

РОЛЬ ИНФЕКЦИОННЫХ И СТЕРИЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ У ЖЕНЩИН С ВЫКИДЫШАМИ НА РАННИХ СТАДИЯХ БЕРЕМЕННОСТИ

Мухитдинова К.О., Алейник В.А., Бабич С.М., Негматшаева Х.Н., Жураев Б.М.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Андижанский государственный медицинский институт

XULOSA

Maqsad: genital infeksiyalar mavjud bo'lgan va homiladorlikning dastlabki bosqichlarida homila tushishlarga duch kelgan ayollarda sitokinlar va alarminlarni hisobga olgan holda infeksiyon va steril yallig'lanishning ta'sirini o'rganish.

Materiallar va usullar. Jami 74 nafar ayol ko'rikdan o'tkazildi va uch guruhga bo'lindi: jinsiy a'zolar infeksiyasi bo'lmagan sog'lom ayollar; anamnezida normal tug'ilish bo'lgan, genital infeksiyalari mavjud ayollar; anamnezida homiladorlik va genital infeksiyalar bo'lgan ayollar. Tadqiqotning barcha ishtirokchilarining qondagi yallig'lanish markerlar darajasi o'lchandi: IL-1 β (interleykin-1 β) va TNF- α (o'simta nekrozi omili- α), shuningdek yallig'lanishga qarshi IL-10 (interleykin-10) homiladorlikdan oldin va uning 6 va 12 haftasida. Bundan tashqari, alarminlar darajalari tahlil qilindi. IFA usuli yordamida HMGB1 (yuqori harakatchanlik guruh boksi 1), IL-1a (interleykin-1a) va IL-33 (interleykin-33) darajasi aniqlandi, shuningdek, siydik kislotasi darajasi o'lchangan.

Natijalar. Natijalar shuni ko'rsatdiki, homiladorlikdan oldin genital infeksiyalar mavjudligi fonida muvaffaqiyatli homiladorlik va tug'ruqqa ega ayollarda homiladorlikning normal va patologik kechishi kuzatilgan. Ularning sitokinlar va alarminlar profile subklinik yallig'lanishni ko'rsatadi, bu esa infeksiyalar mavjud bo'lganda ushbu guruhda to'liq homiladorlik mavjudligiga qarab korreksiyalanishi mumkin. Ushbu ayollarda alarminlarning o'zgarishiga ko'ra, steril yallig'lanish engil yoki o'rtacha darajada namoyon bo'ladi, yallig'lanishga qarshi mexanizmlarning qoldiq faolligi tufayli qoplanadi. Shu bilan birga, tuzatish omillari bo'lmagan va o'z vaqtida chora ko'rilmaganda bunday ayollarda homiladorlik davrida subklinik yallig'lanish rivojlanishi mumkin. Homiladorlikning 12 xaftasigacha homila tushishlar mavjud bo'lgan ayollarda va homiladorlikdan oldin jinsiy a'zolar infeksiyalari mavjud bo'lgan ayollarda, asoratlar xavfi yuqori ayollar toifasiga kiradi. Yallig'lanish oldi vositachilar va alarminlarning ustunligi bilan immunitet reaksiyasining progressive disregulyatsiyasi kuzatiladi.

Xulosa. Genital infeksiyalari bo'lmagan ayollarda homiladorlikning muvaffaqiyatli natijasi tegishli yallig'lanishni talab qiladi, bu yallig'lanish interleykinlarning kuchayishi va yallig'lanishga qarshi interleykinlarning kamayishi bilan birga bo'lishi mumkin.

SUMMARY

Objective: to study the effect of infectious and sterile inflammation taking into account cytokines and alarmins in women experiencing miscarriage in early pregnancy in the presence of genital infections.

