

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ПРОСТАГЛАНДИНОВ У ЖЕНЩИН ПРИ COVID-19 НА СРОКЕ 28–30 НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ

Ишутина Н.А.,
Андриевская И.А.

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. COVID-19 оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности и её исходы. Данные о причинах осложнений беременности при COVID-19, связанных с действием простагландинов, представлены недостаточно полно.

Цель исследования. Оценка маркеров состояния метаболических процессов, связанных с обменом простагландинов в крови у женщин, в зависимости от степени тяжести COVID-19 и поиск ассоциаций с развитием осложнённого течения беременности.

Методы. В исследование включены 109 беременных в третьем триместре (28–30 недель), из них 36 – лёгким, 38 – со среднетяжёлым течением COVID-19, 35 не инфицированных SARS-CoV-2. В крови определяли концентрацию простагландинов E2 и F2α, фосфолипазы A2 (PLA₂, phospholipase A2), циклооксигеназы 2 (COX2, cyclooxygenase 2) методом иммуноферментного анализа; арахидоновой кислоты (АК) – методом газо-жидкостной хроматографии.

Результаты. Сравнительный анализ показал, что в крови у беременных со среднетяжёлым течением COVID-19 по сравнению с лёгким течением заболевания наблюдались более высокие показатели АК, COX2, PLA₂, простагландинов E2 и F2α ($p < 0,0001$). Беременность у таких женщин чаще осложнялась хронической плацентарной недостаточностью, выявлялись преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек. Применение регрессионного анализа выявило ассоциации между хронической плацентарной недостаточностью и уровнем простагландина E2 ($p < 0,0001$); преждевременными родами и АК ($p = 0,001$), COX2 ($p = 0,001$); преждевременным разрывом плодных оболочек и PLA₂ ($p = 0,025$), COX2 ($p < 0,001$), АК ($p < 0,001$).

Заключение. Среднетяжёлое течение COVID-19 в третьем триместре беременности сопряжено с увеличением содержания в крови АК, COX2, PLA₂, простагландинов E2 и F2α. Наиболее значимыми факторами, увеличивающими риск осложнений беременности у женщин со среднетяжёлым течением COVID-19, явились высокие уровни АК, COX2 и простагландина E2 в крови.

Ключевые слова: COVID-19, простагландины, третий триместр, осложнения беременности

Статья поступила: 02.07.2024
Статья принята: 10.10.2024
Статья опубликована: 22.11.2024

Для цитирования: Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Метаболические процессы обмена простагландинов у женщин при COVID-19 на сроке 28–30 недель беременности. Acta biomedica scientifica. 2024; 9(5): 34–42. doi: 10.29413/ABS.2024-9.5.4

METABOLIC PROCESSES OF PROSTAGLANDIN METABOLISM IN WOMEN AT 28–30 WEEKS OF GESTATION WITH COVID-19

Ishutina N.A.,
Andrievskaya I.A.

Far Eastern Scientific Centre
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. COVID-19 negatively impacts pregnancy progression and outcomes. However, data regarding pregnancy complications related to prostaglandin activity during COVID-19 remain insufficient.

The aim. To assess markers of metabolic processes related to prostaglandin metabolism in the blood of pregnant women depending on the severity of COVID-19 and to explore associations with the development of pregnancy complications.

Methods. The study included 109 pregnant women in their third trimester (28–30 weeks), 36 of whom had mild COVID-19, 38 had moderate COVID-19, and 35 were not infected with SARS-CoV-2. The concentration of prostaglandins E2 and F2 α , phospholipase A2 (PLA $_2$), cyclooxygenase 2 (COX2), and arachidonic acid (AA) were measured in the blood using enzyme-linked immunosorbent assays and gas-liquid chromatography for AA.

Results. Comparative analysis showed that pregnant women with moderate COVID-19 had significantly higher levels of AA, COX2, PLA $_2$, prostaglandins E2 and F2 α ($p < 0.0001$) compared to those with mild disease. These women also experienced more frequent complications, such as chronic placental insufficiency, preterm labor, and premature rupture of membranes. Regression analysis revealed associations between chronic placental insufficiency and prostaglandin E2 levels ($p < 0.0001$), preterm labor, AA ($p = 0.001$) and COX2 ($p = 0.001$); premature rupture of membranes and PLA $_2$ ($p = 0.025$), COX2 ($p < 0.001$), AA ($p < 0.001$).

Conclusion. Moderate COVID-19 during the third trimester of pregnancy is associated with increased levels of AA, COX2, PLA $_2$, and prostaglandins E2 and F2 α in the blood. The most significant factors increasing the risk of pregnancy complications in women with moderate COVID-19 were elevated levels of AA, COX2, and prostaglandin E2 in the blood.

