

Цитокиновая регуляция у практически здоровых женщин и пациенток с невынашиванием беременности, проживающих на территориях Европейского Севера и Арктики РФ

Л.В. Губкина, А.В. Самодова

*ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова УрО РАН
163020, г. Архангельск, пр. Никольский, 20*

Резюме

Иммунологические факторы, проявляющиеся в виде системных и локальных изменений иммунного статуса, занимают центральное место в этиологии репродуктивных потерь. Цитокины, оказывая первичное местное воздействие, при увеличении их концентрации в системном кровотоке приобретают системные эффекты. Цель работы – изучить влияние повышенных и пониженных концентраций цитокинов на иммунный статус женщин Европейского Севера и Арктики. **Материал и методы.** Обследовано 229 женщин репродуктивного возраста 20–40 лет, из них 209 практически здоровых и 20 пациенток с невынашиванием беременности в ранние сроки 5–7 недель. Изучены иммунологические параметры венозной крови в зависимости от концентрации IL-6, IL-1 β , IFN- γ и IL-10 в крови. **Результаты.** У практически здоровых женщин Европейского Севера и Арктики повышенная концентрация IL-1 β (в 29,21 и 59,46 % случаев соответственно) ассоциирована со снижением уровня зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину, к IL-2, молекул главного комплекса гистосовместимости класса II и клеток, меченных к апоптозу, на фоне повышения содержания циркулирующих иммунных комплексов. Увеличение концентрации IFN- γ (в 1,11 и 67,42 % случаев соответственно) связано с подавлением процессов пролиферации и апоптоза, а уровня IL-6 (в 2,22 и 15,73 % случаев) – с активацией клеточно-опосредованной цитотоксичности и адгезивной способности клетки. Повышение концентрации естественного ингибитора иммунной реакции IL-10 (22,52 и 12,34 % случаев соответственно) ассоциировано с уменьшением количества клеток лейкоцитарного ряда, дифференцированных, активированных лимфоцитов и клеток, меченных к гибели. У женщин с невынашиванием беременности в ранние сроки в большом числе случаев (85 %) зарегистрировано снижение концентрации в крови IL-10, негативно влияющее на способность вынашивания плода при беременности из-за повышения цитотоксичности, активности NK-лимфоцитов, а также клеток, программируемых к гибели, усиления продукции реактивов на фоне повышения концентрации циркулирующих иммунных комплексов. **Заключение.** Повышение концентрации цитокинов у практически здоровых женщин Европейского Севера и Арктики сопровождается уменьшением числа всех циркулирующих Т-лимфоцитов, зрелых, Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов, Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину, к IL-2, несущих молекулы главного комплекса гистосовместимости класса II, угнетением процессов пролиферации и апоптоза на фоне повышения концентрации циркулирующих иммунных комплексов, а также увеличения клеточной цитотоксичности и адгезивной способности клеток. У женщин с невынашиванием беременности в ранние сроки отмечается дефицит IL-10, который негативно влияет на способность вынашивания плода при беременности.

Ключевые слова: цитокины, невынашивание беременности, иммунный ответ, Европейский Север, Арктика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН «Регуляция состояния иммунологической реактивности женщин репродуктивного возраста, проживающих на северных и арктических территориях» (номер государственной регистрации 1024080500007-9-3.1.3;3.1.8).

Автор для переписки. Губкина Л.В., e-mail: wasillisa@list.ru

Для цитирования. Губкина Л.В., Самодова А.В. Цитокиновая регуляция у практически здоровых женщин и пациенток с невынашиванием беременности, проживающих на территориях Европейского Севера и Арктики РФ. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):247–258. doi: 10.18699/SSMJ20250522

Cytokine regulation in practically healthy women and patients with miscarriage living in the European North and the Arctic regions of the Russian Federation

L.V. Gubkina, A.V. Samodova

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of UrB RAS
163065, Arkhangelsk, Nikolsky ave., 20