Materials and methods. The study involved 74 women who were divided into three groups: healthy women without genital infections; women with a normal delivery history, with genital infections; women with miscarriages and a history of genital infections. All study participants were measured for levels of proinflammatory markers: IL-1 β (interleukin-1 β) and TNF- α (tumor necrosis factor- α), as well as anti-inflammatory IL-10 (interleukin-10) in the blood before pregnancy and 6 and 12 weeks after its onset. Additionally, alarmin levels were analyzed. The ELISA method was also used to determine the level of HMGB1 (high-mobility group box 1), IL-1a (interleukin-1a) and IL-33 (interleukin-33), and also to measure the level of uric acid.

Results. The presented results showed that women who had a successful pregnancy and childbirth against the background of genital infections before conception had a transitional state between the normal and pathological course of pregnancy. Their profile of cytokines and alarmins indicates subclinical inflammation, which can be corrected, judging by the presence of full-term pregnancies in this group in the presence of infections. According to the change in alarmins in these women, sterile inflammation is expressed weakly or moderately, compensated for by the residual activity of anti-inflammatory mechanisms. At the same time, subclinical inflammation in such women can progress during pregnancy, in the absence of supporting correction factors and untimely intervention. The group of women who had miscarriages at 12 weeks of pregnancy and also had genital infections before pregnancy represents a category of pregnant women with an extremely high risk of complications. Progressive dysregulation of the immune response with the dominance of proinflammatory mediators and alarmins.

Conclusions. In women without genital infections, a successful pregnancy outcome requires appropriate inflammation, which can be accompanied by an increase in proinflammatory and a decrease in anti-inflammatory interleukins. Also, an increase in alarmins involved in sterile inflammation. However, the presence of a significant increased proinflammatory immune response, as

Bu jarayon mobaynida steril yallig'lanishda ishtirok etadigan alarminlarning ko'payishi ham kuzatiladi. Shu bilan birga, yallig'lanishga qarshi immunitetning sezilarli darajada kuchayishi, shuningdek, homiladorlikning dastlabki bosqichlarida steril yallig'lanishning sezilarli darajada oshishiga hissa qo'shadigan alarminlarning sezilarli darajada ko'payishi erta homiladorlik va abortlarning rivojlanishi uchun noqulay sharoitlar yaratishi mumkin.

Kalit so'zlar: *steril yallig'lanish, haddan tashqari yallig'lanish immunreaktsiyasi, interleykinlar, alarminlar, erta homiladorlik, homila tushishi.*

Инфекция не является существенным компонентом репродуктивных расстройств, связанных с воспалением. Так как у значительной части пациенток, страдающих преэклампсией, преждевременными родами или другими воспалительными заболеваниями во время беременности, не проявляется клинических признаков инфекции [8]. Данные, накопленные за более 30 лет, связывают инфекцию с преждевременными родами, в тоже время преждевременные роды без инфекции более распространены [7]. Кроме того, антибиотики неэффективны для предотвращения преждевременных родов у женщин с инфекцией, что позволяет предположить, что вызванные инфекцией про-родовые эффекты возникают из-за стерильного воспаления, а не инфекции [3]. Стерильное воспаление необходимо для успешной имплантации эмбриона, поддержания беременности и родов. Оно помогает удалить погибшие клетки и продукты распада, предотвращая вторичные осложнения. На ранних этапах умеренное стерильное воспаление стимулирует ангиогенез и пролиферацию клеток эндометрия [1]. Инфекционное воспаление преимущественно запускает неконтролируемый иммунный ответ. Стерильное воспаление поддерживает хроническое воспаление и провоцирует аутоиммунные нарушения, даже после устранения инфекции [6].

