

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.1

Роль цитокинов в развитии ранних потерь беременности у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе

Жуковец И.В.¹, Лещенко О.Я.², Андриевская И.А.³, Петрова К.К.³

¹ ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России (675006, г. Благовещенск, ул. Горького, 95, Россия); ² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия); ³ ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (675011, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, Россия)

Автор ответственный за переписку: Жуковец Ирина Валентиновна, e-mail: zhukovet040875@mail.ru

Резюме

Самопроизвольный выкидыш является наиболее распространённым осложнением беременности ранних сроков, его частота колеблется от 8 до 20 %. Индекс массы тела до беременности более 30 кг/м² увеличивает риск неблагоприятных исходов. Недостаточно изучено влияние метаболических нарушений пубертатного периода на исходы беременности в репродуктивном возрасте.

Цель исследования. Оценить цитокиновый профиль, как маркер развития самопроизвольного выкидыша у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе.

Перспективное исследование девочек-подростков с метаболическими нарушениями (n = 170) проводилось в период с 2000 по 2013 г., из них, согласно критериям включения, оценка репродуктивной функции проведена у 86, течение беременности – у 72.

У женщин с ранними потерями беременности и метаболическими нарушениями в анамнезе (в пубертатном периоде) в сыворотке крови выявлено увеличение IL-1β на фоне снижения IL-10 и увеличения отношения TNF-α/IL-10 (p < 0,05). Определена статистически значимая корреляция между уровнем одноименных про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и хорионе (IL-10 (p = 0,000) и TNF-α/IL-10 (p = 0,001)). Активность NF-κB в хорионе составила 5,75 ± 0,51 пг/мл. Предиктором ранних потерь беременности является увеличение отношения про- и противовоспалительных цитокинов TNF-α/IL-10 в сыворотке крови при сроке 7–8 недель беременности (ОШ = 2,29).

Ключевые слова: метаболические нарушения, интерлейкины, самопроизвольный выкидыш

Для цитирования: Жуковец И.В., Лещенко О.Я., Андриевская И.А., Петрова К.К. Роль цитокинов в развитии ранних потерь беременности у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 8-13. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.1

The Role of Cytokines in the Development of Early Pregnancy Loss in Women with a History of Metabolic Disorders

Zhukovets I.V.¹, Leshchenko O.Y.², Andrievskaya I.A.³, Petrova K.K.³

¹ Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (Gorkogo str. 95, Blagoveshchensk 675006, Russian Federation); ² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation); ³ Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration (Kalinina str. 22, Blagoveshchensk 675011, Russian Federation)

Corresponding author: Irina V. Zhukovets, e-mail: zhukovet040875@mail.ru

Abstract

Background. Spontaneous miscarriage is the most common complication of pregnancy. Obesity increases the risk of adverse pregnancy outcomes.

Aim of the study. To assess the cytokine profile as a marker of spontaneous miscarriage in women with metabolic disorders in the past medical history.

Materials and methods. A prospective study of 170 adolescent girls with metabolic disorders was conducted between 2000 and 2013. Assessment of menstrual and reproductive function was carried out in 86, pregnancy outcomes – in 72 women. The average age of women in reproductive age was 21.95 ± 0.2 years, BMI – 24.7 ± 3.9 kg/m².

Results. In women with early pregnancy losses and metabolic disorders in past medical history, the predictor of an early pregnancy loss is an increase in the ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines TNF-α/IL-10 in serum at 7–8 weeks of gestation (OR = 2.29). It was determined a significant correlation between the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines of the same name in serum and chorion (IL-10 (p = 0.000) and TNF-α/IL-10 (p = 0.001), which indicates similar changes in chorion. The activity of NF-κB in chorion was 5.75 ± 0.51 pg/ml.