Abstract

Immunological factors, manifested in the form of systemic and local changes in the immune status, occupy a central place in the etiology of reproductive losses. Cytokines, having primary local effects, with an increase in their concentration in the systemic bloodstream, acquire systemic effects. The purpose of the work is to study the influence of increased and reduced concentrations of cytokines on the immune status of women in the European North and Arctic. **Material and methods.** 229 women of reproductive age 20–40 years were examined, of which 209 are practically healthy and 20 patients with miscarriage in the early stages of 5–7 weeks. The immunological parameters of venous blood have been studied depending on the concentration of cytokines IL-6, IL-1 β , IFN- γ and IL-10 in the blood. **Results.** In the practically healthy women of the European North and the Arctic, the increased concentrations of IL-1 β (in 29.21 and 59.46 % cases, respectively) are associated with a decrease in the level of mature T-lymphocytes, T-character, and T-cytotoxic lymphocytes, activated T-lymphocytes with a transferrin receptor, to IL-2, molecules of the main complex of the main complex histocompatibility of class II and swords with apoptosis against the background of increasing levels of circulating immune complexes. The increase in the concentration of the IFN- γ (by 1.11 and 67.42 % cases, respectively) is interconnected with the suppression of proliferation and apoptosis processes, and the increase in IL-6 level (in 2.22 and 15.73 % cases) – with the activation of cellular-mediated cytotoxicity and adhesive ability of the cell. Increase in concentration of the natural inhibitor of the IL-10 immune reaction (22.52 and 12.34 % cases, respectively) is associated with the decrease in number of leukocytes, of differentiated, activated lymphocytes and cells, swept for death. In women with miscarriage in the early stages in large numbers (85%) decrease in blood IL-10 concentration was recorded, negatively affecting the ability of the fetus during pregnancy due to increased cytotoxicity, activity of NK-lymphocytes, as well as cells programmed to death, and increased reagin production against the background of raised concentration of circulating immune complexes. **Conclusions.** Increase of cytokine concentration in the practically healthy women of the European North and Arctic is accompanied by a decrease in the number of all circulating T lymphocytes, mature, T helper, cytotoxic lymphocytes, T lymphocytes with a transferrin receptor, with IL- receptor 2, bearing molecules of the main complex of histocompatibility of class II, and a inhibition in the processes of the proliferation and apoptosis against the background of an increase in the circulating immune complexes concentration, as well as an increase in cellular cytotoxicity and adhesive ability of cells. In women with miscarriage in the early stages there is a deficiency of IL-10, which negatively affects the ability to bear the fetus during pregnancy.

Key words: cytokines, miscarriage, immune response, European North, Arctic.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out within the framework of the fundamental scientific research program of the FCIAR of UrBr RAS "Regulation of the immune reactivity status of women of reproductive age living in northern and Arctic territories" (state registration number 1024080500007-9-3.1.3;3.1.8).

Correspondence author. Gubkina L.V., e-mail: wasillisa@list.ru

Citation. Gubkina L.V., Samodova A.V. Cytokine regulation in practically healthy women and patients with miscarriage living in the European North and the Arctic regions of the Russian Federation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(5):247–258. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250522

Введение

Существенное влияние на здоровье человека, проживающего на Севере, оказывают экологические факторы среды, а также экономические и социальные аспекты. Здоровье женщин требует особого внимания, поскольку неблагоприятные факторы воздействуют на их иммунную и репро-

дуктивную функции [1, 2]. Среди причин репродуктивных потерь ведущую роль играют системные и локальные изменения иммунного статуса. Имеются единичные данные, что с дисфункциями репродуктивного процесса сопряжены нарушения иммунной системы [3–5]. Провоспалительные цитокины выделяются клетками в ответ на действие негативного фактора, угрожающего

их целостности и функциональной активности. Физиологическое влияние цитокинов местное, но при повышении их концентрации в крови развивается системное действие. Цитокины, вырабатываемые клетками миелоидного и лимфоидного рядов, являются важными регуляторами гипоталамо-гипофизарной системы, действуя как аутокринные и паракринные медиаторы. Их роль также критична для успешного оплодотворения, имплантации и формирования плаценты [6–10].