За последнее десятилетие были достигнуты важные успехи в отношении эндогенных и следовательно, неинфекционных инициаторов воспаления, которые могут действовать через те же рецепторы, что и патогены. Эти молекулы называются аларминами или молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением (DAMP), и их участие в репродукции было раскрыто лишь недавно [5]. Повреждение клеток эндометрия (например, из-за ишемии или токсинов) приводит к высвобождению DAMPs. Эти молекулы активируют инфламмосомы и TLR, поддерживая хроническое воспаление. Несмотря на то, что воспаление необходимо для успешной репродукции, несвоевременная активация воспалительных процессов может иметь разрушительные последствия для исходов беременности [9]. Многие алармины, такие как мочевая кислота, высокомолекулярная группа 1 (HMGB1), интерлейкин (IL-1 α), ИЛ-33 и бесклеточная фетальная ДНК, были связаны с осложнениями

well as a significant increase in alarmins contributing to a significant increase in sterile inflammation in the early stages of pregnancy can create unfavorable conditions for the course of early pregnancy and the development of miscarriages.

Keywords: *sterile inflammation, excessive proinflammatory immune response, interleukins, alarmins, early pregnancy, miscarriage.*

беременности, такими как выкидыши, преэклампсия и преждевременные роды в доклинических моделях у людей [4]. Однако конкретный вклад аларминов в эти состояния все еще является предметом дискуссий, поскольку в настоящее время недостаточно информации об их механизме действия [2].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить степень участия инфекционного и стерильного воспаления по учету цитокинов и аларминов у женщин с выкидышами на ранних сроках беременности при наличии генитальных инфекций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе исследования были обследованы 74 женщины, которые были разделены на три группы. В первую группу вошли 29 здоровых женщин. Вторая группа состояла из 25 женщин, которые перенесли полноценную беременность и роды, но имели генитальные инфекции до зачатия. Третья группа включала 22 женщины, испытанные выкидышами до 12 недель, также ранее страдавшие от генитальных инфекций.

У всех участниц исследования проводились замеры уровней провоспалительных маркеров: ИЛ-1 β (интерлейкина-1 β) и ФНО- α (фактора некроза опухоли- α), а также противовоспалительного ИЛ-10 (интерлейкина-10) в крови до беременности и через 6 и 12 недель после ее наступления. Измерения проводились с помощью метода ИФА с использованием тест-систем, предоставленных ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Дополнительно анализировались уровни аларминов, отвечающих за стерильное воспаление. Также методом ИФА определяли уровень HMGB1 (высокомолекулярной группы бокса 1), ИЛ-1 α (интерлейкина-1 α) и ИЛ-33 (интерлейкина-33) с использованием тест-систем от «Cusabio Biotech» (США) и «Cloud Clone Corp» (США), а также измеряли уровень мочевой кислоты с применением наборов от «HUMAN» (Германия).

Анализ данных был осуществлен с использованием вариационной статистики. В рамках данного исследования были вычислены средние значения и стандартные ошибки, а также проведено определение коэффициента значимости различий по методу Стьюдента-Фишера (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе исследования, выявилось, что уровень ФНО- α у женщин из второй группы до начала беременности имел значение $12,7 \pm 1,3$ пг/мл, что значительно превышает показатели первой группы, составившие $7,1 \pm 0,9$ пг/мл. На шестой неделе беременности уровень ФНО- α у участниц второй группы возрос до $17,9 \pm 1,8$ пг/мл, оставаясь при этом намного выше, чем у представительниц первой группы, где он составил $10,8 \pm 1,3$ пг/мл. К двенадцатой неделе беременности уровень этого показателя во второй группе не претерпел значительных изменений и зафиксировал значение $23,7 \pm 2,5$ пг/мл, что также превышало исходный уровень и показатели первой группы, которые составили $12,9 \pm 1,4$ пг/мл.

