

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.3.1

Циклооксигеназа 2 как маркер невынашивания беременности ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции

Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Герман М.Н.

ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»
(675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Ишутина Наталия Александровна, e-mail: ishutina-na@mail.ru

Резюме

Обоснование. В настоящее время установлено, что повышение экспрессии циклооксигеназы 2 в плаценте играет существенное значение в формировании плацентарных нарушений при патологическом течении беременности. Показано, что высокий уровень экспрессии циклооксигеназы 2 приводит к избыточному синтезу простагландинов, которые являются стимуляторами сократительной активности миометрия матки и запускают механизм прерывания беременности. Однако анализ современной литературы показал отсутствие данных, доказывающих вовлечение циклооксигеназы 2 в патогенез ранних выкидышей при цитомегаловирусной инфекции.

Цель исследования. Установить патогенетическую роль циклооксигеназы 2 в невынашивании беременности ранних сроков при обострении цитомегаловирусной инфекции.

Методы. В исследование были включены 86 женщин на сроке гестации 8–12 недель, из них 46 женщин с самопроизвольным абортom (O03) и обострением цитомегаловирусной инфекции (основная группа) и 40 – с медицинским абортom (O04) без цитомегаловирусной инфекции (контрольная группа). Материалом для исследования служили: сыворотка периферической крови, моча, гомогенат ворсинчатого хориона плацентарной ткани. Анализировали содержание циклооксигеназы 2, уровень антител IgM и IgG к цитомегаловирусу, низкоавидные антитела IgG к цитомегаловирусу (индекс авидности) методом иммуноферментного анализа; содержание арахидоновой кислоты – методом капиллярной газожидкостной хроматографии.

Результаты. В ходе исследования у женщин основной группы установлено повышение концентрации арахидоновой кислоты на 59 % ($p < 0,001$) и активности липолитического фермента циклооксигеназы 2 – на 58 % ($p < 0,001$) в гомогенате ворсинчатого хориона плаценты.

Заключение. При обострении цитомегаловирусной инфекции в гомогенате ворсинчатого хориона плаценты беременных с самопроизвольным абортom наблюдается увеличение содержания арахидоновой кислоты и уровня циклооксигеназы 2. Повышенный уровень циклооксигеназы 2 указывает на развитие осложнений беременности и может использоваться в качестве неспецифического маркера-предиктора угрозы прерывания беременности при обострении цитомегаловирусной инфекции.

Ключевые слова: циклооксигеназа 2, арахидоновая кислота, невынашивание беременности, цитомегаловирусная инфекция

Для цитирования: Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Герман М.Н. Циклооксигеназа 2 как маркер невынашивания беременности ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(3): 7-12. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.1.

Cyclooxygenase 2 as a Marker of Early Pregnancy Loss in Cytomegalovirus Infection

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., German M.N.

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

Corresponding author: Natalia A. Ishutina, e-mail: ishutina-na@mail.ru

Abstract

Background. Increased expression of cyclooxygenase 2 in the placenta plays a significant role in the formation of placental disorders in the pathological course of pregnancy. It was shown that a high level of expression of cyclooxygenase 2 leads to excessive synthesis of prostaglandins, which stimulate the contractile activity of the uterine myometrium and trigger the abortion mechanism. An analysis of modern literature has shown a lack of data proving the involvement of cyclooxygenase 2 in the pathogenesis of early miscarriages in cytomegalovirus infection.

Objective. To establish the pathogenetic role of cyclooxygenase 2 in early pregnancy in the course of miscarriage dur-

ing exacerbation of cytomegalovirus infection.

Materials and methods. The study included 86 women with a gestational age of 8–12 weeks, of which 46 women with spontaneous abortion (003) and exacerbation of cytomegalovirus infection (main group) and 40 women with medical abortion (004) without cytomegalovirus infection (control group). The material for the study was peripheral blood serum, urine, homogenate of the villous chorion of the placental tissue. The content of cyclooxygenase 2, the level of IgM and IgG antibodies to cytomegalovirus, low-type IgG antibodies to cytomegalovirus (avidity index) were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay; the content of arachidonic acid – by capillary gas-liquid chromatography.