Хроническое воспаление эндометрия, сопровождающееся повышенной выработкой провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α), представляет угрозу для беременности. Иммунная атака на фетоплацентарный комплекс, вызванная этими цитокинами, может привести к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, образованию микротромбов в плаценте, инфарктам и, как следствие, к отслойке плаценты и прерыванию беременности [11, 12]. Исследования выявили связь между нарушением цитокинового баланса и снижением восприимчивости эндометрия к эмбриону. Это, в свою очередь, препятствует успешной имплантации эмбриона и является одним из факторов, способствующих развитию бесплодия [13, 14].

Исходя из вышеизложенного, большой интерес представляло изучение влияния повышенных и пониженных концентраций цитокинов на иммунный статус женщин Европейского Севера и Арктики.

Материал и методы

Всего обследовано 229 женщин репродуктивного возраста 20–40 лет, в том числе 111 практически здоровых на момент обследования женщин и 20 пациенток с невынашиванием беременности в ранние сроки 5–7 недель, проживающих на Европейском Севере (в Архангельской области), 98 практически здоровых женщин в Арктике (Мурманская область, арх. Шпицберген). На первоначальном этапе от участников получено письменное согласие на обследование в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000 г.), на проведение исследования получено согласие локального этического комитета ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаврова УрО РАН (протокол № 001-20/01 от 20.01.2025). Утренний забор крови из локтевой вены проводился натощак с 8 до 10 часов с применением вакуумных систем Vacutainer (Becton Dickinson, США).

Комплекс иммунологического обследования включал изучение гемограммы, фагоцитарной

активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови. Количество и соотношение клеток гемограммы подсчитывали в мазках крови, окрашенных по методу Романовского – Гимзы. Фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов определяли с помощью тест-набора («Реакомплекс», Россия); подсчитывали долю активных фагоцитов и фагоцитарное число [15], дефицитом считали случаи, когда соответствующие значения составляли менее 50 % и менее 4 [16].

Изучено содержание лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD3, CD4, CD8, CD10, CD16, CD19, CD54, CD71, CD95, CD25+, HLA-DR+ методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («Сорбент», Россия) и методом проточной цитометрии. Концентрации провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β , IFN- γ , противовоспалительного цитокина IL-10, иммуноглобулинов классов A, M, G, E в сыворотке крови определяли методом ИФА на автоматическом иммуноферментном анализаторе Evolis (Bio-Rad, ФРГ). Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли стандартным методом преципитации с использованием 3,5, 4,0, 7,5%-го ПЭГ-6000. Учитывая широкий диапазон колебаний полученных результатов, выделяли по две группы сравнения в зависимости от концентрации IL-6, IL-1 β , IFN- γ и IL-10 в периферической венозной крови относительно нижнего и верхнего квартилей: в группу 1 входили лица, имеющие более низкие уровни IL-6, IL-1 β , IFN- γ и IL-10, в группу 2 – более высокие. При этом в группе 1 у всех обследованных концентрации IL-6, IL-1 β , IFN- γ и IL-10 находились в пределах физиологической нормы, а в группе 2 – выходили за границы референсных значений (IL-6 > 20 пг/мл; IL-1 β > 5 пг/мл; IFN- γ > 20 пг/мл; IL-10 > 10 пг/мл). У женщин с невынашиванием беременности на ранних сроках группы 1 и 2 составляли лица с содержанием IL-10 менее и более 5 пг/мл соответственно.

Статистическую обработку и анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 21.0 (StatSoft, США). Переменные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), при распределении, отличном от нормального – в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [25 %; 75 %]), для оценки различий использовали соответственно t-критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости (p) в работе принимали равным 0,05.