В третьей группе уровень ФНО- α перед беременностью был значительно высоким ($28,3 \pm 2,9$ пг/мл), что существенно превышало как результаты первой ($7,1 \pm 0,9$ пг/мл), так и второй группы ($12,7 \pm 1,3$ пг/мл). На шестой неделе беременности уровень ФНО- α в третьей группе возрос до $59,2 \pm 6,1$ пг/мл, что не толь-

ко превышало его уровень до беременности, но также значительно превосходило показатели обеих других групп. К двенадцатой неделе беременности уровень ФНО- α в этой группе продолжал расти, достигнув $84,9 \pm 8,6$ пг/мл, что значительно превышало как значения до зачатия, так и первой и второй групп (Табл.).

При изучении уровня ИЛ-1 β были зарегистрированы изменения, схожие с теми, которые были выявлены у ФНО- α . У женщин, относящихся ко второй категории, отмечены значительно более высокие и статистически значимые показатели данного параметра. Так, перед началом беременности уровень ИЛ-1 β у женщин второй группы составлял $4,2 \pm 0,5$ пг/мл. Однако в разные сроки беременности произошло выраженное увеличение (на 6-й неделе - $14,8 \pm 1,5$ пг/мл и на 12-й неделе - $19,7 \pm 2,1$ пг/мл) его концентрации, что значительно превосходило показатели первой группы. Существенная разница наблюдалась как при сравнении уровня ИЛ-1 β до беременности внутри самой второй группы, так и между этой группой и женщинами из первой группы.

Изменения уровней ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-10, НМGB1, ИЛ-1 α , ИЛ-33 и мочевой кислоты в крови женщин из обследуемых групп

	Исследуемые показатели	Группа	12 недель беременности	6 недель беременности	До беременности
пг/мл	ИЛ-ФНО	1	$12,9 \pm 1,4$ *	$10,8 \pm 1,3$ *	$7,1 \pm 0,9$
		2	$23,7 \pm 2,5$ *o	$17,9 \pm 1,8$ *o	$12,7 \pm 1,3$ o
		3	$84,9 \pm 8,6$ *o+	$59,2 \pm 6,1$ *o+	$28,3 \pm 2,9$ o+
	ИЛ-1 β	1	$10,1 \pm 1,2$ *	$8,3 \pm 0,9$ *	$4,2 \pm 0,5$
		2	$19,7 \pm 2,1$ *o	$14,8 \pm 1,5$ *o	$8,9 \pm 0,9$ o
		3	$62,8 \pm 6,4$ *o+	$43,7 \pm 4,4$ *o+	$22,4 \pm 2,3$ o+
	ИЛ-10	1	$5,9 \pm 0,7$ *	$7,4 \pm 0,8$	$9,3 \pm 1,2$
		2	$6,4 \pm 0,5$ *	$8,5 \pm 0,7$	$11,2 \pm 1,3$
		3	$1,4 \pm 0,17$ *o+	$2,1 \pm 0,24$ *o+	$3,7 \pm 0,4$ o+
	НМGB1	1	$162 \pm 15,7$ *	$129 \pm 12,2$ *	$93 \pm 8,5$
		2	$184 \pm 21,5$ *	$158 \pm 14,3$ *	$119 \pm 10,8$
		3	$268 \pm 25,2$ *o+	$236 \pm 22,5$ *o+	$173 \pm 16,4$ o+
	ИЛ-1 α	1	$119 \pm 10,8$ *	$97 \pm 8,5$ *	$69 \pm 6,1$
		2	$151 \pm 14,3$ *	$118 \pm 9,7$ *	$85 \pm 7,9$
		3	$214 \pm 19,9$ *o+	$174 \pm 16,8$ *o+	$132 \pm 12,7$ o+
ИЛ-33	1	$73 \pm 6,5$ *	$58,2 \pm 5,4$ *	$41,3 \pm 3,6$	
	2	$91 \pm 8,6$ *	$67 \pm 5,9$ *	$49,8 \pm 4,6$	
	3	$158 \pm 14,9$ *o+	$133 \pm 12,7$ *o+	$91 \pm 8,4$ o+	
МК-моль/л	Мочевая кислота	1	$164 \pm 15,5$ *	$176 \pm 16,9$	$223 \pm 21,3$
		2	$372 \pm 36,8$ o*	$326 \pm 33,4$ o	$297 \pm 28,5$
		3	$614 \pm 59,8$ o+	$562 \pm 54,7$ o+	$476 \pm 46,3$ o+