Key words: COVID-19, prostaglandins, third trimester, pregnancy complications

Received: 02.07.2024
Accepted: 10.10.2024
Published: 22.11.2024

For citation: Ishutina N.A., Andrievskaya I.A. Metabolic processes of prostaglandin metabolism in women at 28–30 weeks of gestation with COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(5): 34–42. doi: 10.29413/ABS.2024-9.5.4

ОБОСНОВАНИЕ

Пандемия COVID-19 сопровождалась высоким уровнем заболеваемости внебольничной пневмонией [1], в том числе среди беременных женщин [2]. Данные зарубежных и отечественных авторов подтверждают влияние тяжёлого течения заболевания на формирование акушерской патологии, включая преэклампсию, задержку роста плода, преждевременные роды и мертворождение [3, 4]. При этом утверждается, что вероятность развития тяжёлых осложнений беременности выше у женщин с COVID-19 в третьем триместре [5].

Простагландины являются важными регуляторами многих аспектов репродуктивных процессов: от овуляции, оплодотворения и распознавания беременности до родов. Эти биологически активные липиды являются членами большого семейства эйкозаноидов, полученных из арахидоновой кислоты (АК), которые действуют паракринным или аутокринным образом и функционируют посредством связывания со специфическими рецепторами, связанными с G-белком, активируя внутриклеточную передачу сигналов и транскрипцию генов. Простагландины играют центральную роль в поддержании беременности и начале родов, при этом переход от покоя матки к сократительному состоянию обеспечивается дифференциальной экспрессией рецепторов простагландинов в миометрии и плодных оболочках. Доступность простагландинов в различных клетках и тканях зависит от присутствия и активности специфических ферментов – фосфолипазы A2 (PLA₂, phospholipase A2) и циклооксигеназы 2 (COX2, cyclooxygenase 2), – превращающих общий предшественник в конечный продукт, а также от скорости ферментативной или спонтанной инактивации биологически активных соединений [6]. Активация липолитических ферментов происходит в ответ на провоспалительные стимулы, что приводит к синтезу простагландинов, которые участвуют в процессах созревания шейки матки и в сокращении миометрия [7].

Клинически доказана роль простагландинов в стимуляции родовой деятельности, а также профилактической терапии преждевременных родов [8]. Простагландины E2 и F2α являются наиболее важными простааноидами, регулирующими процесс родоразрешения. Они участвуют в созревании и ремоделировании шейки матки, разрыве мембран, сокращении миометрия.

Практически все внутриутробные ткани способны синтезировать простагландины во время беременности, но основными источниками являются амниотическая оболочка плода и слизистая оболочка матки [9].

Простагландин F2α во время родов участвует не только в стимуляции сокращения матки, но и в подготовке матки к родам путём регуляции экспрессии таких белков, как коннексин 43, COX2 и окситоциновый рецептор, а также путём выработки провоспалительных цитокинов и хемокинов [9]. В свою очередь некоторые цитокины (включая интерлейкин (ИЛ) 1β, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО-α)) способствуют увеличению выработки простагландинов путём активации метаболизма фосфолипидов, стимуляции экспрессии COX2 [10],

а также за счёт активации транскрипционного ядерного фактора (NF, nuclear factor) κB [11]. Важным свойством простагландинов считается то, что они способны усиливать действие цитокинов, в частности повышать активность ИЛ-1β, способного индуцировать роды [12]. Можно заключить, что взаимное влияние простагландинов и провоспалительных цитокинов вызывает родовую деятельность путём стимуляции сократительной активности матки [13].

Изучение содержания простагландинов с целью диагностики осложнений беременности широко представлено в материалах исследований зарубежных исследователей. При этом показано, что простагландины играют решающую роль в процессе родоразрешения [9], а липолитические ферменты PLA₂ и COX2 являются ключевыми регуляторами их синтеза [7].

В связи с этим представляет большой интерес изучение содержания в крови у беременных простагландинов E2 и F2α, а также липолитических ферментов PLA₂ и COX2, что может иметь значение в понимании механизмов развития осложнений беременности при COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка маркеров состояния метаболических процессов, связанных с обменом простагландинов в крови у женщин, в зависимости от степени тяжести COVID-19 и поиск ассоциаций с развитием осложнённого течения беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн и условия проведения исследования

Проведено одномоментное сравнительное исследование на базе пульмонологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» и ГБУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». Экспериментальная часть выполнена в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», где проводилось формирование групп исследования и измерение уровня биохимических показателей. Дополнительно проводили ретроспективный анализ медицинских карт беременной, роженицы и родильницы, получающей медицинскую помощь в стационарных условиях (форма № 096/1у-20), и индивидуальных медицинских карт беременной и родильницы (форма № 111/у-20).

В основную группу вошли 74 женщины, перенёвшие COVID-19 в третьем триместре беременности (28–30 недель). Дальнейшее разделение на подгруппы среди исследуемых беременных проводилось в зависимости от тяжести заболевания. В подгруппу 1 (n = 36) вошли беременные с лёгким течением заболевания и клиническими признаками острой респираторно-вирусной инфек-

ции (ОРВИ) (повышение температуры тела выше 38,5 °С, кашель, одышка); в подгруппу 2 ($n = 38$) – со среднетяжёлым течением заболевания и повреждением лёгких.

Критерии включения в исследование: срок беременности 28–30 недель; одноплодная спонтанная беременность; выявленная методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в соскобах с носо-/ротоглотки РНК SARS-CoV-2; клинические симптомы респираторного заболевания; признаки вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии для подгруппы 2; информированное согласие на участие.