Таблица 1. Частота встречаемости повышенных и пониженных концентраций цитокинов в крови практически здоровых женщин Европейского Севера и Арктики и женщин с невынашиванием беременности, % (n)

Table 1. Frequency of occurrence of increased and reduced concentrations of cytokines in venous blood in the practically healthy women of the European North and Arctic and women with miscarriage, % (n)

Содержание цитокина	Женщины Европейского Севера, n = 111	Женщины Арктики, n = 98	Женщины с невынашиванием беременности, n = 20
IL-1 β > 5 пг/мл	59,46 (66)	29,21 (26)	5,00 (1)
IL-6 > 20 пг/мл	2,22 (2)	15,73 (14)	0
IFN- γ > 20 пг/мл	1,11 (1)	67,42 (60)	10,00 (2)
IL-10 > 10 пг/мл	22,52 (25)	12,34 (11)	5,00 (1)
IL-10 < 5 пг/мл	68,46 (76)	44,90 (44)	85,00 (17)

Результаты и их обсуждение

У обследованных практически здоровых женщин Европейского Севера и Арктики в крови регистрировали повышенные концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IFN- γ и противовоспалительного цитокина IL-10. У женщин с невынашиванием беременности на ранних сроках выявили высокую частоту регистрации низких концентраций IL-10 (табл. 1).

Установлено, что увеличение концентрации в крови IL-1 β (> 5 пг/мл) у практически здоровых женщин Европейского Севера (с $1,86 \pm 0,16$

до $6,97 \pm 0,66$ пг/мл) и Арктики (с $0,94 \pm 0,02$ до $15,08 \pm 1,22$ пг/мл) происходит на фоне снижения содержания циркулирующих лейкоцитов за счет нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов; количество лимфоцитов уменьшается преимущественно за счет снижения числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), включая Т-хелперы (CD4⁺) и цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺), а также активированных клеток (CD25⁺, CD71⁺, HLA-DR⁺) и клеток, экспрессирующих рецептор апоптоза CD95⁺ (табл. 2). У всех обследованных практически здоровых женщин с повышенным уровнем IL-1 β выявлено увеличение концентрации в кро-

Таблица 2. Содержание иммунокомпетентных клеток и ЦИК в крови практически здоровых женщин Европейского Севера и Арктики в зависимости от концентрации IL-1 β

Table 2. The content of immunocompetent cells and circulating immune complexes in blood of the practically healthy women of the European North and the Arctic, depending on IL-1 β concentration

Количество клеток ($\times 10^9$ /л) и содержание ЦИК (г/л)	Женщины Европейского Севера, n = 111		Женщины Арктики, n = 98	
	Содержание IL-1 β > 5 пг/мл	Содержание IL-1 β < 5 пг/мл	Содержание IL-1 β > 5 пг/мл	Содержание IL-1 β < 5 пг/мл
CD95 ⁺	$0,21 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,06$	$0,27 \pm 0,03^*$	$0,35 \pm 0,04$
HLA-DR ⁺	$0,30 \pm 0,03^*$	$0,41 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,02^*$	$0,39 \pm 0,03$
CD25 ⁺	$0,29 \pm 0,03^*$	$0,40 \pm 0,03$	$0,18 \pm 0,02^*$	$0,27 \pm 0,03$
CD71 ⁺	$0,32 \pm 0,03^{**}$	$0,55 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,05^*$	$0,53 \pm 0,12$
CD8 ⁺	$0,28 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,02$	$0,37 \pm 0,06^*$	$0,54 \pm 0,13$
CD4 ⁺	$0,30 \pm 0,03^{**}$	$0,44 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,07$	$0,58 \pm 0,13$
CD3 ⁺	$0,35 \pm 0,03^{**}$	$0,53 \pm 0,03$	$0,66 \pm 0,10^*$	$0,85 \pm 0,18$
Лимфоциты	$1,58 \pm 0,15$	$1,76 \pm 0,09$	$2,22 \pm 0,28^{**}$	$3,08 \pm 0,45$
Моноциты	$0,27 \pm 0,03^{***}$	$0,56 \pm 0,07$	$0,19 \pm 0,06$	$0,26 \pm 0,04$
Нейтрофилы	$2,21 \pm 0,15^{***}$	$2,03 \pm 0,14^{**}$	$2,51 \pm 0,38$	$2,81 \pm 0,41$
Сегментоядерные нейтрофилы	$3,04 \pm 0,23$	$2,85 \pm 0,23$	$2,33 \pm 0,4$	$2,53 \pm 0,38$
Лейкоциты	$4,18 \pm 0,26^{**}$	$5,53 \pm 0,32$	$5,08 \pm 0,64$	$6,32 \pm 0,81$
ЦИК с IgA	$4,48 \pm 0,44$	$0,49 \pm 0,13^{***}$	$4,38 \pm 0,67$	$3,50 \pm 0,44$
ЦИК с IgM	$1,33 \pm 0,29$	$4,17 \pm 0,33^{***}$	$7,30 \pm 0,24$	$6,97 \pm 0,98$

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей лиц с содержанием IL-1 β < 5 пг/мл: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

ви IL-10 (Европейский Север – от $1,12 \pm 0,35$ до $6,01 \pm 0,98$ пг/мл, $p = 0,01$; Арктика – от $0,94 \pm 0,22$ до $15,08 \pm 0,22$ пг/мл; $p = 0,01$), а также крупных ЦИК с IgA и средних ЦИК с IgM (см. табл. 2).

Многие клетки иммунной системы, такие как активированные моноциты и макрофаги, производят IL-1 β в виде неактивного белка. Этот белок активируется в ответ на сигналы опасности, такие как РAMP и DAMP, а также при стимуляции внутриклеточных сигнальных каскадов, что приводит к запуску иммунного ответа. IL-1 β является одним из его важнейших медиаторов, оказывает провоспалительный эффект, а также выполняет другие функции, в том числе участвует в противомикробной защите и восстановлении поврежденных тканей [17–21]. IL-1 β синтезируется в эпителии маточных желез и стимулирует активность матриксных цинк-зависимых металлопротеиназ, лизирующих определенные макромолекулы в составе базальной мембраны, способствуя инвазии эмбриона [22, 23].

Повышение концентрации провоспалительных цитокинов IL-6 и IFN- γ в крови характерно для женщин, проживающих в Арктике (см. табл. 1). Установлено, что увеличение концентрации IFN- γ (с $6,74 \pm 0,69$ до $70,01 \pm 1,02$ пг/мл) ассоциировано с подавлением процессов пролиферации и апоптоза за счет В-лимфоцитов, способных к пролиферации (CD10 $^{+}$), и клеток, меченных к программируемой клеточной гибели (CD95 $^{+}$), а возрастание содержания IL-6 (с $0,80 \pm 0,07$ до $23,01 \pm 0,42$ пг/мл) связано с ростом адгезивной активности клеток и увеличением количества CD16- и CD54-позитивных лимфоцитов (табл. 3). При высоких концентрациях IFN- γ и IL-6 выявлено снижение уровня мелких ЦИК с IgG (для IL-6 $p = 0,06$).

IL-6, продуцируемый клетками моноцитарно-макрофагального и лимфоидного ростков, играет важную роль в развитии воспалительных процес-

сов. Он стимулирует синтез белков острой фазы в печени и подавляет синтез других важных белков. Повышение уровня IL-6 в крови является характерным признаком таких патологических состояний, как инфекции, воспаления, аллергические реакции, эндокринные заболевания и новообразования [24]. IL-6 и IL-1 β активируют работу эндотелиальных клеток, способствуя увеличению экспрессии на их поверхности молекул адгезии [21, 25]. Патологически повышенный уровень IL-6 приводит к апоптозу клеток трофобласта. Одновременно IL-6, влияя на эндотелиоциты, нарушает их нормальную функцию, что приводит к повышению проницаемости сосудов [26].

Т-хелперы опосредуют клеточный иммунитет посредством продукции IFN- γ , являющегося мощным активатором макрофагов. Секреция IL-2 и TNF- α способствуют этому процессу. Активация макрофагов IFN- γ приводит к значительному усилению их цитотоксической активности [27–29]. IFN- γ влияет на рост и дифференцировку клеток разных типов. На макрофагах усиливается адгезия молекул и иммунные реакции. Интерфероны являются противовирусными агентами с выраженным иммунорегуляторным действием. Установлено, что высокие концентрации IFN- γ определяются при многих осложнениях физиологического течения беременности и рассматриваются как неблагоприятный фактор для процессов зачатия и гестации [30, 31].

IL-10, будучи регулятором воспаления и иммуносупрессии, воздействует на иммунные клетки, ограничивая и останавливая воспалительную реакцию [32]. У практически здоровых женщин Европейского Севера и Арктики выявлено повышение концентрации IL-10 с $0,82 \pm 0,03$ до $17,84 \pm 4,67$ пг/мл и с $1,51 \pm 0,15$ до $46,58 \pm 3,56$ пг/мл соответственно, связанное со снижением количества клеток лейкоцитарного ряда (табл. 4). При повышенных concentra-

Таблица 3. Содержание лимфоцитов CD10 $^{+}$, CD95 $^{+}$, CD16 $^{+}$, CD54 $^{+}$ в крови практически здоровых женщин Арктики в зависимости от содержания IFN- γ и IL-6

Table 3. Contents of lymphocytes CD10 $^{+}$, CD95 $^{+}$, CD16 $^{+}$, CD54 $^{+}$ in blood in practically healthy women of the Arctic, depending on IFN- γ and IL-6 content

Цитокин	Количество клеток ($\times 10^9$ /л) и содержание ЦИК (г/л)	Q1	Q3
IFN- γ	CD10 $^{+}$	$0,76 \pm 0,11$	$0,40 \pm 0,05^{***}$
	CD95 $^{+}$	$0,57 \pm 0,08$	$0,41 \pm 0,05^{*}$
	ЦИК (IgG)	$17,55 \pm 1,09$	$13,56 \pm 0,33^{*}$
IL-6	CD54 $^{+}$	$0,63 \pm 0,06$	$0,82 \pm 0,08^{***}$
	CD16 $^{+}$	$0,42 \pm 0,09$	$0,61 \pm 0,04^{*}$
	ЦИК (IgG)	$18,88 \pm 1,13$	$15,51 \pm 1,44$

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей лиц с содержанием цитокина менее Q1: * – при $p < 0,05$, *** – при $p < 0,001$.

Таблица 4. Иммунологические показатели крови практически здоровых женщин Европейского Севера и Арктики в зависимости от содержания IL-10**Table 4.** Immunological indicators of blood of the practically healthy women of the European North and Arctic, depending on IL-10 content

Показатель	Содержание IL-10 < 10 пг/мл	Содержание IL-10 > 10 пг/мл
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	$5,82 \pm 0,06$	$5,73 \pm 0,02$
Количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	$2,48 \pm 0,19$	$2,10 \pm 0,16$
Количество палочкоядерных нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	$0,46 \pm 0,06$	$0,20 \pm 0,4^{**}$
Количество моноцитов, $\times 10^9/\text{л}$	$0,41 \pm 0,07$	$0,27 \pm 0,05^*$
Количество эозинофилов, $\times 10^9/\text{л}$	$0,26 \pm 0,05$	$0,09 \pm 0,02^{***}$
Количество базофилов, $\times 10^9/\text{л}$	$0,09 \pm 0,03$	$0,05 \pm 0,01^*$
Количество CD4 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	$0,47 \pm 0,08$	$0,31 \pm 0,03^*$
Количество CD8 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	$0,47 \pm 0,08$	$0,30 \pm 0,02^*$
Количество CD71 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	$0,40 \pm 0,07$	$0,31 \pm 0,03^*$
Количество CD95 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	$0,43 \pm 0,03$	$0,23 \pm 0,03^{***}$
Содержание IgE, МЕ/мл	$25,20 \pm 2,02$	$17,10 \pm 1,35^*$
Содержание ