0,72 (0,65-0,80)	0,72 (0,66-0,79)	0,71 (0,64-0,78)	0,72 (0,67-0,84)	p > 0,05
IL-10/IL-5	1,63 (1,39-1,86)	1,64 (1,40-1,87)	1,53 (1,40-1,70)	1,65 (1,38-1,85)	p > 0,05
IL-10/IL-7	1,21 (1,10-1,22)	1,2 (1,11-1,26)	1,132 (1,03-1,26)	1,1 (1,05-1,23)	p > 0,05
IL-10/IL-9	0,25 (0,20-0,32)	0,26 (0,21-0,33)	0,25 (0,22-0,28)	0,26 (0,20-0,33)	p > 0,05
IL-10/IL-15	0,82 (0,73-0,90)	0,83 (0,74-0,91)	0,78 (0,73-0,86)	0,83 (0,74-0,89)	p > 0,05
IL-13/IL-5	1,21 (1,11-1,45)	1,20 (1,10-1,44)	1,20 (1,07-1,36)	1,40 (1,13-1,54)	p > 0,05
IL-13/IL-7	0,88 (0,78-0,99)	0,87 (0,79-0,96)	0,87 (0,79-0,94)	0,91 (0,86-1,01)	p > 0,05
IL-13/IL-9	0,20 (0,16-0,24)	0,21 (0,17-0,25)	0,19 (0,16-0,21)	0,22 (0,18-0,24)	p > 0,05
IL-13/IL-15	0,6 (0,55-0,70)	0,61 (0,57-0,69)	0,61 (0,55-0,65)	0,65 (0,59-0,74)	p > 0,05

ТАБЛИЦА 4. СООТНОШЕНИЕ ПРОАНГИОГЕННЫХ И АНТИАНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

TABLE 4. RATIO OF PROANGIOGENIC AND ANTIANGIOGENIC FACTORS

Факторы роста Growth factors	Невынашивание Miscarriage (n = 78)	Невынашивание без АФА Miscarriage without APA (n = 30)	Невынашивание АФА положительные Miscarriage + APA (n = 48)	Физиологическая беременность Physiological pregnancy (n = 10)	p-значение p-level
	Группа А Group A	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа Б Group B	
bFGF/IP-10	0,073 (0,051-0,110)	0,07 (0,05-0,10)	0,075 (0,055-0,100)	0,084 (0,064-0,130)	p > 0,05
GM-CSF/IP-10	0,1 (0,07-0,13)	0,10 (0,077-0,140)	0,096 (0,070-0,120)	0,10 (0,083-0,150)	p > 0,05
MCP-1/IP-10	0,19 (0,13-0,26)	0,20 (0,13-0,35)	0,18 (0,12-0,24)	0,14 (0,11-0,19)	p > 0,05
MIP-1α/IP-10	0,08 (0,05-0,11)	0,07 (0,05-0,10)	0,08 (0,059-0,110)	0,089 (0,08-0,11)	p > 0,05
PDGF-BB/IP-10	3,43 (2,4-5,4)	3,67 (2,51-5,17)	3,27 (2,30-5,58)	3,99 (3,10-5,77)	p > 0,05
MIP-1β/IP-10	1,52 (0,98-2,48)	1,69 (0,93-2,51)	1,48 (1,00-2,48)	1,36 (0,93-1,68)	p > 0,05
RANTES/IP-10	43,5 (29,8-61,6)	43,5 (29,5-62,5)	43,9 (28,9-62,3)	50,7 (38,6-76,1)	p > 0,05
TNFα/IP-10	0,05 (0,03-0,07)	0,05 (0,04-0,07)	0,05 (0,03-0,06)	0,05 (0,04-0,09)	p > 0,05
IL-8/IP-10	0,01 (0,008-0,020)	0,01 (0,009-0,020)	0,01 (0,01-0,02)	0,01 (0,008-0,010)	p > 0,05
VEGF/IP-10	0,08 (0,05-0,10)	0,07 (0,04-0,10)	0,08 (0,05-0,11)	0,07 (0,058-0,120)	p > 0,05
Eotaxin/IP-10	0,62 (0,38-0,96)	0,46 (0,34-0,62)	0,83** (0,43-1,12)	0,43 (0,32-0,62)	p _{2-III} < 0,01

Обсуждение

На сегодняшний день в литературе хорошо описаны нарушения иммунных механизмов регуляции у женщин с привычным невынашиванием, такие как изменение количества и функции децидуальных НК-клеток, повышение их цитотоксической активности, дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, носящий локальный и системный характер, нарушение соотношения Th1 > Th2 и Th17 > Treg [22, 27, 44, 49]. Отторжение плода происходит за счет

активации воспалительных процессов и чрезмерной лейкоцитарной инфильтрации трофобласта, повреждения трофобласта НК-клетками, цитотоксическими антителами, которые приводят к нарушению микроциркуляторного русла маточно-плацентарного барьера [49]. Однако в зоне маточно-плацентарного взаимодействия оптимальная провоспалительная среда необходима для успешной имплантации и ангиогенеза [23, 41]. Нарушение одного или нескольких механизмов, поддерживающих толерантность при фи-

зиологической беременности, может привести к выкидышу [23, 27, 41, 49].