Conclusions. *The findings suggest that the cytokine balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in women with metabolic disorders in past medical history is an important component in the development of early pregnancy losses.*

Key words: *metabolic disorders, interleukins, spontaneous miscarriage*

For citation: Zhukovets I.V., Leshchenko O.Y., Andrievskaya I.A., Petrova K.K. The Role of Cytokines in the Development of Early Pregnancy Loss in Women With a History of Metabolic Disorders. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 8-13. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.1

ОБОСНОВАНИЕ

Важнейшей проблемой практического акушерства в настоящее время является самопроизвольный выкидыш, частота которого достигает 20 % от числа клинически диагностированных беременностей [1, 2, 3]. Значимым фактором репродуктивных потерь являются системные и локальные иммунные нарушения [4, 5, 6, 7]. Повышенная продукция цитокинов связывается исключительно с инфекционным фактором [1, 8]. В настоящее время жировую ткань рассматривают как орган иммунной системы, а ожирение – как «воспаление» жировой ткани, которое протекает с повышенной секрецией провоспалительных цитокинов [5, 9, 10, 11]. Беременность у женщин с ожирением протекает на фоне осложнений [3, 4]. При этом данные об исходах беременности у женщин с метаболическими нарушениями в пубертатном периоде отсутствуют, а также не определена роль цитокинов в неблагоприятных исходах беременности у данной когорты.

Определение уровня про и противовоспалительных цитокинов в периферической крови на ранних сроках у беременных имеющих в анамнезе метаболические нарушения может иметь важное значение в прогнозировании её исходов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить цитокиновый профиль, как маркер развития самопроизвольного выкидыша у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе (в пубертатном периоде).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование девочек-подростков ($n = 170$) проводилось в течение $6,1 \pm 0,46$ года. По истечении данного времени проведена оценка репродуктивной функции у 86, течения беременности – у 72 участниц исследования. Исследование показателей клеточного звена иммунитета в сыворотке венозной крови проводилось всем беременным ($n = 72$) при сроке 7–8 недель, в том числе у 64 – с прогрессирующей беременностью и у 8 – с самопроизвольным выкидышем, в хорионе – у 8 женщин с самопроизвольным выкидышем.

Критерии соответствия

В исследование были включены женщины, которые планировали беременность, в возрасте старше 18 лет и с метаболическими нарушениями (избыточная масса тела или ожирение) в пубертатном периоде. Исключены из исследования женщины, перенёвшие трубное бесплодие (N 97.1), воспалительные болезни женских тазовых органов (N70–N75) и женщины, которые не планировали беременность на момент проведения исследования.

На первом этапе проведено проспективное исследование девочек-подростков с метаболическими нарушениями ($n = 170$). Средний возраст составил $14,41 \pm 0,3$ года, ИМТ – $31,1 \pm 0,4$ кг/м².

На втором этапе – в репродуктивном возрасте – проведена оценка реализации репродуктивной функции

у 86 женщин, исключены из исследования согласно критериям отбора – 84: женщины ($n = 13$) репродуктивного возраста, имеющие в анамнезе воспалительные болезни женских тазовых органов (N70–N75), девочки-подростки ($n = 26$), которым не исполнилось на момент исследования 18 лет, женщины репродуктивного возраста, не планирующие беременность ($n = 23$) или отказавшиеся от участия в исследовании и сменившие место жительства ($n = 22$). Средний возраст составил $21,95 \pm 0,2$ года, ИМТ – $24,7 \pm 3,9$ кг/м². Оценка исходов беременности и уровня цитокинов в сыворотке крови проводилась у 72 женщин, включённых в исследование на втором этапе, у которых беременность наступила.

Исследования проводили с учётом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008) и Правил клинической практики в Российской Федерации, утверждённых приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

Условия проведения

Клиническое исследование женщин репродуктивного возраста проводилось в г. Благовещенске Амурской области на базе отделения рентген-эндоскопической хирургии и гинекологического отделения ГАУЗ АО Амурская областная клиническая больница (зав. отделением – Клемперт А.В.) и на базе гинекологического отделения ГАУЗ АО Благовещенская городская клиническая больница (зав. отделением – Куликова Т.П.). Объектами исследования были жительницы г. Благовещенска – 32 чел. (37,2 %), других городов Амурской области – 34 чел. (39,5 %), жительницы сельских районов – 20 чел. (23,3 %).