Критерии исключения: гестационный срок менее 28 недель и более 30 недель на момент заболевания COVID-19; возраст до 18 лет; многоплодная беременность; сердечно-сосудистые заболевания; обострение хронических неинфекционных заболеваний; хронические неспецифические заболевания лёгких; внелёгочные очаги инфекций; специфические заболевания бронхолёгочной системы; аномалии развития половых органов; инфекции, передающиеся половым путём; гормональная поддержка гестагенами; курение; отказ от участия в исследовании.

Плацентарная недостаточность была выставлена на сроке беременности 33–34 недели на основании данных ультразвуковой фетометрии, плацентометрии и доплерографии сосудов маточно-плацентарно-плодово-го комплекса.

Контрольную группу составили 35 беременных неинфицированных SARS-CoV-2. Возраст пациенток составил $28,14 \pm 5,60$ года. Критериями включения в контрольную группу были: срок беременности 28–30 недель; одноплодная самопроизвольная беременность; отсутствие респираторных инфекций во время текущей беременности; информированное согласие на участие.

Этическая экспертиза

На проведение исследования получено положительное решение локального комитета по биомедицинской этике ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (протокол № 151 от 20.01.2022). Исследование соответствовало этическим нормам, утверждённым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2013). От всех исследуемых женщин было получено информированное согласие.

Продолжительность исследования, описание и методы регистрации

Обследование беременных проводили в период с января 2022 г. по март 2023 г. Материал для исследования: периферическая кровь. Образцы крови были взяты в момент госпитализации после подтверждения диагноза COVID-19 методом венопункции утром натощак в стандартные вакуумные системы с антикоагулянтом этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай) в объёме 5 мл. Плазму крови получали методом центрифугирования в течение 15 мин при 1500 г и хранили при температуре -70 °С до проведения анализов.

Для исследования содержания COX2 выделяли мононуклеарные клетки из периферической крови ме-

тодом седиментации в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-урографина (1,077 г/мл) согласно рекомендациям фирмы-производителя (ООО НПО ДНК-Технология, Россия). Полученные мононуклеары до проведения анализа хранили при температуре -20 °С в течение 30 суток.

Иммуноферментным методом определяли концентрацию простагландинов E2 и F2 α (Cloud-Clone Corp., США), PLA₂ – с помощью диагностических наборов Cayman Chemical (США); концентрацию COX2 исследовали в лизате мононуклеарных клеток с использованием тест-систем Assay Desings COX2 (США) в строгом соответствии с инструкцией производителя. Лизат клеток получали ультразвуковым методом с использованием гомогенизатора ультразвуковой Q800R3 (Qsonica, США) и лизирующего буфера RIPA Lysis Buffer (Strong) (Elabscience, Китай). Регистрацию результатов проводили на иммуноферментном анализаторе StatFax 2100 (США).

Концентрацию АК исследовали методом газожидкостной хроматографии на хроматографе «Кристалл 2000М» (Россия) с пламенно-ионизационным детектором. Обсчёт и идентификацию пиков выполняли с помощью программно-аппаратного комплекса «Хроматэк Аналитик 2.5» (Россия). Количественный расчёт хроматограмм проводили методом внутренней нормализации путём определения площадей пиков анализируемых компонентов и их доли (в относительных %) в общей сумме площадей пиков моделированных продуктов высших жирных кислот.

Статистический анализ

Результаты исследования подвергались статистической обработке с применением стандартной компьютерной программы IBM SPSS Statistics v. 23.0 (IBM Corp., США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону использовали методы Колмогорова – Смирнова. Количественные данные представлены как медиана и интерквартильный размах (Me [Q1; Q3]), категориальные данные – в виде долей, частот и процентов. При парном сравнении количественных данных в независимых группах использовали *t*-критерий Стьюдента в случае нормального распределения признаков, в группах с отличным от нормального распределения – непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни. За статистически значимые принимались различия и корреляции при величине достигнутого уровня статистической значимости $p < 0,05$. Сравнение категориальных величин в независимых группах проводили по критерию хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Для оценки относительных рисков (ОР) использовали четырёхпольные таблицы сопряжённости. Подсчёт 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) для долей и частот производился онлайн-калькулятором¹. Для поиска ассоциаций между категориальными и количественными переменными использовали одномерный регрессионный анализ.

¹ <https://medstatistic.ru/calculators/calcrisk.htm>

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст беременных в подгруппах основной группы был сопоставим и составил $27,0 \pm 6,20$ года (лёгкое течение COVID-19) и $27,24 \pm 7,83$ года (среднетяжёлое течение COVID-19). При анализе семейного положения в подгруппах статистически значимых различий среди замужних и незамужних женщин не выявлено. Замужних женщин в подгруппе 1 было 32 (88,89 %), в подгруппе 2 – 33 (86,84 %) ($\chi^2 = 0,189$; $p = 0,664$). По паритету беременности также отличий не обнаружено. Количество первобеременных женщин в подгруппе 1 составило 17 (47,22 %) и в подгруппе 2 – 20 (52,63 %) ($\chi^2 = 0,720$; $p = 0,397$). Первородящих в подгруппе 1 было 22 (61,11 %) женщины и в подгруппе 2 – 23 (60,53 %) ($\chi^2 = 0,021$; $p = 0,885$). Также не было выявлено и статистически значимых различий между подгруппами по частоте встречаемости медицинских абортов (O04.9). У женщин в подгруппе 1 аборты в анамнезе были у 7 (19,44 %) исследуемых, в подгруппе 2 – у 9 (23,68 %) женщин ($\chi^2 = 0,764$; $p = 0,383$). У всех исследуемых женщин настоящая беременность наступила спонтанно, без прегравидарной подготовки. Средний возраст наступления менархе у женщин в подгруппе 1 составил $11,85 \pm 0,92$ года, в подгруппе 2 – $11,77 \pm 0,93$ года ($p > 0,05$). Все женщины, участвующие в исследовании, имели регулярный менструальный цикл в анамнезе.

В структуре соматических заболеваний хронический тонзиллит (J35.0) встречался у 4 (11,11 %) женщин в подгруппе 1 и у 5 (13,16 %) – в подгруппе 2 ($\chi^2 = 0,189$; $p = 0,664$). Хронический верхнечелюстной синусит (J31.0) выявлен у 5 (13,89 %) и 5 (13,16 %) (13,21 %) ($\chi^2 = 0,043$; $p = 0,837$), хронический гастрит (K29) – у 8 (22,22 %)

и 7 (18,42 %) ($\chi^2 = 0,114$; $p = 0,736$), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (N11) – у 11 (30,55 %) и 10 (26,31 %) ($\chi^2 = 0,397$; $p = 0,529$), миопия (H52.1) – у 9 (25,0 %) и 9 (23,68 %) ($\chi^2 = 0,027$; $p = 0,870$), анемия лёгкой степени (D50.0) – у 18 (50,0 %) и 24 (65,79 %) ($\chi^2 = 4,101$; $p = 0,043$) женщин соответственно в подгруппах 1 и 2.

Таким образом, в исследуемых подгруппах все беременные по большинству анамнестических данных были сопоставимы.

Результаты анализа концентрации в периферической крови у беременных основной и контрольной групп АК, простагландинов E2 и F2 α , а также ферментов PLA₂ и COX2 представлены в таблице 1.

При сравнении выявлено, что значения концентрации АК в подгруппе 1 были повышены в 1,57 раза ($p_1 < 0,0001$), в подгруппе 2 – в 2,09 раза ($p_1 < 0,0001$) относительно контрольной группы. Сравнение в основной группе выявило, что значения концентрации ненасыщенной жирной кислоты в подгруппе 2 были в 1,34 раза ($p_2 < 0,0001$) выше, чем в подгруппе 1. Значения концентрации PLA₂ также были повышены по сравнению с контрольной группой в 1,52 раза ($p_1 < 0,0001$) в подгруппе 1, в 2,07 раза ($p_1 < 0,0001$) в подгруппе 2 и в 1,36 раза ($p_2 < 0,0001$) – между подгруппами (табл. 1). Аналогичные изменения были выявлены и для другого фермента – COX2. Значения концентрации данного фермента были повышены в подгруппе 1 в 1,42 раза ($p_1 < 0,0001$), а в подгруппе 2 – в 1,86 раза ($p_1 < 0,0001$). При среднетяжёлом течении заболевания значения концентрации COX2 были выше в 1,30 раза ($p_2 < 0,0001$) по сравнению с аналогичным показателем в подгруппе с лёгким течением COVID-19 (табл. 1). При оценке содержания про-

ТАБЛИЦА 1
КОНЦЕНТРАЦИЯ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ПРОСТАГЛАНДИНОВ E2 И F2 α , ФОСФОЛИПАЗЫ A2 И ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ 2 В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП, МЕ [Q1; Q3]

TABLE 1
CONCENTRATION OF ARACHIDONIC ACID, PROSTAGLANDINS E2 AND F2 α , PHOSPHOLIPASE A2 AND CYCLOOXYGENASE 2 IN PERIPHERAL BLOOD IN PREGNANT WOMEN OF THE STUDY GROUPS, ME [Q1; Q3]

Показатели	Основная группа		Контрольная группа
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки, <i>n</i>	36	38	35
АК, %	6,26 [6,0; 6,43] $p_{1,2} < 0,0001$	8,37 [8,0; 8,56] $p_1 < 0,0001$	4,0 [3,76; 4,36]
PLA ₂ , нг/мл	0,64 [0,58; 0,74] $p_{1,2} < 0,0001$	0,87 [0,87; 0,94] $p_1 < 0,0001$	0,42 [0,36; 0,58]
COX2, пг/мл	18,17 [18,0; 18,30] $p_{1,2} < 0,0001$	23,83 [22,83; 24,59] $p_1 < 0,0001$	12,81 [12,64; 13,0]
Простагландин E2, нг/мл	745,0 [734,25; 760,0] $p_{1,2} < 0,0001$	977,0 [977,0; 990,0] $p_1 < 0,0001$	158,0 [158,0; 168,0]
Простагландин F2 α , нг/мл	560,0 [550,0; 583,25] $p_{1,2} < 0,0001$	806,0 [806,0; 809,25] $p_1 < 0,0001$	85,0 [82,0; 87,0]

Примечание. p_1 – статистическая значимость различий между подгруппами основной группы и контрольной группой; p_2 – статистическая значимость различий между подгруппами 1 и 2 основной группы.

стагландинов E2 и F2α в периферической крови женщин было установлено повышение их концентрации в подгруппе 1 в 4,72 и 6,59 раза ($p_1 < 0,0001$), в подгруппе 2 – в 6,18 и 9,48 раза ($p_1 < 0,0001$) соответственно по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. Сравнение показателей простагландинов в основной группе показало, что при среднетяжёлом течении значение концентрации простагландина E2 было выше в 1,31 раза ($p_2 < 0,0001$), простагландина F2α – в 1,44 раза ($p_2 < 0,0001$), чем при лёгком течении COVID-19 (табл. 1).

Дальнейший анализ показал, что у 19 (52,8 %) беременных в подгруппе 1 и у 34 (89,5 %) беременных в подгруппе 2 была диагностирована хроническая плацентарная недостаточность (O36.5) (OR = 1,70; 95% ДИ: 1,40–2,07). Преждевременные роды (O60.0) были у 4 (10,5 %) женщин в подгруппе 2. Преждевременный разрыв плодных оболочек (O42.0) выявлен у 5 (13,9 %) женщин в подгруппе 1 и у 17 (44,7 %) – в подгруппе 2 (OR = 3,21; 95% ДИ: 1,89–5,47).

Следовательно, тяжесть течения COVID-19 во время беременности может быть фактором развития осложненной беременности и неблагоприятных исходов.

Подтверждением явились ассоциации, выявленные в ходе корреляционно-регрессионного анализа, между развитием хронической плацентарной недостаточности и уровнем простагландина E2 ($r = 0,73$; $p_1 < 0,001$); развитием преждевременных родов и концентрацией АК ($r = 0,51$; $p_1 = 0,001$) и COX2 ($r = 0,47$; $p_1 = 0,001$); развитием преждевременного разрыва плодных оболочек и концентрацией PLA₂ ($r = 0,46$; $p_1 = 0,025$), COX2 ($r = 0,68$; $p_1 < 0,001$) и АК ($r = 0,76$; $p_1 < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Представленное исследование позволило установить ассоциации между высокой концентрацией в периферической крови АК, COX2, PLA₂, простагландинов E2, F2α и развитием хронической плацентарной недостаточности, преждевременных родов, преждевременного разрыва плодных оболочек и степенью тяжести COVID-19.

Обсуждение основного результата исследования

Всё больше данных свидетельствуют о том, что одной из основных причин преждевременных родов является инфекция, способствующая развитию родовой деятельности за счёт активации арахидонового каскада, изменения цитокинового профиля с продукцией простагландинов, обладающих утеротоническим или дистрофическим действием на плодные оболочки [14]. Не является исключением и инфекция SARS-CoV-2. В литературе описывается повышенная вероятность преждевременных родов у беременных с COVID-19 [15]. Этот риск особенно выражен у пациенток с умеренным и тяжёлым течением заболевания на момент родов [16]. Описана взаимосвязь «доза – реакция» между тяжестью инфекции SARS-CoV-2 и повышенным риском прежде-

временных родов при всех пороговых значениях менее 37, 32 и 28 недель [17].

Из простагландинов, участвующих в родах, особенно важны простагландины E2 и F2α. Эти простагландины считаются общими медиаторами начала родов как при родах в срок, так и при преждевременных родах, поскольку они являются мощными индукторами созревания шейки матки, сокращения миометрия и разрыва плодной оболочки [9].

Обмен простагландинов активируется до начала родов с помощью уже известных ферментов PLA₂ и COX2, участвующих в ключевых этапах метаболизма простагландинов в репродуктивных тканях путём каскада реакций окисления АК. Именно уровень свободной АК служит лимитирующим фактором, определяющим обмен простагландинов. Изменение в периферической крови, матке и других тканях свободной АК приводит к нарушению содержания простагландинов. Следовательно, процесс высвобождения АК из внутриклеточных и мембраносвязанных фосфолипидов, регулируемых PLA₂, является определяющей стадией в обмене простагландинов, изменяющей количество субстрата (АК), подвергающегося последующему действию COX2 на матку [18].

Проведённые исследования свидетельствовали о более выраженном увеличении концентрации PLA₂ в периферической крови пациенток с COVID-19 среднетяжёлого течения. Результатом этого явилось увеличение концентрации АК в периферической крови пациенток, перенёвших COVID-19, причём наиболее значимые изменения определялись в группе женщин со среднетяжёлым течением заболевания. Наши данные совпадают с выводами других исследователей, которые выявили высокую активность фосфолипазной системы у рожениц с COVID-19 [19]. Инициация PLA₂ в период беременности происходит в ответ на провоспалительные стимулы, активацию процессов перекисного окисления липидов [20], и впоследствии фермент вовлекается в различные физиологические и патологические процессы [21]. Помимо этого, показано, что уровень и активность PLA₂ возрастают при инфекции SARS-CoV-2 и коррелируют с тяжестью течения COVID-19 [22].

Полученные данные показали, что воздействие SARS-CoV-2 значительно повышало концентрацию COX2 в лизате мононуклеарных клеток у беременных подгруппы 2, что могло влиять на обмен простагландинов. Нами было установлено, что у женщин в подгруппе 2 наблюдалось более высокое содержание простагландинов E2 и F2α в крови по сравнению с контрольной группой. В подгруппе 1 концентрация простагландинов E2 и F2α была также выше аналогичных показателей контрольной группы, но менее выраженной, чем в подгруппе 2.

В подгруппе 1 концентрация простагландинов E2 и F2α была также выше аналогичных показателей контрольной группы, но менее выраженной, чем в подгруппе 2.

Далее было установлено, что преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, хроническая плацентарная недостаточность развиваются чаще у женщин подгруппы 2 по сравнению с бере-

менными подгруппы 1 и контрольной группой. Следовательно, тяжесть течения COVID-19 во время беременности может быть фактором развития осложнений беременности и неблагоприятных исходов.

Подтверждением явились ассоциации, выявленные в ходе корреляционно-регрессионного анализа, между развитием хронической плацентарной недостаточности и уровнем простагландина E₂; развитием преждевременных родов и АК, COX2; преждевременным разрывом плодных оболочек и PLA₂, COX2, АК.

Механизмы действия простагландинов на развитие родовой деятельности различны. Литературные данные свидетельствуют о том, что простагландины E₂ и F_{2α} в матке стимулируют сократимость миометрия и способствуют активации и разрыву плодной мембраны посредством стимуляции активности матриксных металлопротеиназ, что приводит к деградации внеклеточного матрикса [23].

Н.Б. Кузнецова и соавт. (2019), обобщив данные об этиопатогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности, указывают, что одним из важных звеньев в цепочке, ведущей к преждевременному разрыву плодных оболочек, является выработка воспалительных медиаторов. Их биосинтез является частью физиологического защитного механизма организма матери в ответ на вторжение патогенных микроорганизмов. К таким веществам относятся простагландины, цитокины, протеиназы, эластазы, катепсины, которые играют ведущую роль в процессе истончения плодных оболочек и апоптозе [24]. Другие исследователи также доказали, что повышенная продукция ФНО-α, ассоциированная с увеличением выработки простагландина E₂ [10], может способствовать преждевременному разрыву плодных оболочек, включая механизмы апоптоза [25].

Помимо этого, простагландин F_{2α} активирует сигнальные пути, которые приводят к активации NF-κB, митоген-активируемых протеинкиназ, фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы и кальциневрина/ядерного фактора активированных Т-клеток в клетки миометрия [26]. Кроме того, как указывалось выше, простагландин F_{2α} также увеличивает экспрессию нескольких белков активации матки [9] и провоспалительных цитокинов и хемокинов в миометрии посредством активации пути фосфолипазы С и протеинкиназы С [26]. В свою очередь цитокины стимулируют дальнейший синтез простагландинов, что приводит к формированию порочного круга [23].

В литературе имеются данные о том, что простагландины играют важную роль в этиологии и патогенезе хронической плацентарной недостаточности у женщин с патологическим течением беременности [27]. При этом показано, что изменение содержания простагландинов, оксида азота и эндотелиальной синтазы оксида азота способствует развитию эндотелиальной дисфункции, составляющей основу патогенеза гемодинамических нарушений и плацентарной недостаточности [28].

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что SARS-CoV-2 индуцирует высвобождение провоспа-

лительных цитокинов с развитием цитокинового шторма [29], которые активируют кальций-зависимую PLA₂, опосредующую избыточный гидролиз фосфолипидов с высвобождением АК, способствуя повышенной экспрессии COX2 и увеличению синтеза простагландинов. Простагландины в свою очередь воздействуют на гладкомышечные клетки шейки и тела матки, тем самым способствуя её «созреванию», усиливая сократительную активность матки, вызывая спазм сосудов и очаговую ишемию тканей, болевой синдром, приводя к развитию преждевременных родов [30].

Нежелательные явления

В ходе проведения исследования какие-либо нежелательные явления отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среднетяжёлое течение COVID-19 в третьем триместре беременности сопряжено с увеличением содержания в крови АК, COX2, PLA₂, простагландинов E₂ и F_{2α}. Наиболее значимыми факторами, увеличивающими риск осложнений беременности у женщин со среднетяжёлым течением COVID-19, явились высокий уровень АК, COX2 и простагландина E₂ в крови.

Источник финансирования

Финансирование исследования осуществлялось за счёт средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФНИ (№ государственной регистрации АААА-А18-118020790064-4).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Носков А.К., Ковалев Е.В., Чемисова О.С., и др. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 4: 99-105. [Popova AYU, Ezhlova EB, Demina YuV, Noskov AK, Kovalev EV, Chemisova OS, et al. Features of etiology of community-acquired pneumonia associated with COVID-19. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020; (4): 99-105. (In Russ.)]. doi: 21055/0370-1069-2020-4-99-105
2. Чайка В.К., Хоменко В.А., Мумрова Е.И. Особенности течения вирусных пневмоний, ассоциированных с COVID-19 у беременных. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2021; 26(30): 5-9. [Chayka VK, Khomenko VA, Mumrova EI. Course peculiarities of virus pneumonia, associated with COVID-19 in pregnant women. *Medical and Social Problems of Family*. 2021; 26(30): 5-9. (In Russ.)].
3. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2021; 193(16): E540-E548. doi: 10.1503/cmaj.202604

4. Петров Ю.А., Палиева Н.В., Купина А.Д., Аллахьяров Д.З. COVID-19: риски для матери и ребенка. *Главный врач юга России*. 2022; 4(85): 39-42. [Petrov YuA, Palieva NV, Kupina AD, Allahyarov DS. COVID-19: Risks for mother and child. *Chief Physician of the South of Russia*. 2022; 4(85): 39-42. (In Russ.)].
5. Andrievskaya IA, Zhukovets IV, Bardov VS, Ishutina NA, Dovzhikova IV, Abuldinov AS, et al. Oximetry and acid-base balance features in pregnant women with pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Eur Respir J*. 2021; 58(S65): 444. doi: 10.1183/13993003.congress-2021.PA444
6. Zakar T, Hertelendy F. Regulation of prostaglandin synthesis in the human uterus. *J Matern Fetal Med*. 2001; 10(4): 223-235. doi: 10.1080/714904332
7. De Luca D, Foligno S, Autilio C, Vivanti A, Vandekerckhove M, Martinovic J, et al. Secretory phospholipase A2 expression and activity in preterm clinical chorioamnionitis with fetal involvement. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2022; 323(2): L121-L128. doi: 10.1152/ajplung.00516.2021
8. Васильев С.А., Пересада О.А., Курлович И.В., Ващилина Т.П., Семенчук В.Л., Виктор С.А. Акушерские и перинатальные осложнения при индукции родов в разные сроки беременности. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2020; 10(2): 161-170. [Vasiliev SA, Peresada OA, Kurlovich IV, Vashchilina TP, Semenchuk VL, Viktor SA. Obstetric and perinatal complications during induction of labor at different stages of pregnancy. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2020; 10(2): 161-170. (In Russ.)]. doi: 10.34883/PI.2020.10.2.005
9. Li WJ, Lu JW, Zhang CY, Wang WS, Ying H, Myatt L. et al. PGE2 vs PGF2a in human parturition. *Placenta*. 2021; 104: 208-219. doi: 10.1016/j.placenta.2020.12.012
10. Peltier MR. Immunology of term and preterm labor. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003; 2(1): 122. doi: 10.1186/1477-7827-1-122
11. Gomez-Chávez F, Correa D, Navarrete-Meneses P, Cancino-Díaz JC, Cancino-Díaz ME, Rodríguez-Martínez S. NF-κB and its regulators during pregnancy. *Front Immunol*. 2021; 12: 679106. doi: 10.3389/fimmu.2021.679106
12. Щербачков В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Трунов А.Н. Локальное воспаление как компонент срочных самопроизвольных родов. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018; 18(3): 13-19. [Shcherbakov VI, Ryabichenko TI, Skosyeva GA, Trunov AN. Local inflammation as a component of emergency spontaneous labor. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018; 18(3): 13-19. (In Russ.)]. doi: 10.17116/rosakush201818313-19
13. Xu C, Liu W, You X, Leimert K, Popowycz K, Fang X, et al. PGF2a modulates the output of chemokines and pro-inflammatory cytokines in myometrial cells from term pregnant women through divergent signaling pathways. *Mol Hum Reprod*. 2015; 21(7): 603-614. doi: 10.1093/molehr/gav018
14. Ходжаева З.С., Гусейнова Г.Э., Горина К.А. Преждевременные роды: актуальные вопросы акушерского менеджмента. *Медицинский оппонент*. 2018; 2: 70-76. [Khodzhaeva ZS, Guseynova GE, Gorina KA. Preterm birth: Updated obstetrics management. *Medical Opponent*. 2018; 2: 70-76. (In Russ.)].
15. Boettcher LB, Metz TD. Maternal and neonatal outcomes following SARS-CoV-2 infection. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2023; 28(1): 101428. doi: 10.1016/j.siny.2023.101428
16. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval GJ, Grobman WA, Saade GR, et al. Association of SARS-CoV-2 infection with serious maternal morbidity and mortality from obstetric complications. *JAMA*. 2022; 327(8): 748-759. doi: 10.1001/jama.2022.1190
17. Lai J, Romero R, Tarca AL, Iliodromiti S, Rehal A, Banerjee A, et al. SARS-CoV-2 and the subsequent development of preeclampsia and preterm birth: Evidence of a dose-response relationship supporting causality. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 225(6): 689-693. e1. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.020
18. Gomez-Lopez N, Romero R, Plazyo O, Panaitescu B, Furcron AE, Miller D, et al. Intra-amniotic administration of HMGB1 induces spontaneous preterm labor and birth. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 75(1): 3-7. doi: 10.1111/aji.12443
19. Акушева М.Д., Байтемирова С.Д., Комарова К.В., Осипенко Д.А. Риск проявления кровотечения у рожениц, перенесших COVID-19 во время беременности. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022; 4-2(118): 38-41. [Akusheva MD, Baytemirova SD, Komarova KV, Osipenko DA. The risk of bleeding in women after COVID-19 during pregnancy. *International Research Journal*. 2022; 4-2(118): 38-41. (In Russ.)]. doi: 10.23670/IRJ.2022.118.4.077
20. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиенко Н.Н., Гориков И.Н. Взаимосвязь окислительного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза в плаценте при цитомегаловирусной инфекции в первом триместре. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 16-22. [Ishutina NA, Andrievskaya IA, Dovzhikova IV, Dorofienko NN, Gorikov NN. Effect of oxidative stress and fatty acids disbalance on the development of apoptosis in the placenta with cytomegalovirus infection in the first trimester. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 16-22. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.2
21. Верес И.А., Камышников В.С., Пересада О.А., Юрага Т.М., Соколовская М.Н., Русакевич П.С., и др. Фосфолипаза А2 и состояние про-/антиоксидантного баланса у рожениц с послеродовым эндометритом. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2018; 7(1): 75-82. [Veres IA, Kamyshnikov VS, Peresada OA, Yuraga TM, Sokolovskaya MN, Rusakevich PS. Phospholipase A2 and the state of pro-/antioxidant balance in laboring women with postpartum endometritis. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2018; 7(1): 75-82. (In Russ.)].
22. Уразов С.П., Чернов А.Н., Черкас А.В., Бойков А.В., Глотов О.С., Апалько С.В., и др. Секреторная фосфолипаза А2: Биомаркер воспаления аутоиммунных, бактериальных и вирусных заболеваний. *Медицинская иммунология*. 2022; 24(4): 705-728. [Urazov SP, Chernov AN, Cherkas AV, Boikov AV, Glotov OS, Apalko SV, et al. Secretory phospholipase A2: A biomarker of inflammation in autoimmune, bacterial and viral diseases. *Medical Immunology (Russia)*. 2022; 24(4): 705-728. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-SPA-2460
23. Riaposova L, Kim SH, Hanyaloglu AC, Sykes L, MacIntyre DA, Bennett PR. et al. Prostaglandin F2a requires activation of calcium-dependent signalling to trigger inflammation in human myometrium. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 19(14): 1150125. doi: 10.3389/fendo.2023.1150125
24. Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Дыбова В.С., Баринова В.В., Дмитриева М.П. Этиология и патогенез преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2019; 14(4): 57-61. [Kuznetsova NB, Bushtyreva IO, Dybova VS, Barinova VV, Dmitriyeva MP. Etiology and pathogenesis of preterm rupture of fetal membranes in premature labor.

Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center 2019; 14(4): 57-61. (In Russ.]. doi: 10.25881/BPNMSC.2020.32.74.012

25. Modzelewska B, Kleszczewski T, Kostrzewska A. The effect of the release of exogenous nitric oxide on the responses of the pregnant human myometrium to oxytocin. *Dev Period Med.* 2018; 22(4): 301-307. doi: 10.34763/devperiodmed.20182204.301307

26. Xu C, You X, Liu W, Sun Q, Ding X, Huang Y, et al. Prostaglandin F2 α regulates the expression of uterine activation proteins via multiple signalling pathways. *Reproduction.* 2015; 149(1): 139-146. doi: 10.1530/REP-14-0479

27. Karbowski B, Bauch HJ, Schneider HP. Functional differentiation of the vascular endothelium in high risk pregnancies. *Z Geburtshilfe Perinatol.* 1989; 193(1): 8-12.

28. Kao CK, Morton JS, Quon AL, Reyes LM, Lopez-Jaramillo P, Davidge ST. Mechanism of vascular dysfunction due to circulating

factors in women with pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond).* 2016; 130(7): 539-549. doi: 10.1042/CS20150678

29. Guo X, Semerci N, De Assis V, Kayisli UA, Schatz F, Steffensen TS, et al. Regulation of proinflammatory molecules and tissue factor by SARS-CoV-2 spike protein in human placental cells: Implications for SARS-CoV-2 pathogenesis in pregnant women. *Front Immunol.* 2022; 7(13): 876555. doi: 10.3389/fimmu.2022.876555

30. Николаева А.С., Танышева Г.А. Современные аспекты прогнозирования и профилактики преждевременных родов. Обзор литературы. *Наука и здравоохранение.* 2019; 21(5): 23-36. [Nikolaeva AS, Tanysheva GA. Modern aspects of prediction and prevention of preterm labor according to published data. Literature review. *Science & Healthcare.* 2019; 21(5): 23-36. (In Russ.)].

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>

Андриевская 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>

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