Results. During the study, women of the main group found an increase in the concentration of arachidonic acid by 59 % ($p < 0.001$) and the activity of the lipolytic enzyme cyclooxygenase 2 – by 58 % ($p < 0.001$) in the placenta villous chorion homogenate.

Conclusion. With an exacerbation of cytomegalovirus infection in the homogenate of the villous placenta chorion of pregnant women with spontaneous abortion, an increase in the content of arachidonic acid and the level of cyclooxygenase 2 is observed. An increased level of cyclooxygenase 2 indicates the development of pregnancy complications and can be used as a non-specific marker predictor of pregnancy termination during exacerbation of cytosis.

Key words: cyclooxygenase 2, arachidonic acid, miscarriage, cytomegalovirus infection

For citation: Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., German M.N. Cyclooxygenase 2 as a Marker of Early Pregnancy Loss in Cytomegalovirus infection. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(3): 7-12. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.1.

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема невынашивания беременности весьма актуальна в медицинском аспекте. Согласно данным литературы, около 20 % клинически диагностированных беременностей заканчиваются спонтанным прерыванием, при этом на долю первого триместра приходится до 80 % [1, 2]. Одной из наиболее частых причин невынашивания беременности является урогенитальная инфекция. В последние годы изменилась структура генитальной инфекции. Резко возросла роль возбудителей, передаваемых половым путём (хламидии, микопlasма, уреопlasма), вирусной инфекции (вирус простого герпеса, цитомегаловирус (ЦМВ)) [3].

Для ЦМВ характерно непосредственное эмбриотоксическое воздействие на эмбрион, вызываемое повреждение трофобласта и эндотелия сосудов путём усиления выработки провоспалительных цитокинов, протромбиназы, свободных радикалов [4]. Повышенный синтез повреждающих факторов способствует неправильной инвазии и повреждению трофобласта на ранних сроках беременности с последующим развитием плацентарной недостаточности и, как следствие, приводит к угрозе выкидыша [5, 6].

В последние годы с целью диагностики патологии беременности активно изучается гиперэкспрессия циклооксигеназы 2 (COX-2). Так, зарубежные исследования указывают на важную роль простагландинов в регуляции функции репродуктивной системы, биосинтез которых в свою очередь находится под контролем COX-2 [7, 8]. Литературные сведения убедительно доказывают связь индукции COX-2 и развития оксидативного стресса в плаценте, что является причиной избыточной выработки простагландинов [9], которые оказывают стимулирующее действие на мускулатуру матки [10]. Повышение ферментативной активности COX-2 оказывает существенное влияние на формирование плацентарных нарушений при патологии беременности [11]. Активность COX-2 индуцируется медиаторами воспаления (фактор некроза опухолей α (TNF α), интерлейкин-1 (IL-1)), митогенами, трансформирующими факторами роста, гормонами, что обуславливает вовлечение COX-2 в ангиогенез, воспаление [12, 13].

От экспрессии гена COX-2, контролируемого TNF α , зависит имплантация blastocysts, проницаемость сосудов эндометрия и децидуализация матки; повышенный уровень TNF α увеличивает секрецию гена COX-2

и, следовательно, синтез простагландинов, способствуя преждевременным родам [14]. Избыточная экспрессия COX-2 ассоциирована с высокой концентрацией провоспалительных цитокинов в крови и эндометрии и нарушением процессов имплантации [15].

Экспрессия COX-2 в амнионе увеличивает концентрацию простагландина F₂, что приводит к сокращению миометрия и может быть причиной начала родовой деятельности [16]. В эндотелиальных клетках высокая активность COX-2 способствует сосудистому тону через продукцию вазоактивных простагландинов, является активатором запрограммированной эндотелиальной дисфункции [17]. В свою очередь развитие эндотелиальной дисфункции у беременных сопровождается изменением эндотелия сосудов плода, что может лежать в основе развития нарушений беременности и её прерывания [18].