Продолжительность исследования

Проспективное исследование проводилось в период с 2000 по 2013 г., средняя длительность наблюдения за пациенткой составила $6,1 \pm 0,46$ года.

Этическая экспертиза

Заключение этического комитета ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России: одобрить проведение клинического исследования на тему «Профилактика нарушений репродуктивной функции у женщин с дисфункцией гипоталамуса» и признать работу соответствующим этическим принципам и нормативным требованиям проведения клинического исследования в акушерско-гинекологической практике (Протокол № 5 от 21.01.2010 г.).

Методы исследования

Для оценки степени ожирения вычислялся индекс массы тела (ИМТ) по формуле G. Brey (1978). Избыточную массу тела и ожирение у девочек-подростков определяли по данным стандартных отклонений ИМТ с учётом ИМТ и возраста.

Для лабораторных исследований забор венозной крови у всех беременных женщин проводили после 8-часового голодания, гомогената хориона – у женщин с са-

мопроизвольным выкидышем. Уровень фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкинов (IL) – IL-1β, IL-10, активность транскрипционного ядерного фактора (NF-kB) определяли ИФА с помощью наборов «Интерлейкин 1-ИФА-БЕСТ», «Альфа-TNF-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), «Интерлейкин 10» (Bender Med Systems, США) и NF-kB Cayman (США).

Статистический анализ

При статистическом анализе данных применяли программы Statistica 6.1. Величина уровня статистической значимости (p) принята равной 0,05. При точечной оценке непрерывные величины были представлены как средние и стандартные отклонения в формате M ± SD. Различия количественных показателей между изучаемыми группами оценивали методами статистического анализа для независимых выборок с использованием критериев Манна – Уитни. Исследование связи между количественными признаками осуществляли при помощи парного коэффициента линейной корреляции Спирмена (r), где r = 0,7–1 – сильная зависимость; r = 0,69–0,3 – умеренная зависимость; r < 0,29 – слабая зависимость. С использованием моделей логистической регрессии был проведён многофакторный анализ. Результаты представлены в виде значений отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе лонгитудинального исследования (6,1 ± 0,46 года) оценка реализации репродуктивной функции проведена у 86 женщин, которые в пубертатном периоде имели метаболические нарушения.

Из 86 женщин исследуемой когорты в репродуктивном возрасте у 17 (19,8 %, 95% ДИ: 12,7–29,4) диагностирована олигоменорея (N91.4), у 3 (3,5 %, 95% ДИ: 1,2–9,8) – аменорея (N91.1). Регулярный менструальный цикл был у 66 (76,7 %, 95% ДИ: 66,8–84,4) женщин репродуктивного возраста, у 16 (18,6 %, 95% ДИ: 11,8–28,1) – обильные менструации (N92.0).

Гинекологический анамнез был осложнён медицинским абортom (O04) у 4 (4,7 %), самопроизвольным выкидышем (O03) – у 6 (7 %) женщин исследуемой когорты. Роды (O80) в анамнезе были практически у каждой десятой – у 7 (8,1 %) исследуемых женщин.

Для оценки отсроченного влияния нарушений пубертатного периода на репродуктивную функцию мы оценили фертильность у женщин в исследуемой когорте.

Нами установлено, что из женщин с осложнённым течением пубертатного периода фертильной была только каждая вторая исследуемая – 46 (53,5 %, 95% ДИ: 43,0–63,7), первичное бесплодие диагностировано

у каждой третьей – у 26 (30,2 %, 95% ДИ: 21,5–40,6), вторичное бесплодие – у 14 (16,3 %, 95% ДИ: 9,9–25,5). После проведённого патогенетического лечения бесплодия беременность установлена у 16 (61,5 %, 95% ДИ: 42,5–77,6) женщин с первичным и у 10 (71,4 %, 95% ДИ: 45,4–88,3) – с вторичным бесплодием.

Течение и исходы беременности оценивались у 72 женщин с метаболическими нарушениями в пубертатном периоде. Угрожающий выкидыш (O20.0) был диагностирован у 12 (16,7 %, 95% ДИ: 9,3–26,9), самопроизвольный (O03) у 8 (11,1 %, 95% ДИ: 5,3–21,3) исследуемых.

Для оценки роли клеточного звена иммунитета в развитии ранних потерь беременности (самопроизвольного выкидыша) нами были определены уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-10), а также активность NF-kB в сыворотке крови у беременных женщин (n = 72) с метаболическими нарушениями в анамнезе при сроке 7–8 недель беременности, из них у 64 – с прогрессирующей беременностью и у 8 – с самопроизвольным выкидышем (табл. 1).

У женщин с самопроизвольным выкидышем (n = 8) в сыворотке венозной крови зафиксировано увеличение IL-1β на фоне снижения IL-10 и увеличения отношения TNF-α/IL-10 в сравнении с одноименными показателями у беременных с прогрессирующей (n = 64) беременностью (p < 0,05).

В гомогенате хориона у женщин с самопроизвольным выкидышем определены уровни аналогичных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-10), а также активность NF-kB.

Уровень TNF-α в хорионе у женщин с самопроизвольным выкидышем с метаболическими нарушениями в анамнезе составил 49,3 ± 4,3 пг/мл, IL-1β – 69,1 ± 8,4 пг/мл, на фоне IL-10 – 4,4 ± 1,8 пг/мл. Отношение TNF-α/IL-10 было 14,6 ± 11,8. Активность NF-kB в гомогенате хориона составила 5,8 ± 0,5 пг/мл.

Определена статистически значимая связь между уровнем одноименных цитокинов в сыворотке крови и хорионе (IL-10 (r = 0,96, p = 0,000) и TNF-α/IL-10 (r = 0,91, p = 0,001)). Не выявлено статистически значимой корреляции TNF-α и IL-1β в сыворотке крови и хорионе (для TNF-α – r = -0,37, p = 0,36 и для IL-1β – r = -0,33, p = 0,42).

С помощью множественной логистической регрессии выстроена модель прогнозирования репродуктивных потерь у беременных женщин с метаболическими нарушениями в пубертатном периоде.

В качестве зависимой переменной был выбран бинарный признак – наличие самопроизвольного выкидыша / отсутствие самопроизвольного выкидыша.

Таблица 1

Уровень цитокинов в сыворотке крови у беременных женщин репродуктивного возраста с метаболическими нарушениями в анамнезе в зависимости от исхода беременности

Table 1

Serum cytokine levels in pregnant women of reproductive age with metabolic disorders in past medical history according to the pregnancy outcome

Исследуемый показатель	Прогрессирующая беременность (n = 51)	Самопроизвольный выкидыш (n = 8)	p
TNF-α, пг/мл	72,65 ± 9,3	79,9 ± 10,8	0,496
IL-1β, пг/мл	123,2 ± 20,3	145,7 ± 6,1	0,002
IL-10, пг/мл	11,1 ± 3,6	5,0 ± 1,5	0,024
TNF-α/IL-10	7,5 ± 3,3	17,1 ± 5,4	0,036

Примечание. p – статистическая значимость различий при сравнении данных женщин, беременность которых прогрессировала и закончилась самопроизвольным выкидышем.

Таблица 2

Табличный отчёт логистической регрессионной модели ранних потерь беременности у женщин репродуктивного возраста с метаболическими нарушениями в анамнезе

Table 2

Column report of the logit model of early pregnancy loss in women of reproductive age with metabolic disorders in the past medical history

Переменная	Стандартная ошибка	p критерия Вальда χ^2	ОШ	95% ДИ (нижняя граница)	95% ДИ (верхняя граница)
TNF-a/IL-10	0,25	0,001	2,29	1,38	3,79

С помощью одномерного анализа отобраны независимые переменные: ИМТ в репродуктивном возрасте до наступления беременности и показатели клеточного звена иммунитета (IL-1 β , TNF-a/IL-10, IL-10) в сыворотке крови при сроке беременности 7–8 недель.

В результате проведения многофакторного анализа мы получили совокупность предикторов (табл. 2). Уровень правильной классификации модели составляет 71 %. Для построенной модели критерий $\chi^2 = 33,52$, $p = 0,0003$.

$$\beta = -11,89 + 0,82 \times X_1,$$

где: 11,89 – свободный член; X_1 – TNF-a/IL-10.

Таким образом, в данной модели прогноза самопроизвольного выкидыша (ранних потерь беременности) у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе единственно значимым является увеличение отношения про- и противовоспалительных цитокинов TNF-a/IL-10 (ОШ = 2,29; 95% ДИ: 1,38–3,79). Площадь под кривой для данной модели (AUC) = 0,97.

ОБСУЖДЕНИЕ

У 11,1 % женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе диагностирован самопроизвольный выкидыш, что сопоставимо с литературными данными [2]. При этом 15,1 % женщин репродуктивного возраста, перенёсших воспалительные болезни женских тазовых органов, не были включены в исследование, что практически исключает инфекционный фактор ранних потерь беременности.

Увеличение IL-1 β на фоне снижения IL-10 и увеличения отношения TNF-a/IL-10 в сыворотке крови у беременных женщин с самопроизвольным выкидышем свидетельствует о повышенной активации провоспалительных цитокинов, что может быть одним из механизмов ранних потерь беременности. Нами определена значимая связь между уровнем одноименных цитокинов в сыворотке крови и хорионе (IL-10 ($r = 0,96$, $p = 0,000$) и TNF-a/IL-10 ($r = 0,91$, $p = 0,001$)), что свидетельствует об аналогичных изменениях на уровне хориона и отражает изменения иммунной толерантности материнской среды для эмбриона, которая представлена преобладанием провоспалительных цитокинов над противовоспалительными.

В работах по изучению причин невынашивания беременности показано, что ненормальная воспалительная активация при отсутствии обнаруживаемых инфекционных причин может быть одним из молекулярных механизмов, участвующих в создании невосприимчивого эндометрия, что может привести к ранней гибели плода [12].

Одним из предполагаемых механизмов развития самопроизвольного выкидыша может быть увеличение уровня TNF-a активированными макрофагами децидуальных и трофобластных клеток с продукцией простаглан-

динов. Данный механизм описан отечественными авторами при преждевременных родах [7]. Кроме того, IL-10 является противовоспалительным цитокином, который играет важную роль в успешном исходе беременности. IL-10 усиливает ангиогенные ответы и способствует развитию плаценты облегчая диалог матери и плода [13]. Снижение секреции IL-10 у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе в сыворотке крови и в хорионе свидетельствует о нарушениях данных механизмов. По данным F.Y. Azizieh и R. Raghupathy, здоровая беременность связана с высокими уровнями IL-10, в то время как патологическая беременность (самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, преэклампсия и задержка внутриутробного развития плода) сопряжены с низкими уровнями IL-10 [14].

Активация интерлейкинов у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе определяется активностью NF-kB, которая составила $5,75 \pm 0,51$ пг/мл. По мнению Z. Huang и соавторов, именно NF-kB изменяет функцию трофобласта посредством активации иммунных ответов, что применимо к полученным нами результатам [15].

Математическая модель прогнозирования ранних потерь беременности показала, что значимым является увеличение отношения про- и противовоспалительных цитокинов TNF-a/IL-10 в сыворотке крови (ОШ = 2,29; 95% ДИ: 1,38–3,79), что может иметь значение и учитываться в прегравидарной подготовке у данного контингента женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что цитокиновый баланс про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе является важной составляющей в развитии ранних потерь беременности.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта № 19-013-00781\19.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чепанов С.В., Кивонос М.И., Аржанова О.Н., Шляхтенко Т.Н., Саидов Н.Х., Корнюшина Е.А., и др. Характеристика аутоантител, ассоциированных с невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология*. 2019; (3): 72-78. doi: 10.18565/aig.2019.3.72-77
2. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Петрухин В.А., Смольнова Т.Ю., Сутурина Л.В., и др. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. *Проблемы репродукции*. 2018; 24(56): 338-357.

3. Тачкова О.А., Артемук Н.В., Сутурина Л.В. Случаи беременности и родов после хирургического лечения ожирения. *Фундаментальная клиническая медицина*. 2018; 3(3): 97-100. doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-97-100

4. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Захарова У.А., Ксенофонтова О.Л., Куликов А.В., и др. Истмико-цервикальная недостаточность. *Проблемы репродукции*. 2018; 24(6): 578-602.

5. Салихова А.Ф., Фархутдинова Л.М. Иммунологические особенности ожирения и их взаимосвязь с нарушениями углеводного и липидного обмена. *Медицинская иммунология*. 2013; 15(5): 465-470.

6. Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikov SI, Gavrilova OA, Kravtsova OV, Grebenkina LA, et al. Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. *Free Radic Biol Med*. 2017; 112(S1): 129-130. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.195

7. Тысячный О.В., Павлова О.А., Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Баев О.Р. Содержание цитокинов в периферической крови женщин в зависимости от фазы первого периода родов. *Акушерство и гинекология*. 2019; (2): 86-91. doi: 10.18565/aig.2019.2.86-92

8. Данусевич И.Н. Цитокино-гормональные взаимодействия при хроническом эндометрите у женщин с репродуктивными нарушениями. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015; 14(4): 42-49.

9. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines and low-grade chronic inflammation in PCOS. *Reproduction*. 2015; 149(5): R219-R227. doi: 10.1530/REP-14-0435

10. Zhukovets IV, Leshchenko OYa, Atalyan AV. Diagnostic markers of primary infertility in women of reproductive age with hypothalamic dysfunction in the pubertal period. *Int J Biomed*. 2017; 7(3): 213-217. doi: 10.21103/Article7(3)_OA10

11. Рычкова Л.В., Аюрова Ж.Г., Погодина А.В. Ожирение и ассоциированные с ним факторы риска у подростков, проживающих в сельских районах Республики Бурятия. Ожирение и метаболизм. 2018; 15(3): 42-48. doi: 10.14341/omet9532

12. Specchia M, Trentavizi L, Pontecorvi A, Scambia G, Di Simone N. An emerging role of endometrial inflammasome in reproduction: new therapeutic approaches. *Protein Pept Lett*. 2018; 25(5): 455-462. doi: 10.2174/0929866525666180412160045

13. Blois SM, Freitag N, Tirado-González I, Cheng SB, Heimesaat MM, et al. NK cell-derived IL-10 is critical for DC-NK cell dialogue at the maternal-fetal interface. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 2189. doi: 10.1038/s41598-017-02333-8

14. Azizieh FY, Raghupathy R. IL-10 and pregnancy complications. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2017; 44(2): 252-258. doi: 10.12891/ceog3456.2017

15. Huang Z, Du G, Huang X, Han L, Han X, Xu B, et al. The enhancer RNA Inc-SLC4A1-1 epigenetically regulates unexplained recurrent pregnancy loss (URPL) by activating CXCL8 and NF-κB pathway. *EBio Medicine*. 2018; 38: 162-170. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.015

REFERENCES

1. Chepanov SV, Kivonos MI, Arzhanova ON, Shlyakhtenko TN, Saidov NK, Korniyushina EA, et al. Characterization of autoantibodies associated with miscarriage. *The Journal "Obstetrics and Gynecology" (Moscow)*. 2019; (3): 72-78. doi: 10.18565/aig.2019.3.72-77 (In Russ.)

2. Adamyan LV, Artymuk NV, Belokrinitskaya TE, Petrukhin VA, Smolnova TYu, Suturina LV, et al. Miscarriage in early pregnancy: diagnosis and management tactics. *Problemy reproduktivnoy. 2018; 24(6): 338-357. (In Russ.)*

3. Tachkova OA, Artemuk NV, Suturina LV. Cases of pregnancy and childbirth after surgical treatment of obesity. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018; 3(3): 97-100. doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-97-100 (In Russ.)