На сегодняшний день предложено определение провоспалительных цитокинов в амниотической жидкости и шеечно-влагалищном отделяемом в качестве предиктора наступления таких акушерских осложнений, как преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды и инфекционные осложнения послеродового периода [3]. Независимо от того, присутствует ли клинически определяемая инфекция, повышение концентрации цитокинов, включая IL-6, IL-1, IL-8 и TNF α в амниотической жидкости или в шеечно-влагалищном отделяемом у пациенток, является прогностическим признаком начала преждевременных родов [50].

В литературе отмечена тенденция к преобладанию цитокинов Th2 > Th1 и Treg > Th17 у женщин с физиологической беременностью в сравнении с группами с угрозой невынашивания и случившимися выкидышами на раннем сроке [23, 44, 49, 50]. При этом имеются данные, что женщины с невынашиванием в анамнезе сохраняют провоспалительный фон и после спонтанного аборта, что повышает у них риск развития сосудистой патологии [43]. Результаты проведенного нами исследования позволили выявить некоторые особенности в содержании про- и противовоспалительных цитокинов, ростовых факторов, индукторов ангиогенеза и его ингибиторов. Анализ полученных данных не указывает однозначно на преобладание цитокинов Th1 или Th2 в исследуемых или контрольной группах, что соотносится с данными литературы и других исследователей [3]. Однако уровень провоспалительных цитокинов, независимо от принадлежности к пулу Th1 или Th2 был выше практически во всех группах женщин с невынашиванием беременности. В нашем исследовании АФА мы рассматриваем как провоспалительные агенты, которые способствуют нарушению цитокинового баланса. У женщин с невынашиванием в анамнезе и наличием АФА нами выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов — IL-6, IL-8, IL-5, IL-15. При этом результаты данного исследования отличаются от результатов похожих работ по изучению цитокинов в периферической крови у беременных женщин [6, 21, 24, 31, 49]. Отчасти это может быть связано с тем, что индукция выработки АФА связана, вероятно, с пролиферацией соответствующих клонов В-лимфоцитов, что сопровождается и усилением выработки цитокинов Th2 (в том числе IL-4, IL-5, IL-6), что, однако, никак нельзя считать благоприятным в контексте Th1/Th2-парадигмы.

IL-5 играет ключевую роль в регуляции функциональной активности эозинофилов, что было подтверждено как *in vivo*, так и *in vitro* [9, 15]. Установлено, что IL-5 избирательно увеличивает не только дегрануляцию, но и пролиферацию, дифференцировку и выживаемость эозинофилов, контролирует рекрутирование эозинофилов [9, 15]. Также за рекрутирование эозинофилов отвечает Eotaxin [9, 15]. Содержание этих цитокинов в периферической крови у женщин с невынашиванием в анамнезе и наличием АФА повышено по данным нашего исследования. Th2 и тучные клетки являются основными продуцентами IL-5 [15], в частности его рассматривают как цитокин, который способствует поддержанию иммунологической толерантности между матерью и плодом [26]. По некоторым данным, за счет участия в ремоделировании сосудов IL-5 благоприятно влияет на имплантацию эмбриона [30]. В то же время в работе Kwiatek М. и соавт. [23], при оценке уровня цитокинов в периферической крови у женщин с уже случившимся выкидышем до 13-й недели, было выявлено повышение значений IL-4 и IL-5 по сравнению с контрольной группой физиологически протекающей беременности.

В нашем исследовании уровень IL-5 был повышен в группах с невынашиванием в анамнезе без АФА, с АФА и с высоким уровнем АФА в сравнении с группой контроля. По данным литературы, роль IL-5 при ПВ неоднозначна. Так, в одном исследовании было обнаружено статистически значимое повышение IL-5 у женщин с замершей беременностью и положительная корреляция этого цитокина с количеством выкидышей в анамнезе [23]. По другим данным, IL-5 достигает значительно более низких уровней в сыворотке крови у женщин с ПВ, чем у женщин с физиологической беременностью в конце первого триместра и до родов [33], другие исследователи не обнаружили IL-5, IL-4, IL-2 и TNF β в сыворотке как здоровых беременных женщин, так и женщин с привычным невынашиванием беременности [24].

Действие IL-6 носит плейотропный характер. Так как с одной стороны он стимулирует воспалительные процессы, подавляет пролиферацию лимфоцитов Treg и способствует дифференцировке Th17-лимфоцитов [25, 49], при этом концентрация IL-6 и IL-8 позитивно коррелируют со степенью раскрытия маточного зева при срочных и преждевременных родах [2]. В отсутствие IL-6 TGF- β подавляет дифференцировку наивных Т-клеток в клетки Th17, в то время как в присутствии IL-6 наивные Т-клетки дифференцируются в клетки Th17, а существующие Treg клетки могут