Анализ данных литературы позволяет сделать вывод о том, что высокий уровень экспрессии COX-2 приводит к избыточному синтезу простагландинов, которые являются стимуляторами сократительной активности миометрия и запускают механизм прерывания беременности. Таким образом, изучение фермента COX-2 может служить неспецифическим маркером-предиктором невынашивания беременности. Вместе с тем, в литературе отсутствуют данные, доказывающие вовлеченность COX-2 в патогенез ранних выкидышей при цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции. В связи с этим совершенно очевидно необходимость исследований, которые могут расширить представление о вкладе COX-2 в патогенез невынашивания беременности при обострении цитомегаловирусной инфекции, что в свою очередь позволит снизить процент репродуктивных потерь. Эти научные гипотезы получили дальнейшее развитие в нашем исследовании.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить патогенетическую роль COX-2 в невынашивании беременности ранних сроков при обострении ЦМВ-инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное исследование по типу случай-контроль.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: подтверждённое лабораторными данными обострение ЦМВ-инфекции на сроке 8–12 недель беременности; клиническая ремиссия герпес-вирусной инфекции.

Из исследования исключались женщины с первичной ЦМВ-инфекцией, обострением других экстрагенитальных заболеваний и инфекций, передающихся половым путём.

Клинический диагноз первичной ЦМВ-инфекции устанавливали по наличию в периферической крови антител IgM к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности < 50 %), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови или моче; обострение хронической ЦМВ-инфекции – по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности > 65 %), а также ДНК ЦМВ в соскобах с буккального эпителия и слизистой оболочки шейки матки.

Условия проведения

Обследование беременных и набор материала осуществлялся на базе ГАУЗ Амурской области «Городская клиническая больница» (г. Благовещенск). Биохимические исследования выполнялись в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких ДНЦ ФПД.

Продолжительность исследования

Обследование пациентов и набор материала проводили в 2017–2019 гг.

Описание медицинского вмешательства

Для исследования использовали:

- периферическую кровь, забор которой осуществлялся в утреннее время, натощак в стандартные вакуумные пробирки с коагулянтом и без него в количестве 5 мл;
- гомогенат плаценты, взятый в первые 15 минут после проведения медицинского аборта на 8–12-й неделе гестации;
- соскобы с буккального эпителия, содержимое цервикального канала, мочу.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В процессе обработки крови получены результаты исследования уровня антител IgM и IgG к ЦМВ, низкоавидных антител IgG к ЦМВ (индекс авидности).

Исследование гомогената ворсинчатого хориона позволило получить результаты исследования содержания арахидоновой кислоты и СОХ-2.

При обработке крови, мочи, соскобов с буккального эпителия и содержимого цервикального канала получены данные о наличии ДНК ЦМВ.

Дополнительных исходов исследования нет.

Методы регистрации исходов

Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли антитела IgM и IgG к ЦМВ, низкоавидные IgG (индекс авидности) с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Измерение содержания СОХ-2 проводили при помощи тест-систем «Assay Designs, СОХ-2» (США). Методом ПЦР-анализа в режиме реал-тайм выявляли ДНК ЦМВ на аппарате ДТ-96 («НПО ДНК-технология», Россия).

Содержание арахидоновой кислоты анализировали с помощью метода капиллярной газожидкостной хроматографии по методу, описанному J.P. Carreau, J.P. Dubacq [19]. Мононуклеарные клетки выделяли из перифериче-

ской крови методом седиментации в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-урографина (1,077 г/мл), согласно рекомендациям фирмы-производителя (ООО «НПО ДНК-технология», Россия). Полученные мононуклеары хранили при температуре –20 °С в течение 30 суток.

Сбор средней части утренней порции мочи осуществлялся в стерильный контейнер объёмом 60 мл. Образец буккального эпителия и содержимого цервикального канала забирали стерильным тупфером в стандартные пластиковые пробирки с физиологическим раствором объёмом 0,5 мл.