4. Adamyan LV, Artymuk NV, Belokrinitskaya TE, Zakharova UA, Ksenofontova OL, Kulikov AV, et al. Cervical incompetence. *Problemy reproduktivnoy. 2018; 24(6): 578-602. (In Russ.)*

5. Salikhova AF, Farkhutdinova LM. Immunological features of obesity and their relationship with impaired carbohydrate and lipid metabolism. *Medical Immunology (Russia)*. 2013; 15(5): 465-470. (In Russ.)

6. Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikov SI, Gavrilova OA, Kravtsova OV, Grebenkina LA, et al. Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. *Free Radic Biol Med*. 2017; 112: 129-130 doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.195

7. Tsyachnyy OV, Pavlova OA, Vtorushina VV, Kretchetova LV, Baev O.R. The content of cytokines in the peripheral blood of women, depending on the phase of the first stage of labor. *The Journal "Obstetrics and Gynecology" (Moscow)*. 2019; (2): 86-91. doi: 10.18565/aig.2019.2.86-92 (In Russ.)

8. Danusevich IN. Cytokine-hormonal interactions in chronic endometritis in women with reproductive disorders. *Voprosy ginekologii akusherstva i perinatologii*. 2015; 14(4): 42-48. (In Russ.)

9. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines and low-grade chronic inflammation in PCOS. *Reproduction*. 2015; 149(5): R219-R227. doi: 10.1530/REP-14-0435

10. Zhukovets IV, Leshchenko OYa, Atalyan AV. Diagnostic markers of primary infertility in women of reproductive age with hypothalamic dysfunction in the pubertal period. *Int J Biomed*. 2017; 7(3): 213-217. doi: 10.21103/Article7(3)_OA10

11. Rychkova LV, Ajurova ZG, Pogodina AV. Obesity and associated risk factors in adolescents in rural areas of Buryatia, Russia. *Obesity and Metabolism*. 2018; 15(3): 42-48. doi: 10.14341/omet9532 (In Russ.)

12. Specchia M, Trentavizi L, Pontecorvi A, Scambia G, Di Simone N. An emerging role of endometrial inflammasome in reproduction: new therapeutic approaches. *Protein Pept Lett*. 2018; 25(5): 455-462. doi: 10.2174/0929866525666180412160045

13. Blois SM, Freitag N, Tirado-González I, Cheng SB, Heimesaat MM, et al. NK cell-derived IL-10 is critical for DC-NK cell dialogue at the maternal-fetal interface. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 2189. doi: 10.1038/s41598-017-02333-8

14. Azizieh FY, Raghupathy R. IL-10 and pregnancy complications. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2017; 44(2): 252-258. doi: 10.12891/ceog3456.2017

15. Huang Z, Du G, Huang X, Han L, Han X, Xu B, et al. The enhancer RNA Inc-SLC4A1-1 epigenetically regulates unexplained recurrent pregnancy loss (URPL) by activating CXCL8 and NF-κB pathway. *EBio Medicine*. 2018; 38: 162-170. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.015

Сведения об авторах

Жуковец Ирина Валентиновна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: zhukovets040875@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0555-848X>

Лещенко Ольга Ярославна – доктор медицинских наук, руководитель научной лаборатории социально значимых инфекций в репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: loyairk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5335-1248>

Андриевская Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, профессор РАН, заведующая лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Петрова Ксения Константиновна – лаборант-исследователь лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: mdpetrova@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6763-9744>

Information about the authors

Irina V. Zhukovets – Dr. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Amur State Medical Academy, e-mail: zhukovec040875@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0555-848X>

Olga Y. Leshchenko – Dr. Sc. (Med.), Head of the Scientific Laboratory of Socially Significant Infections in Reproduction, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: loyairk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5335-1248>

Irina A. Andrievskaya – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Ksenia K. Petrova – Research Assistant of the 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: mdpetrova@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6763-9744>

Вклад авторов

Жуковец И.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста

Лещенко О.Я. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста

Андриевская И.А. – сбор и обработка материала, написание текста

Петрова К.К. – сбор и обработка материала

Статья получена: 25.12.2019. Статья принята: 03.07.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 25.12.2019. Accepted: 03.07.2020. Published: 26.08.2020.