функционировать как индукторы клеток Th17 и сами дифференцироваться в клетки Th17 [25, 41, 49]. С другой стороны, IL-6 подавляет секрецию TNF α , стимулирует дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, смещая цитокиновый баланс в сторону Th2. Эта универсальность приводит к различной интерпретации роли этого цитокина в исследованиях [20, 23, 49]. IL-6 безусловно необходим для имплантации эмбриона и плацентации, однако также имеются противоречивые сведения о содержании данного цитокина у женщин с неудачными исходами беременности [16, 23, 49]. В целом ряде работ было отмечено повышение его в материнской сыворотке при гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии [45], а также в околоплодных водах и шеечных выделениях у женщин с преждевременными родами и начавшимися родами в срок [24, 25, 49] и периферической крови женщин со случившимся выкидышем в II триместре беременности [16]. В нашем исследовании мы получили статистически значимые результаты по IL-6 только в отношении группы с невынашиванием в анамнезе и наличием АФА, как низкого уровня, так и высокого. В этих группах IL-6 был значимо выше, чем в контрольной группе, что может объяснить связь циркулирующих антител с более высоким риском развития акушерских осложнений, в том числе угрозы прерывания беременности на раннем сроке, что также соотносится с данными литературы [47, 48].

IL-8 — это провоспалительный хемокин, локально продуцируемый в ответ на повреждение ткани, что приводит, главным образом, к рекрутированию и активации нейтрофилов. Повышение уровня сывороточного IL-8 ассоциировано с развитием преэклампсии [20]. Ранее показано [16], что уровень IL-8 был повышен у женщин в группе со случившимся выкидышем во II триместре беременности в сравнении с группой контроля. Данный хемокин в нашем исследовании был повышен в группах с невынашиванием и циркулирующими аутоантителами, причем в основном низкого уровня, в сравнении с группой контроля, что может указывать на повреждение эндотелия АФА и выраженный системный воспалительный ответ. Несколько меньшие значения IL-8 у пациенток с высокими титрами АФА, возможно, связаны с переключением на синтез других провоспалительных цитокинов при экспансии патогенных В-лимфоцитов под влиянием IL-4, тенденция к повышению которого также отмечалась, хотя и не имела достоверный характер. Учитывая этот факт, носительство АФА, даже низкого уровня, также можно рассматривать как фактор риска развития преэклампсии и поздних

репродуктивных неудач. Однако носительство АФА не всегда ассоциировано с акушерской патологией и тромбоэмболическими осложнениями [12]. Поэтому следует оценивать уровни провоспалительных цитокинов совместно с уровнем АФА для более точного расчета возникновения риска осложнений.

По данным нашего исследования, содержание в периферической крови IL-10 и GM-CSF было значимо выше в группе с невынашиванием беременности без АФА в сравнении с группой контроля. IL-10 оказывает иммуносупрессивное действие на Th1-контролируемый ответ, влияет на антигенпрезентирующие клетки, которые способствуют анергии Т-клеток и стимулируют регуляторные Т-клетки, секретирующие IL-10 и TGF- β [23, 25]. IL-10 ингибирует активацию экспрессии главного комплекса гистосовместимости и костимулирующих молекул на дендритных клетках, снижая их антигенпрезентирующую способность, подавляя высвобождение провоспалительных цитокинов и повышая экспрессию ингибирующих молекул [41]. GM-CSF экспрессируется в эпителиальных клетках маточных труб и матки, способствует имплантации и нормальному развитию эмбриона. Дефицит GM-CSF при беременности негативно влияет на развитие плода и плаценты. Также было показано резкое увеличение на ранних сроках беременности GM-CSF в сыворотке крови при нормальной физиологической беременности, а снижение данного цитокина было связано с выкидышем [6].

В то же время GM-CSF — это Th1-цитокин и его увеличение отражает риски развития клеточноопосредованных цитотоксических эффектов.

Учитывая результаты нашего исследования, мы также можем сделать вывод о влиянии дисбаланса цитокинов на процессы гемостаза. Carp H. и др. установили, что TNF α индуцирует образование тромбина, IL-6 вызывает высвобождение тканевого фактора, который инициирует внешний путь коагуляционного каскада, кроме того, высвобождение IL-8 ассоциировано с образованием тромбина, и напротив цитокины IL-4 и IL-10 подавляют образование тромбина после высвобождения тканевого фактора [13]. То есть группы с АФА, где были повышены IL-6 и IL-8, но при этом не происходило компенсаторного увеличения IL-10, можно рассматривать как группы высокого риска по развитию тромбоэмболических осложнений. IL-15 является ключевым регулятором процесса имплантации плодного яйца. Повышенная экспрессия IL-15 клетками экстравиллезного трофобласта может запускать дифференцировку NK-клеток, нарушать имплантацию и ангиогенез, повреждать плаценту и, таким об-

разом, способствовать отторжению плода [39, 40, 49]. В нашем исследовании мы получили значимое повышение IL-15 в группах с невынашиванием в анамнезе по сравнению с группой контроля. По данным литературы, у женщин более высокая экспрессия в эндометрии IL-15 связана с ПВ. Также экспрессия мРНК IL-15 была значительно увеличена в плацентах пациенток после самопроизвольного аборта [49].

Это лишний раз подтверждает необходимость индивидуального анализа комплекса лабораторных показателей, в том числе включающих определение цитокинов.

Своеобразные изменения во время беременности претерпевают и секреторные продукты моноцитов/макрофагов. Polari L. и соавт. отмечают снижение уровня MCP-1 и IL-1 β , и повышение уровня IL-10 в периферической крови женщин с нормальной массой тела и физиологическим течением беременности с 1-го по 3-й триместр [31]. Нами установлено повышение содержания MCP-1 и bFGF в группе с невынашиванием без аутоантител в сравнении с контрольной группой. MCP-1 представляет собой основной медиатор инфильтрации моноцитов/макрофагов в очагах воспаления [10]. Он является одним из ключевых хемокинов, который регулирует миграцию моноцитов/макрофагов и активацию лейкоцитов в эндометрии во время процесса подготовки к имплантации [27], во время срочных родов было показано повышение уровня MCP-1 в миометрии и плодных оболочках, а при преждевременных — в амниотической жидкости [10]. У пациенток после амниоцентеза и последующей потери беременности средний показатель концентрации MCP-1 в амниотической жидкости был выше, чем у пациенток с нормальным исходом беременности [14]. Было показано, что MCP-1 участвует в прогрессировании воспалительных и аутоиммунных заболеваний, и также был повышен у женщин с АФС и ПВ [27].

Факторы роста фибробластов (FGF) представляют собой семейство многофункциональных митогенных полипептидов, которые индуцируют миграцию эндотелиальных клеток и способствуют образованию кровеносных сосудов. Предполагают, что bFGF играет роль в развитии артериальной гипертензии, его повышенная экспрессия может являться следствием неадекватной маточно-плацентарной перфузии и стать причиной плацентарной недостаточности [11]. В исследовании Ozkan S. и соавт. [29] было установлено значительное повышение bFGF в группе женщин с преэклампсией в капиллярах цитотрофобластических клеток ворсин хориона и вневорсинчатых трофобластических и децидуальных

клетках амниохориальной мембраны по сравнению с контрольной группой [29].

Принимая во внимание полученные нами данные по повышению уровня bFGF и MCP-1 в группе с невынашиванием, нужно учитывать возможные риски развития нарушений в маточно-плацентарном кровотоке, артериальной гипертензии и преэклампсии у женщин с ПВ в анамнезе.

Нами также установлено повышение уровня VEGF и Eotaxin в группах с невынашиванием беременности и циркуляцией АФА по сравнению с группой контроля. При этом содержание Eotaxin в группах с АФА было выше и в сравнении с группой без АФА.

Уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) был достоверно повышен в группе с невынашиванием беременности и выявленными АФА по сравнению с группой контроля и невынашиванием без АФА, что было довольно неожиданным. Наибольшие концентрации VEGF отмечались в группе с высоким уровнем АФА. VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, представляет собой многофункциональный цитокин, индуцированный гипоксическим стрессом [7], который участвует в образовании и ремоделировании сосудов [34]. VEGF в основном экспрессируется на поверхности клеток синцитиотрофобласта и цитотрофобласта во время беременности [34]. Чрезмерная экспрессия VEGF у экспериментальных животных увеличивает проницаемость кровеносных сосудов и приводит к сильным отекам и смерти [7]. Потеря активности VEGF обычно происходит из-за увеличения продукции его естественного антагониста sFlt-1 (растворимый рецептор VEGF-1/sVEGFR-1) и приводит к нарушению ангиогенеза. Увеличение VEGF приводит к сопутствующему повышению уровня, циркулирующего sFlt-1, предположительно для компенсации повышенной биоактивности VEGF [7]. А sFlt-1, в свою очередь, является главным предиктором развития преэклампсии [51]. По данным литературы, АФА увеличивают секрецию эндотелиальными клетками эндометрия человека (HEEC) проангиогенных факторов VEGF и PlGF [32].

Вероятно, увеличение продукции VEGF при невынашивании следует рассматривать в контексте общей активации эндотелия, которая в экстремальных ситуациях в совокупности с другими факторами активации увеличивает прокоагулянтный фенотип эндотелия, что в конечном итоге приводит к нарушению микроциркуляции.

Eotaxin, экспрессируемый микрососудистыми эндотелиальными клетками человека, является мощным хемоаттрактантом для эозинофилов,

базофилов и Th2-лимфоцитов [37]. Он играет решающую роль в развитии аллергических и неаллергических воспалительных реакций, способствуя васкуляризации в очагах воспаления, а также участвует в ремоделировании стенок сосудов после воздействия таких неблагоприятных факторов как ишемия [35].

Таким образом, избыточная продукция Eotaxin и VEGF в группах с невынашиванием беременности и АФА в сравнении с группой без АФА и контрольной, может свидетельствовать о повышении проницаемости эндотелия, активации трансэндотелиальной миграции, приводящей к усилению воспалительных процессов.

Учитывая отсутствие различий между группами с наличием и отсутствием АФА, кроме Eotaxin и VEGF нами было проведена оценка баланса противо- и провоспалительных цитокинов с целью выявления компенсаторных механизмов на фоне системного провоспалительного ответа.

Нами выявлено изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов, отличающееся в группах женщин с ПН без АФА и их наличием. У женщин с циркулирующими АФА происходит отчетливый сдвиг в сторону провоспалительных реакций, в то время как у женщин с ПН без АФА эти реакции компенсируются за счет противовоспалительных цитокинов. Об этом говорит анализ пар IL-10/IL-2; IL-10/IL-6; IL-10/IL-8; IL-4/IL-8; IL-13/IL-8.