Забор плацентарного материала для приготовления гомогената проводился в течение первых 15 минут после проведения медицинского аборта на 8–12-й неделе беременности. Кусочки ткани помещали в 200 мл физиологического раствора, отмывали от клеток крови, перемешивая на магнитной мешалке в течение 15 мин. Для получения экстрактов отмытые кусочки ткани слегка подсушивали на фильтровальной бумаге, взвешивали, растирали пестиком в фарфоровой ступке и гомогенизировали до однородной массы. К полученному образцу ткани добавляли физиологический раствор в объёме, равном изначальной весу ткани (на 1 г – 1 мл физиологического раствора). Взвесь помещали в пластиковые пробирки Falcon, замораживали при –20 °С в течение суток. Далее полученные образцы ткани размораживали и центрифугировали при 4000 g при температуре +4 °С. Надосадочную жидкость разливали мелкими аликвотами и хранили при –20 °С.

Этическая экспертиза

При работе с пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) (1964, 2013 ред.) и Правилами клинической практики в РФ, утверждёнными приказом Министерства здравоохранения РФ № 200н от 1.04.2016 г. Получение письменного информированного согласия на участие в исследовании – обязательная процедура для включения женщин в группы наблюдения. Исследование было одобрено Этическим комитетом ДНЦ ФПД (протокол № 134 от 06.02.2020 г.).

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Предварительно размер выборки не рассчитывался. Использовали критерии согласия Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка для проверки близости выборочного распределения признаков к нормальному распределению. Проводили анализ межгрупповых различий для двух независимых выборок по каждому из количественных признаков, используя критерии в зависимости от вида распределения: непараметрический критерий Манна – Уитни (U-test) и критерий Стьюдента (T-test). В случае подчинения распределения признака закону нормального распределения данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки (m). Уровень значимости принимался за 5 % ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Участники исследования

В исследование включены 86 женщин на сроке гестации 8–12 недель, из них 46 женщин с самопроизвольным абортом (O03) и обострением ЦМВ-инфекции

(основная группа) и 40 – с медицинским абортom (O04) без ЦМВ-инфекции (контрольная группа). Средний возраст женщин основной группы был сопоставим с возрастом женщин контрольной группы и составил $23,9 \pm 0,5$ и $24,4 \pm 0,6$ года соответственно ($p > 0,05$).

Основные результаты исследования

Обострение ЦМВ-инфекции в I триместре гестации обуславливает высокую или быстро изменяющуюся концентрацию активных форм кислорода, что в конечном итоге приводит к активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне угнетения антиоксидантного потенциала с развитием оксидативного стресса [20] и оказывает пагубное действие на ткань ранних ворсин [21]. Персистирующие антигены ЦМВ, продукты пероксидации липидов, провоспалительные цитокины (TNF α , IL-1, интерферон- γ) стимулируют экспрессию фосфолипазы A₂, способствуют гидролизу фосфолипидов в плазматических мембранах с выбросом свободного арахидоната и тем самым активируют каскад продукции эйкозаноидов типа простагландин F и E, которые являются важным звеном в гормонально-ферментативной системе, участвуют в родовой деятельности [10].

Действительно, в результате анализа полученных данных у женщин основной группы установлено повышение концентрации арахидоновой кислоты на 59 % ($p < 0,001$) в гомогенате ворсинчатого хориона плаценты по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Таблица 1
Показатели содержания арахидоновой кислоты, циклооксигеназы 2 в гомогенате ворсинчатого хориона в основной и контрольной группах (M \pm m)
Table 1
The content of arachidonic acid, cyclooxygenase 2 in the villous chorionic homogenate in the main and control groups (M \pm m)

| Показатель | Контрольная группа (n = 40) | Основная группа (n = 46) |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Арахидоновая кислота, % | 3,94 \pm 0,28 | 6,28 \pm 0,18 ($p < 0,001$) |
| COX-2, нг/мл | 11,0 \pm 0,36 | 17,35 \pm 0,40 ($p < 0,001$) |

Примечание. n – число наблюдений; p – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой.

Высвободившаяся из мембран фосфолипидов арахидоновая кислота в цитоплазме клеток трофобласта посредством COX-2 конвертируется в простагландин E₂ (PG E₂), либо в 8-изопроستاгландин F₂ (изопростан). Равномерное соотношение концентраций этих двух эйкозаноидов сдерживает сокращение матки, предотвращая выкидыши на ранних сроках гестации [10]. В физиологических условиях COX-2 экспрессируется во время раннего эмбрионального развития и способствует выработке простагландина E₂, который необходим для дифференцировки и имплантации эмбриона [22]. Однако при ЦМВ-инфекции COX-2/PG E₂ сигнальный каскад модулируется, способствуя репликации вируса посредством повышения уровня COX-2/PGE₂ [16].

Было установлено, что уровень фермента COX-2 в гомогенате ворсинчатого хориона плаценты у беременных основной группы был на 58 % ($p < 0,001$) выше, чем у женщин контрольной группы (табл. 1).

Следовательно, обострение ЦМВ-инфекции в период 8–12 недель сопровождается повышением концентрации

арахидоновой кислоты и индукции COX-2 в ворсинчатом хорионе плаценты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Полученные данные свидетельствуют о роли COX-2 в патогенезе невынашивания беременности у женщин с обострением ЦМВ-инфекции в I триместре гестации. Значительное увеличение уровня COX-2 при нарастающей концентрации арахидоновой кислоты доказывает участие данного фермента в нарушении имплантации эмбриона.

Обсуждение основного результата исследования

Развивающийся в условиях ЦМВ-инфекции оксидативный стресс [20] способствует повышению метаболизма арахидоновой кислоты и тем самым инициирует индукцию COX-2. При анализе результатов исследования у беременных с обострением ЦМВ-инфекции и самопроизвольным абортom было установлено увеличение содержания арахидоновой кислоты и фермента COX-2 в ворсинчатом хорионе плаценты. Индукция COX-2 связана с окислительным стрессом за счёт активации p38MAPK и NF-kB семейства транскрипционных факторов [23].

Как отмечает С. Burdon et al. (2007), в ответ на оксидативный стресс в плаценте синтезируется PG E₂, который высвобождается в кровоток матери и индуцирует процесс родов путём увеличения сократительной способности матки [24].

Следовательно, обострение ЦМВ-инфекции в период 8–12 недель сопряжено с развитием оксидативного стресса [20], нарушением метаболизма арахидоновой кислоты и индукцией COX-2, опосредующей синтез простагландинов [24]. COX-2 через синтез простагландинов влияет на регуляцию важнейших физиологических процессов во время беременности. Повышенная экспрессия COX-2 во время раннего эмбриогенеза при ЦМВ-инфекции будет способствовать выработке простагландинов, тем самым нарушая дифференцировку и имплантацию эмбриона, инициируя невынашивание беременности.

Таким образом, анализ проведённого исследования в сопоставлении с данными литературы позволяет заключить, что изучение липолитической активности COX-2 обладает высокой предикторной значимостью в отношении риска невынашивания беременности ранних сроков при обострении ЦМВ-инфекции.