Примечание: 1 – здоровые женщины; 2 - женщины с полноценной беременностью и наличием генитальных инфекций; 3 – женщины с выкидышами на фоне генитальных инфекций (*- статистически значимые различия по сравнению с показателями до наступления беременности; o - статистически значимые различия по сравнению с показателями первой группы; +- статистически значимые различия по сравнению с показателями второй группы.)

У женщин из третьей группы также выявлены увеличенные уровни ИЛ-1 β как до начала беременности, так и в ее течение. Перед беременностью концентрация данного цитокина составляла $22,4 \pm 2,3$ пг/мл, а на 6-й и 12-й неделях беременности она значительно возросла до $43,7 \pm 4,4$ пг/мл и $62,8 \pm 6,4$ пг/

мл соответственно. Полученные данные для третьей группы показали значительные колебания и имели статистическую значимость в сравнении с первой и второй группами. Это подчеркивает выраженные различия в динамике уровня ИЛ-1 β в третьей группе по сравнению с прочими группами (табл.).

Исследование показало, что уровень ИЛ-10 в крови женщин второй группы до беременности составил $11,2 \pm 1,3$ пг/мл, что выше, чем у женщин первой группы ($9,3 \pm 1,2$ пг/мл), хотя различия оказались незначительными. На 6-й неделе беременности уровень ИЛ-10 у второй группы снизился до $8,5 \pm 0,7$ пг/мл, оставаясь выше, чем у первой группы. На 12-й неделе уровень ИЛ-10 достиг $6,4 \pm 0,5$ пг/мл, что оказалось ниже, чем на 6-й неделе, но все же выше, чем до беременности и чуть превышало уровень первой группы.

В третьей группе до начала беременности уровень ИЛ-10 составлял $3,7 \pm 0,4$ пг/мл, что значительно уступало показателям первой группы ($9,3 \pm 1,2$ пг/мл) и второй группы ($11,2 \pm 1,3$ пг/мл). На 6-й неделе беременности величина ИЛ-10 в третьей группе составила $2,1 \pm 0,24$ пг/мл, что было ниже показателя до беременности и значительно меньше, чем в первой ($7,4 \pm 0,8$ пг/мл) и второй ($8,5 \pm 0,7$ пг/мл) группах. На 12-й неделе беременности уровень ИЛ-10 в третьей группе продолжал оставаться низким ($1,4 \pm 0,17$ пг/мл), что было значительно ниже значения до беременности ($3,7 \pm 0,4$ пг/мл), а также меньше результатов в первой ($5,9 \pm 0,7$ пг/мл) и второй ($6,4 \pm 0,5$ пг/мл) группах (табл.).

В результате исследования уровня алармина - НМGB1 в крови женщин было выявлено, что в группе номер два, до момента беременности, его показатель составил $119 \pm 10,8$ пг/мл. Этот результат не демонстрировал статистически значимых различий по сравнению с показателями первой группы, где уровень составил $93 \pm 8,5$ пг/мл. На 6-й неделе уровень НМGB1 во второй группе увеличился до $158 \pm 14,3$ пг/мл, что было достоверно выше значений прегестации этой группы, а также выше значений первой группы ($162 \pm 15,7$ пг/мл). На 12-й неделе беременности уровень НМGB1 в этой группе достиг $184 \pm 21,5$ пг/мл, что вновь оказалось выше, чем показатели как до беременности, так и результаты первой группы, которые составили $162 \pm 15,7$ пг/мл. У 3-ей группы также был зафиксирован повышенный уровень НМGB1. До беременности его значение составляло $173 \pm 16,4$ пг/мл, что было достоверно выше показателей первой группы. На 6-й неделе беременности этот показатель увеличился до $236 \pm 22,5$ пг/мл, а на 12-й неделе достиг $268 \pm 25,2$ пг/мл. Данные 6-й и 12-й недель гестации, значительно превышали результаты первой и второй групп. Это свидетельствует о том, что уровень НМGB1 в третьей группе был выраженным по сравнению с первой и второй (табл.). В процессе изучения уровней алармина - ИЛ-1а у женщин из двух групп - во второй группе составлял $85 \pm 7,9$ пг/мл. Это значение не отличалось статистически от первой группы, где уровень был равен $69 \pm 6,1$ пг/мл. На 6-й неделе беременности уровень ИЛ-1а во второй группе возрос до $118 \pm 9,7$ пг/мл, что подтвердило значительное повышение по сравнению с показателями до беременности, в то время как в первой