Таким образом, важно определить не только изменения уровня конкретных цитокинов, а также и их соотношение у конкретных пациенток, что дает представление о процессах компенсации или декомпенсации различных патофизиологических механизмов, приводящих к невынашиванию беременности.

Нами также был получен статистически значимый результат и при оценке баланса Eotaxin/IP-10. Выявлен перевес в сторону Eotaxin в группе с АФА в сравнении с группой без АФА. Человеческий интерферон-индуцируемый белок-10 (IP-10 или CXCL10) представляет собой хемокин семейства СХС. Уникальной особенностью представителей этого семейства хемокинов является то, что они обладают провоспалительными свойствами и действуют как модуляторы ангиогенеза при таких состояниях, как заживление ран, ишемия и неоплазия [17]. В то же время важно отметить, что IP-10 обладает мощной антиангиогенной активностью *in vitro* и *in vivo*, ингибирует дозозависимым образом проангиогенные эффекты IL-8 и bFGF, включая хемотаксис эндотелиальных клеток и пролиферацию, а также неоваскуляризацию [17]. По данным Gotsch F. и соавторов у женщин с преэклампсией концентрация IP-10

была выше, чем в группе женщин с физиологической беременностью [17]. Увеличение уровня IP-10 было обнаружено на протяжении всего менструального цикла у здоровых небеременных женщин и в первом триместре беременности. По мере прогрессирования беременности активируются факторы, ограничивающие чрезмерную инвазию трофобласта и избыточную васкуляризацию, их активация приводит к подавлению хемокинов IP-10, MCP-1 и MIP-1 β во время второго триместра. Сбой этого процесса может привести к аномалиям развития плаценты и потери беременности. Предполагают также, что развитие преэклампсии связано с неудачным подавлением продукции IP-10 [17, 38]. Таким образом, если рассматривать IP-10 как антиангиогенный фактор, а Eotaxin – как проангиогенный, можно сделать вывод о том, что в группе с АФА наиболее активно протекает неоангиогенез и ремоделирование сосудистой стенки, как компенсаторный механизм защиты на повреждение циркулирующими АФА, в том числе связанный с усилением миграционных процессов. При этом, однако, активация эндотелия в целом создает раннее формирование прокоагулянтного его фенотипа, что может привести к нарушению микроциркуляции, как одному из возможных патогенетических факторов невынашивания беременности.

Заключение

Толерантность иммунной системы матери по отношению к полуаллогенному плоду и ингибирование цитотоксического иммунного ответа лежит в основе физиологического течения беременности [5]. На сегодняшний день не существует достоверных диагностических методов оценки иммунологических взаимоотношений между матерью и плодом, позволяющих с большой вероятностью прогнозировать развитие неблагоприятного течения беременности и еще меньше возможностей воздействовать на них терапевтически. Именно поэтому изучение иммунологических маркеров и патогенетических механизмов, связанных с прерыванием беременности и поздними акушерскими осложнениями, так важно и перспективно. В заключение следует отметить, что женщины с невынашиванием в анамнезе без АФА, так и с аутоантителами находятся в группе риска в связи с повышением провоспалительных цитокинов в периферической крови; женщины с АФА и с ПВ в анамнезе являются также угрожающей группой по развитию преэклампсии в связи с повышением VEGF, IL-6 и IL-8 в периферической крови; у женщин в группе с низким уровнем и высоким уровнем аутоантител содержание провоспалительных цитокинов в перифериче-

ской крови не различается. Это свидетельствует о том, что АФА независимо от уровня показателей вносят свой вклад в развитие патологического процесса; у женщин с АФА выявлено нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов за счет снижения компенсаторного противовоспалительного ответа. Учитывая изменения профиля проангиогенных и антиангиогенных факторов, можно также предположить, что женщины с АФА и ПВ в анамнезе более подвержены развитию плацентарных нарушений, что также, возможно, требует более тщательного диагностического поиска и наблюдения за этой группой женщин для предотвращения неблагоприятных исходов как на ранних, так и на поздних сроках беременности. К сожалению, на сегодняшний день не зарегистрирован ни один препарат с доказанной эффективностью для компенсации патологических изменений в плаценте и лечения плацентарной недостаточности [1]. Задачей в будущем является выделение групп риска, пер-

сонификация терапии и определение наиболее подходящих профилактических мероприятий.

В заключение следует отметить, что определение иммунологических маркеров, характеризующих развитие воспалительных реакций, пролиферативных процессов и ангиогенез, позволяет уточнить различные патофизиологические пути реализации акушерской патологии, в частности невынашивания беременности. Вероятно, нет какого-то одного механизма и соответственно отвечающего за этот механизм параметра или даже группы факторов, связанной с невынашиванием. Наиболее перспективным в этом плане является поиск наиболее значимых сочетаний про- и противовоспалительных цитокинов, ростовых, в том числе ангиогенных факторов как с позитивной, так и с негативной регуляцией. Именно такой подход может иметь не только диагностическое и прогностическое значения, но и давать в руки врача инструменты для назначения патогенетической терапии.

Список литературы / References

1. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода): клинические рекомендации. М., 2022. 76 с. [Inadequate fetal growth that requires medical care for the mother (fetal growth restriction): Clinical recommendations]. Moscow, 2022. 76 p.
2. Павлов О.В., Сельков С.А. Плацентарные макрофаги. Морфофункциональные характеристики и роль в гестационном процессе. СПб.: Эко-Вектор, 2018. 223 с. [Pavlov O.V., Selkov S.A. Placental macrophages. Morphofunctional characteristics and role in the gestational process]. St. Petersburg: Eco-Vector, 2018. 223 p.
3. Преждевременные роды: клинические рекомендации. М., 2020. 66 с. [Premature birth: Clinical recommendations]. Moscow, 2020. 66 p.
4. Привычный выкидыш: клинические рекомендации. М., 2021. 56 с. [Miscarriage: Clinical recommendations]. Moscow, 2021. 56 p.
5. Соколов Д.И., Сельков С.А. Иммунологический контроль формирования сосудистой сети плаценты. СПб.: Н-Л, 2012. 206 с. [Sokolov D.I., Selkov S.A. Immunologic control of placental vascular network formation]. St. Petersburg: N-L, 2012. 206 p.
6. Adanacioglu F., Çetin Ç., Tokat G., Adanacioglu D., Gokmen Karasu A.F., Çetin M.T. Comparison of the effects of GM-CSF-containing and traditional culture media on embryo development and pregnancy success rates. *RBGO*, 2022, Vol. 44, no. 11, pp. 1047-1051.
7. Ahmad S., Hewett P.W., Al-Ani B., Sissaoui S., Fujisawa T., Cudmore M.J., Ahmed A. Autocrine activity of soluble Flt-1 controls endothelial cell function and angiogenesis. *Vasc. Cell*, 2011, Vol. 3, no. 1, 15. doi: 10.1186/2045-824X-3-15.
8. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Anunciación-Llunell A., Marques-Soares J., Pardos-Gea J., Miró-Mur F. Pathogenesis, diagnosis and management of obstetric antiphospholipid syndrome: a comprehensive review. *J. Clin. Med.*, 2022, Vol. 11, no. 3, 675. doi: 10.3390/jcm11030675.
9. Bagnasco D., Ferrando M., Caminati M., Bragantini A., Puggioni F., Varricchi G., Passalacqua G., Canonica G.W. Targeting Interleukin-5 or Interleukin-5Rα: Safety considerations. *Drug Saf.*, 2017, Vol. 40, no. 7, pp. 559-570.
10. Bardou M., Hadi T., Mace G., Pesant M., Debermont J., Barrichon M., Wendremaire M., Laurent N., Sagot P., Lirussi F. Systemic increase in human maternal circulating CD14⁺CD16⁺ MCP-1⁺ monocytes as a marker of labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014, Vol. 210, no. 1, pp. 70e1-70e9.
11. Barut F., Barut A., Gun B.D., Kandemir N.O., Harma M.I., Harma M., Aktunc E., Ozdamar S.O. Intrauterine growth restriction and placental angiogenesis. *Diagn. Pathol.*, 2010, Vol. 5, 24. doi: 10.1186/1746-1596-5-24.
12. Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., Kolte A.M., Lewis S., Middeldorp S., Mcheik S., Peramo B., Quenby S., Nielsen H.S., van der Hoorn M.-L., Vermeulen N., Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum. Reprod. Open*, 2023, Vol. 2023, no. 1, hoad002. doi: 10.1093/hropen/hoad002.
13. Carp H., Cytokines in recurrent miscarriage. *Lupus*, 2004, Vol. 13, no. 9, pp. 630-634.

14. Chaiworapongsa T., Romero R., Tolosa J.E., Yoshimatsu J., Espinoza J., Kim Y.M., Kim J.C., Bujold E., Kalache K., Edwin S. Elevated monocyte chemotactic protein-1 in amniotic fluid is a risk factor for pregnancy loss. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2002, Vol. 12, no. 3, pp. 159-164.
15. Dougan M., Dranoff G., Dougan S.K. GM-CSF, IL-3, and IL-5 family of cytokines: regulators of inflammation. *Immunity*, 2019, Vol. 50, no. 4, pp. 796-811.
16. Galazios G., Tsoulou S., Zografou C., Tripsianis G., Koutlaki N., Papazoglou D., Tsikouras P., Maltezos E., Liberis V. The role of cytokines IL-6 and IL-8 in the pathogenesis of spontaneous abortions. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2011, Vol. 24, no. 10, pp. 1283-1285.
17. Gotsch F., Romero R., Friel L., Kusanovic J.P., Espinoza J., Erez O., Than N.G., Mittal P., Edwin S., Yoon B.H., Kim C.J., Mazaki-Tovi S., Chaiworapongsa T., Hassan S.S. CXCL10/IP-10: a missing link between inflammation and anti-angiogenesis in preeclampsia? *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2007, Vol. 20, no. 11, pp. 777-792.
18. Hamulyak E.N., Scheres L.J., Marijnen M.C., Goddijn M., Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2020, Vol. 5, no. 5, CD012852. doi: 10.1002/14651858.CD012852.pub2.
19. Han C.S., Mulla M.J., Brosens J.J., Chamley L.W., Paidas M.J., Lockwood C.J., Abrahams V.M. Aspirin and heparin effect on basal and antiphospholipid antibody modulation of trophoblast function. *Obstet. Gynecol.* 2011, Vol. 118, no. 5, pp. 1021-1028.
20. Jonsson Y., Rubèr M., Matthiesen L., Berg G., Nieminen K., Sharma S., Ernerudh J., Ekerfelt C. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J. Reprod. Immunol.*, 2006, Vol. 70, no. 1-2, pp. 83-91.
21. Kraus T.A., Sperling R.S., Engel S.M., Lo Y., Kellerman L., Singh T., Loubeau M., Ge Y., Garrido J.L., Rodríguez-García M., Moran T.M. Peripheral blood cytokine profiling during pregnancy and post-partum periods. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2010, Vol. 64, no. 6, pp. 411-426.
22. Ku C.W., Ong L.S., Goh J.P., Allen J., Low L.W., Zhou J., Tan T.C., Lee Y.H. Defects in protective cytokine profiles in spontaneous miscarriage in the first trimester. *Fertil. Steril. Sci.*, 2023, Vol. 4, no. 1, pp. 36-46.
23. Kwiatek M., Geca T., Kwasniewska A. Pro- and anti-inflammatory cytokines in the first trimester-comparison of missed miscarriage and normal pregnancy. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, Vol. 18, no. 16, 8538. doi: 10.3390/ijerph18168538.
24. Makhseed M., Raghupathy R., Azizieh F., Farhat R., Hassan N., Bandar A. Circulating cytokines and CD30 in normal human pregnancy and recurrent spontaneous abortions. *Hum. Reprod.*, 2000, Vol. 15, no. 9, pp. 2011-2017.
25. Mayoral Andrade G., Martínez G.V., Pérez-Campos Mayoral L., Hernández-Huerta M.T., Zenteno E., Pérez-Campos Mayoral E., Martínez Cruz M., Martínez Cruz R., Matias-Cervantes C.A., Meraz Cruz N., Díaz C.R., Cruz-Parada E., Pérez-Campos E. Molecules and prostaglandins related to embryo tolerance. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 555414. doi: 10.3389/fimmu.2020.555414.
26. Motedayyen H., Fathi F., Fasihi-Ramandi M., Sabzghabae A.M., Taheri R.A. Toll-like receptor 4 activation on human amniotic epithelial cells is a risk factor for pregnancy loss. *J. Res. Med. Sci.*, 2019, Vol. 24, 1. doi: 10.4103/jrms.JRMS_463_18.
27. Namli Kalem M., Akgun N., Kalem Z., Bakirarar B., Celik T. Chemokine (C-C motif) ligand-2 (CCL2) and oxidative stress markers in recurrent pregnancy loss and repeated implantation failure. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2017, Vol. 34, no. 11, pp. 1501-1506.
28. Negrini S., Pappalardo F., Murdaca G., Indiveri F., Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin. Exp. Med.*, 2017, Vol. 17, no. 3, pp. 257-267.
29. Ozkan S., Vural B., Filiz S., Coştur P., Dalçik H. Placental expression of insulin-like growth factor-I, fibroblast growth factor-basic, and neural cell adhesion molecule in preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2008, Vol. 21, no. 11, pp. 831-838.
30. Pang X.L., Yin T.L., Yan W.J., Li J., He F., Yang J. Molecular detection of uterine innate lymphoid cells in the immunological mouse model of pregnancy loss. *Int. Immunopharmacol.*, 2019, Vol. 68, pp. 1-6.
31. Polari L., Kumar H., Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Increase in serum Interleukin-10 does not alleviate pro-inflammatory MCP-1 production in obese pregnancies. *Cytokine*, 2018, Vol. 108, pp. 67-70.
32. Quao Z.C., Tong M., Bryce E., Guller S., Chamley L.W., Abrahams V.M. Low molecular weight heparin and aspirin exacerbate human endometrial endothelial cell responses to antiphospholipid antibodies. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2018, Vol. 79, no. 1, 10.1111/aji.12785. doi: 10.1111/aji.12785.
33. Raghupathy R., Makhseed M., Azizieh F., Omu A., Gupta M., Farhat R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum. Reprod.*, 2000, Vol. 15, no. 3, pp. 713-718.
34. Ren Y., Wang H., Qin H., Yang J., Wang Y., Jiang S., Pan Y. Vascular Endothelial Growth Factor expression in peripheral blood of patients with pregnancy induced hypertension syndrome and its clinical significance. *Pak. J. Med. Sci.*, 2014, Vol. 30, no. 3, pp. 634-637.

35. Salcedo R., Young H.A., Ponce M.L., Ward J.M., Kleinman H.K., Murphy W.J., Oppenheim J.J. Eotaxin (CCL11) induces in vivo angiogenic responses by human CCR3⁺ endothelial cells. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 166, no. 12, pp. 7571-7578.
36. Schreiber K., Radin M., Sciascia S. Current insights in obstetric antiphospholipid syndrome. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, Vol. 29, no. 6, pp. 397-403.
37. Sugimoto M., Kondo M., Kamimoto Y., Ikeda T., Cutler A., Mariya A., Anand-Apte B. Changes in VEGF-related factors are associated with presence of inflammatory factors in carbohydrate metabolism disorders during pregnancy. *PLoS One*, 2019, Vol. 14, no. 8, e0220650. doi: 10.1371/journal.pone.0220650.
38. Tagoma A., Haller-Kikkatalo K., Roos K., Oras A., Kirss A., Ilonen J., Uibo R. Interleukin-7, T helper 1, and regulatory T-cell activity-related cytokines are increased during the second trimester of healthy pregnancy compared to non-pregnant women. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2019, Vol. 82, no. 6, e13188. doi: 10.1111/aji.13188.
39. Tong M., Abrahams V.M. Immunology of the Placenta. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 2020, Vol. 47, no. 1, pp. 49-63.
40. Toth B., Haufe T., Scholz C., Kuhn C., Friese K., Karamouti M., Makrigiannakis A., Jeschke U. Placental interleukin-15 expression in recurrent miscarriage. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2010, Vol. 64, no. 6, pp. 402-410.
41. Varla-Leftherioti M., Keramitsoglou T., Tsekoura C. The immunobiology of recurrent miscarriage. In: *Recurrent Pregnancy Loss*. 3rd ed. CRC Press, 2020. pp. 89-98.
42. Viall C.A., Chamley L.W. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. *Autoimm. Rev.*, 2015, Vol. 14, no. 5, pp. 446-471.
43. Wagner M.M., Jukema J.W., Hermes W., Cessie S., Groot C.J.M., Bakker J.A., Lith J.M.M., Bloemenkamp K.W.M. Assessment of novel cardiovascular biomarkers in women with a history of recurrent miscarriage. *Pregnancy Hypertens.*, 2018, Vol. 11, pp. 129-135.
44. Wang W., Sung N., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. T helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025.
45. Wang Y., Shi D., Chen L. Lipid profile and cytokines in hypertension of pregnancy: A comparison of preeclampsia therapies. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 2018, Vol. 20, no. 2, pp. 394-399.
46. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol. Today*, 1993, Vol. 14, no. 7, pp. 353-356.
47. Yang R., Zhang J., Zhang L., Liu Y., Guo Q. Combined detection of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein 1 antibodies may predict pregnancy outcome. *Am. J. Transl. Res.*, 2022, Vol. 14, no. 3, pp. 1750-1756.
48. Yang X., Su S., Ren Q., Liu L., Li J., Zhang W., Cai K., Xu Z., Pan X.. BushenHuoxue recipe for the treatment of prethrombotic state of ACA-positive recurrent miscarriage via the regulation of the PI3K-AKT signaling pathway. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2022, Vol. 2022, 2385534. doi: 10.1155/2022/2385534.
49. Yang X., Tian Y., Zheng L., Luu T., Kwak-Kim J. The update immune-regulatory role of pro- and anti-inflammatory cytokines in recurrent pregnancy losses. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 1, 132. doi: 10.3390/ijms24010132.
50. Yockey L.J., Iwasaki A. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development. *Immunity*, 2018, Vol. 49, no. 3, pp. 397-412.
51. Zeisler H., Llurba E., Chantraine F., Vatish M., Staff A.C., Sennström M., Olovsson M., Brennecke S.P., Stepan H., Allegranza D., Dilba P., Schoedl M., Hund M., Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N. Engl. J. Med.*, 2016, Vol. 374, no. 1, pp. 13-22.

Авторы:

Чепанов С.В. — к.м.н., старший научный сотрудник группы протеомной иммунорегуляции отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Сиротская А.А. — студент ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Соколов Д.И. — д.б.н., доцент, заведующий лабораторией межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Chepanov S.V., PhD (Medicine), Senior Researcher, Proteom Immunoregulation Group, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Sirotskaya A.A., Student, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Sokolov D.I., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head, Laboratory of Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Беспалова О.Н. — д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Бабаков В.Н. — к.б.н., заведующий лабораторией молекулярной токсикологии и экспериментальной терапии ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства России, г. п. Кузьмоловский, г. п. Кузьмоловское, мкр-н Всеволожский, Ленинградская обл., Россия

Роговская Н.Ю. — научный сотрудник лаборатории молекулярной токсикологии и экспериментальной терапии ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства России, г. п. Кузьмоловский, г. п. Кузьмоловское, мкр-н Всеволожский, Ленинградская обл., Россия

Орлова Е.С. — врач — акушер-гинеколог, заведующая акушерским физиологическим отделением ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Сельков С.А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Bespalova O.N., PhD, MD (Medicine), Deputy Director for Research, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Babakov V.N., PhD (Biology), Head, Laboratory of Molecular Toxicology and Experimental Therapy, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Kuzmolovsky settlement, Kuzmolovskoye settlement, Vsevolzhsky microdistrict, Leningrad Region, Russian Federation

Rogovskaya N.Yu., Researcher, Laboratory of Molecular Toxicology and Experimental Therapy, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Kuzmolovsky settlement, Kuzmolovskoye settlement, Vsevolzhsky microdistrict, Leningrad Region, Russian Federation

Orlova E.S., Obstetrician-Gynecologist, Head, Obstetric Physiology Department, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Selkov S.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 11.09.2023
Принята к печати 09.03.2024

Received 11.09.2023
Accepted 09.03.2024