Нежелательные явления

В ходе проведения исследования какие-либо нежелательные явления отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обострении ЦМВ-инфекции в гомогенате ворсинчатого хориона плаценты беременных с самопроизвольным абортom наблюдается увеличение содержания арахидоновой кислоты и уровня COX-2. Повышенный уровень COX-2 указывает на развитие осложнений беременности и может использоваться в качестве неспецифического маркера-предиктора угрозы невынашивания беременности при обострении ЦМВ-инфекции.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовом обеспечении Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демина Т.Н., Воронова И.И. Диагностика угрозы невынашивания беременности ранних сроков. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2013; 18(1): 12-15.
2. Ткаченко Л.В., Костенко Т.И., Углова Н.Д., Шкляр А.Л. Невынашивание беременности. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015; (1): 3-9.
3. Боровкова Л.В., Колобова С.О. Современный взгляд на проблему невынашивания беременности инфекционного генеза. *Ремедиум Приволжье*. 2016; (3): 19-24.
4. Eggert-Kruse W, Reuland M, Johannsen W, Strowiitzki T, Schlehofer JR. Cytomegalovirus infection-related to male and/or female infertile factors? *Fertil Steril*. 2009; 91(1): 67-82. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.014
5. Савченко Т.Н., Агаева М.И., Дергачева И.А. Особенности иммунопатогенеза герпесвирусной инфекции во время беременности. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2014; (4): 18-21.
6. Chou D, Ma Y, Zhang J. Cytomegalovirus (CMV) infection of trophoblast cell elicits an inflammatory response: a possible mechanism of placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194(2): 534-541. doi:10.1016/j.ajog.2005.07.073
7. Li H, Zhou J, Wei X, Chen R, Geng J, Zhehg R., et al. MiR-144 and targets, c-fos and cyclooxygenase-2 (COX2), modulate synthesis of PGE2 in the amnion during pregnancy and labor. *Sci Rep*. 2016; 6: 27914. doi: 10.1038/srep27914
8. Phillips RJ, Fortier MA, López Bernal A. Prostaglandin pathway gene expression in human placenta, amnion and chorion is differentially affected by preterm and term labour and by uterine inflammation. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; (14): 241. doi: 10.1186/1471-2393-14-241.
9. Malek A, Sager R, Schneider H. Effect of hypoxia, oxidative stress and lipopolysaccharides on the release of prostaglandins and cytokines from human term placental explants. *Placenta*. 2001; 22 (Suppl A): S45-S50. doi: 10.1053/plac.2001.0635
10. Саидова М.А., Юсуфи С.Д., Рафиева З.Х., Мухиддинова З.Т. Использование простагландинов в акушерской практике. *Вестник Авиценны*. 2016; (4) 83-87. doi: 10.25005/2074-0581-2016-18-4-74-83
11. Hu S, Li J, Tong M, Li Q, Chen Y, Lu H, et al. MicroRNA1443p may participate in the pathogenesis of preeclampsia by targeting Cox2. *Mol Med Rep*. 2019; 19(6): 4655-4662. doi: 10.3892/mmr.2019.10150
12. Li X, Ballantyne LL, Crawford MC, Fitzgerald GA, Funk CD. Isoform-specific compensation of cyclooxygenase (Ptgs) genes during implantation and late-stage pregnancy. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 12097. doi: 10.1038/s41598-018-30636-x
13. Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15(8): 511-528. doi: 10.1038/nri3859
14. Tiagu V, Mustafa MD, Sharma T, Banerjee BD, Ahmed RS, Tripathi AK, et al. Association of organochlorine pesticides with the mRNA expression of tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) & cyclooxygenase-2 (COX-2) genes in idiopathic preterm birth. *Indian J Med Res*. 2016; 143(6): 731-738. doi: 10.4103/0971-5916.191986
15. Куликова Н.В., Коваленко И.И., Байбуз Д.В., Лебедева Я.А. Роль генетических полиморфизмов генов VEGF, COX-2, MUC в развитии эндометриоза ассоциированного бесплодия. *Гинекология*. 2019; 21(2): 34-37. doi: 10.26442/20795696.2019.2.190344
16. Lin CK, Tseng CK, Wu YH, Liaw CC, Lin CY, Huang CH, et al. Cyclooxygenase-2 facilitates dengue virus replication and serves

as a potential target for developing antiviral agents. *Sci Rep*. 2017; 7: 44701. doi: 10.1038/srep44701

17. Sallam NA, Palmgren VAC, Singh RD, John CM, Thompson JA. Programming of vascular dysfunction in the intrauterine milieu of diabetic pregnancies. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(11): e3665. doi: 10.3390/ijms19113665

18. Миронов А.В., Галачиев О.В., Филиппов А.В. Диагностика патологии хориона в первом триместре беременности. *Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал)*. 2019; (1): 71-78. doi: 10.24411/2075-4094-2019-16051

19. Carreau JP, Dubacq JP. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts. *J Chromatography*. 1978; 151(3): 384-390. doi: 10.1016/S0021-9673(00)88356-9

20. Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Изменение показателей свободно-радикального статуса, антиоксидантной защиты и морфологические изменения эритроцитов периферической крови беременных первого триместра с цитомегаловирусной инфекцией. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018; (68): 57-62. doi: 10.12737/article_5b18ba014d2d06.81485843

21. Прокопенко В.М., Павлова Н.Г. Роль про- и антиоксидантной систем в развитии дисфункции плаценты. *Физиология человека*. 2017; 43(6): 115-123. doi: 10.7868/S0131164617060091

22. Herington JL, O'Brien C, Robuck MF, Lei W, Brown N, Slaughter JC, et al. Prostaglandin-endoperoxide synthase 1 mediates the timing of parturition in mice despite unhindered uterine contractility. *Endocrinology*. 2018; 159(1): 490-505. doi: 10.1210/en.2017-00647

23. Kitanaka N, Nakano R, Kitanaka T, Namba S, Konno T, Nakayama T, et al. NF-κB p65 and p105 implicate in interleukin 1β-mediated COX-2 expression in melanoma cells. *PLoS One*. 2018; 13(12): e0208955. doi: 10.1371/journal.pone.0208955

24. Burdon C, Mann C, Cindrova-Davies T, Ferguson-Smith AC, Burton GJ. Oxidative stress and the induction of cyclooxygenase enzymes and apoptosis in the murine placenta. *Placenta*. 2007; 28(7): 724-733. doi: 10.1016/j.placenta.2006.12.001

REFERENCES

1. Demina TN, Voronova II. Diagnosis of the threat of miscarriage of early pregnancy. *Mediko-sotsialnye problemy semyi*. 2013; 18(1): 12-15. (In Russ.)
2. Tkachenko LV, Kostenko TI, Uglova ND, Shklyar AL. Miscarriage. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015; (1): 3-9. (In Russ.)
3. Borovkova L.V., Kolobova S.O. A modern view of the problem of miscarriage of infectious origin. *Ремедиум Приволжье*. 2016; (3): 19-24. (In Russ.)
4. Eggert-Kruse W, Reuland M, Johannsen W, Strowiitzki T, Schlehofer JR. Cytomegalovirus infection-related to male and/or female infertile factors? *Fertil Steril*. 2009; 91(1): 67-82. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.014
5. Savchenko TN, Agaeva MI, Dergacheva IA. Features of the immunopathogenesis of herpes virus infection during pregnancy. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2014; (4): 18-21. (In Russ.)
6. Chou D, Ma Y, Zhang J. Cytomegalovirus (CMV) infection of trophoblast cell elicits an inflammatory response: a possible mechanism of placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194(2): 534-541. doi:10.1016/j.ajog.2005.07.073
7. Li H, Zhou J, Wei X, Chen R, Geng J, Zhehg R., et al. MiR-144 and targets, c-fos and cyclooxygenase-2 (COX2), modulate synthesis of PGE2 in the amnion during pregnancy and labor. *Sci Rep*. 2016; 6: 27914. doi: 10.1038/srep27914
8. Phillips RJ, Fortier MA, López Bernal A. Prostaglandin pathway gene expression in human placenta, amnion and chorion is differentially affected by preterm and term labour and by uterine inflammation. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; (14): 241. doi: 10.1186/1471-2393-14-241.
9. Malek A, Sager R, Schneider H. Effect of hypoxia, oxidative stress and lipopolysaccharides on the release of prostaglandins

and cytokines from human term placental explants. *Placenta*. 2001; 22 (Suppl A): S45–S50. doi: 10.1053/plac.2001.0635

10. Saidova MA, Yusufi SD, Rafieva ZKh, Mukhiddinova ZT. The use of prostaglandins in obstetric practice. *Vestnik Avitsenny*. 2016; (4) 83-87. doi: 10.25005/2074-0581-2016-18-4-74-83. (In Russ.)