группе результаты остались на уровне $97 \pm 8,5$ пг/мл, что также не показало значительных различий. К 12-й неделе беременности концентрация ИЛ-1а возросла до $151 \pm 14,3$ пг/мл, что вновь превышала предыдущие уровни и не имеет отличий от показателя первой группы ($119 \pm 10,8$ пг/мл).

У третьей группы женщин уровень интерлейкина-1а до гестации ($132 \pm 12,7$ пг/мл) был значительно выше, чем у первой группы. К шестой неделе беременности этот показатель возрос до $236 \pm 22,5$ пг/мл, а к двенадцатой неделе - до $268 \pm 25,2$ пг/мл. На 6-й и 12-й неделе беременности эти значения были статистически выше, чем в первой и второй группах, что подчеркивает значительные различия в динамике изменений этого показателя (табл.).

Было установлено, что у женщин второй группы уровень алармина - ИЛ-33 в крови до наступления беременности составлял $49,8 \pm 4,6$ пг/мл, что немного превышало аналогичный показатель в первой группе ($41,3 \pm 3,6$ пг/мл). На 6-й неделе беременности уровень ИЛ-33 в крови женщин второй группы возрос до $67 \pm 5,9$ пг/мл, что было выше, чем до беременности, а также несколько превышало показатели первой группы ($41,3 \pm 3,6$ пг/мл). На 12-й неделе беременности уровень ИЛ-33 в группе 2 достиг $91 \pm 8,6$ пг/мл, что значительно превышало значения до беременности, но оставался незначительно выше, чем в первой ($73 \pm 6,5$ пг/мл) группе.

У женщин из третьей группы уровень ИЛ-33 перед беременностью значительно превышал его показатели в первой и второй группах, составив $91 \pm 8,4$ пг/мл. На шестой неделе беременности уровень ИЛ-33 увеличился до $133 \pm 12,7$ пг/мл, что не только превысило исходные значения до зачатия, но и значительно опередило показатели первой и второй групп. На двенадцатой неделе у женщин третьей группы показатель ИЛ-33 достиг $158 \pm 14,9$ пг/мл. Это значение не только оказалось выше показателей до беременности, но и было статистически значимо больше, чем в первой и второй группах (табл.).

В процессе анализа уровня мочевой кислоты, который также рассматривается как один из аларминов, было выявлено, что у женщин второй группы показатели данного вещества в крови до зачатия составили $297 \pm 28,5$ мкмоль/л. Это значение чуть превышало уровень, зафиксированный в первой группе, который составил $223 \pm 21,3$ мкмоль/л. На шестой неделе беременности у женщин из второй группы уровень мочевой кислоты составил $326 \pm 33,4$ мкмоль/л. Этот показатель не превышал уровень, зарегистрированный до начала беременности, однако существенно отличался от значений первой группы, где он равнялся $176 \pm 16,9$ мкмоль/л.

К двенадцатой неделе уровень мочевой кислоты во второй группе ($372 \pm 36,8$ мкмоль/л) увеличился значимо выше, чем до беременности, и также значительно выше первой группы - $164 \pm 15,5$ мкмоль/л.

У третьей группы уровень мочевой кислоты до

беременности был равен $476 \pm 46,3$ мкмоль/л, что достоверно превышало данные как первой, так и второй группы. На 6 неделе мочевиная кислота ($562 \pm 54,7$ мкмоль/л) была выше показателя до беременности и достоверно выше первой и второй групп. На 12-й неделе беременности уровень мочевиной кислоты составил $614 \pm 59,8$ мкмоль/л. Этот показатель был немного выше, чем до начала беременности, а также значительно превышал соответствующие значения первой и второй группы (табл.).

По результатам полученных данных можно заключить, что во второй группе до беременности у обследованных женщин отмечались повышенные уровни провоспалительных маркеров, что указывает на существующий воспалительный статус. Затем на 6 и 12 неделях эти показатели продолжают расти, но не так резко, как в третьей группе. Также стоит обратить внимание на ИЛ-10, что во второй группе этот показатель снижался, но оставался выше, чем в третьей. Это может говорить о компенсаторных механизмах, которые частично сдерживают воспаление. Во второй группе показатели были выше, чем в первой, но ниже, чем в третьей. Возможно, эта группа с определенными факторами риска, которые не столь выражены, как в третьей группе. Важно также отметить, что снижение ИЛ-10 во второй группе, хотя и не такое резкое, как в третьей, все же может способствовать усилению воспалительного ответа. Это подчеркивает важность баланса между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами. Возможно, во второй группе есть компенсаторные механизмы, которые частично сдерживают воспаление, и их достаточно для полной нормализации, судя по наличию полноценных беременностей у женщин в этой группе.

Возможные причины повышенных уровней маркеров во второй группе до беременности могут указывать на исходно существующее субклиническое воспаление, которое может быть связано с такими факторами, как хронические воспалительные состояния, метаболические нарушения, или эпигенетические и генетические факторы. Важно отметить, что даже умеренное повышение этих маркеров до беременности может служить индикатором повышенного риска осложнений, что требует более тщательного мониторинга. Вторая группа представляет собой промежуточную категорию между физиологической беременностью (первая группа) и патологической (третья группа). Их профиль цитокинов и аларминов указывает на субклиническое воспаление, которое поддается коррекции, судя по наличию полноценных беременностей при наличии инфекций. По изменению аларминов у этих женщин стерильное воспаление выражено слабо или умеренно, компенсируется за счет остаточной активности противовоспалительных механизмов. В тоже время у таких женщин может прогрессировать субклиническое воспаление с течением беременности, при отсутствии, поддержи-

вающих факторов коррекции и не своевременном вмешательстве. Это подчеркивает необходимость индивидуального подхода и ранней диагностики у таких женщин.

В третьей группе до беременности уровни всех провоспалительных маркеров значительно выше, чем в первой и второй группах. Это указывает на сильное хроническое воспаление ещё до зачатия. Возможные причины такого состояния связаны с тяжёлыми хроническими инфекциями. Далее, во время беременности показатели резко растут намного выше, чем в других группах. Стоит подчеркнуть, что такой стремительный рост может быть связан с отсутствием компенсаторных механизмов, в отличие от второй группы, где ИЛ-10 хоть и снижался, но оставался выше. В третьей же группе ИЛ-10 изначально низкий и продолжал падать, что усугубляет провоспалительный ответ. Алармины в третьей группе также показали чрезмерно повышенные значения. НМGB1 до беременности был выше, чем в других группах, а к 12 неделе еще выше. Это может указывать на тяжёлое клеточное повреждение и гипоксию. Мочевая кислота тоже очень высокая, что связано с риском осложнений. Данные изменения свидетельствуют на выраженное стерильное воспаление с признаками декомпенсации в этой группе женщин. Можно предположить, что третья группа имеет наибольший риск осложнений: преэклампсия, преждевременные роды, задержка роста плода. Подчеркнуть, что у третьей группы не только выше исходные уровни, но и скорость прироста маркеров, что делает их наиболее влияющими на развитие беременности. Третья группа представляет собой категорию беременных с крайне высоким риском осложнений. Обусловленным исходным гипертрофическим статусом, вероятно связанным с тяжёлыми хроническими инфекциями. Прогрессирующей дисрегуляцией иммунного ответа с доминированием провоспалительных медиаторов и аларминов. Критическим подавлением противовоспалительных механизмов (дефицит ИЛ-10). Стоит указать на необходимость раннего вмешательства для таких пациенток, связанного с прегравидарной подготовкой, мониторингом маркеров воспаления, возможной иммуномодулирующей терапией.

ВЫВОДЫ

У женщин, перенесших полноценную беременность и успешно родивших, наблюдалось промежуточное состояние между нормальной и аномальной беременностью в тех случаях, когда до зачатия у них были диагностированы генитальные инфекции. Их профиль цитокинов и аларминов указывает на субклиническое воспаление, которое поддается коррекцией, судя по наличию в этой группе полноценных беременностей при наличии инфекций. По изменению аларминов у этих женщин стерильное воспаление выражено слабо или умеренно, компенсируется за счет остаточной активности противовоспалительных механизмов. В тоже время у таких женщин мо-

жет прогрессировать субклиническое воспаление с течением беременности, при отсутствии, поддерживающих факторов коррекции и не своевременном вмешательстве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Nasiry, S., Ambrosino, E., Schlaepfer, M., Morré, S. A., Wieten, L., Voncken, J. W., ... & Kramer, B. W. The interplay between reproductive tract microbiota and immunological system in human reproduction // *Frontiers in immunology*. – 2020. – Т. 11. – С. 378.
 2. Brien, M. E., Baker, B., Duval, C., Gaudreault, V., Jones, R. L., & Girard, S. Alarmins at the maternal–fetal interface: Involvement of inflammation in placental dysfunction and pregnancy complications // *Canadian journal of physiology and pharmacology*. – 2019. – Т. 97. – №. 3. – С. 206-212
 3. Hantoushzadeh S., Anvari Aliabad R., Norooznezhad A. H. Antibiotics, inflammation, and preterm labor: a missed conclusion // *Journal of Inflammation Research*. – 2020. – С. 245-254.
 4. Negishi, Y., Shima, Y., Kato, M., Ichikawa, T., Ino, H., Horii, Y., ... & Morita, R. Inflammation in preterm birth: Novel mechanism of preterm birth associated with innate and acquired immunity // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2022. – Т. 154. – С. 103748.
 5. Padron J. G., Saito Reis C. A., Kendal-Wright C. E. The role of danger associated molecular patterns in human fetal membrane weakening // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Т. 11. – С. 602.
 6. Papendorf J. J., Krüger E., Ebstein F. Proteostasis perturbations and their roles in causing sterile inflammation and autoinflammatory diseases // *Cells*. – 2022. – Т. 11. – №. 9. – С. 1422.
 7. Tedesco, R. P., Galvão, R. B., Guida, J. P., Passini-Júnior, R., Lajos, G. J., Nomura, M. L., ... & Cecatti, J. G. The role of maternal infection in preterm birth: evidence from the Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth (EMIP) // *Clinics*. – 2020. – Т. 75. – С. e1508-e1508.
 8. Vaisi-Raygani A., Asgari R. Association of inflammation with female reproductive system disorders // *Central Asian Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences Innovation*. – 2021. – Т. 1. – №. 2. – С. 67-73.
 9. Zheng, X., Zhao, D., Jin, Y., Liu, Y., & Liu, D. Role of the NLRP3 inflammasome in gynecological disease // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2023. – Т. 166. – С. 115393.
-