11. Hu S, Li J, Tong M, Li Q, Chen Y, Lu H, et al. MicroRNA1443p may participate in the pathogenesis of preeclampsia by targeting Cox2. *Mol Med Rep*. 2019; 19(6): 4655-4662. doi: 10.3892/mmr.2019.10150

12. Li X, Ballantyne LL, Crawford MC, Fitzgerald GA, Funk CD. Isoform-specific compensation of cyclooxygenase (*Ptgs*) genes during implantation and late-stage pregnancy. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 12097. doi: 10.1038/s41598-018-30636-x

13. Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15(8): 511-528. doi: 10.1038/nri3859

14. Tiagu V, Mustafa MD, Sharma T, Banerjee BD, Ahmed RS, Tripathi AK, et al. Association of organochlorine pesticides with the mRNA expression of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) & cyclooxygenase-2 (COX-2) genes in idiopathic preterm birth. *Indian J Med Res*. 2016; 143(6): 731-738. doi: 10.4103/0971-5916.191986

15. Kulikova NV, Kovalenko II, Baybuz DV, Lebedeva YA. The role of genetic polymorphisms of the VEGF, COX-2, MUC genes in the development of endometriosis-associated infertility. *Ginekologiya*. 2019; 21(2): 34-37. doi: 10.26442/20795696.2019.2.190344. (In Russ.)

16. Lin CK, Tseng CK, Wu YH, Liaw CC, Lin CY, Huang CH, et al. Cyclooxygenase-2 facilitates dengue virus replication and serves as a potential target for developing antiviral agents. *Sci Rep*. 2017; 7: 44701. doi: 10.1038/srep44701

17. Sallam NA, Palmgren VAC, Singh RD, John CM, Thompson JA. Programming of vascular dysfunction in the intrauterine

milieu of diabetic pregnancies. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(11): e3665. doi: 10.3390/ijms19113665

18. Mironov AV, Galachiev OV, Filippov AV. Diagnosis of the pathology of chorion in the first trimester of pregnancy. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal)*. 2019; (1): 71-78. doi: 10.24411/2075-4094-2019-16051. (In Russ.)

19. Carreau JP, Dubacq JP. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts. *J Chromatography*. 1978; 151(3): 384-390. doi: 10.1016/S0021-9673(00)88356-9

20. Ishutina NA, Andrievskaya IA. Changes in indicators of free-radical status, antioxidant defense, and morphological changes in peripheral blood red cells of pregnant women with cytomegalovirus infection in the first trimester. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2018; (68): 57-62. doi: 10.12737/article_5b18ba014d2d06.81485843. (In Russ.)

21. Prokopenko VM, Pavlova NG. The role of pro- and antioxidant systems in the development of placental dysfunction. *Fiziologiya cheloveka*. 2017; 43(6): 115-123. doi: 10.7868/S0131164617060091. (In Russ.)

22. Herington JL, O'Brien C, Robuck MF, Lei W, Brown N, Slaughter JC, et al. Prostaglandin-endoperoxide synthase 1 mediates the timing of parturition in mice despite unhindered uterine contractility. *Endocrinology*. 2018; 159(1): 490-505. doi: 10.1210/en.2017-00647

23. Kitanaka N, Nakano R, Kitanaka T, Namba S, Konno T, Nakayama T, et al. NF- κ B p65 and p105 implicate in interleukin 1 β -mediated COX-2 expression in melanoma cells. *PLoS One*. 2018; 13(12): e0208955. doi: 10.1371/journal.pone.0208955

24. Burdon C, Mann C, Cindrova-Davies T, Ferguson-Smith AC, Burton GJ. Oxidative stress and the induction of cyclooxygenase enzymes and apoptosis in the murine placenta. *Placenta*. 2007; 28(7): 724-733. doi: 10.1016/j.placenta.2006.12.001

Сведения об авторах

Ишутина Наталья Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: ishutina-na@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

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

Герман Марина Николаевна – лаборант-исследователь лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: marina.german.1975@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9112-5896>

Information about the authors

Natalia A. Ishutina – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at 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: ishutina-na@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

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 Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Marina N. German – Research Assistant at 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: marina.german.1975@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9112-5896>

Статья получена: 14.02.2020. Статья принята: 09.04.2020. Статья опубликована: 26.06.2020.

Received: 14.02.2020. Accepted: 09.04.2020. Published: 26.06.2020.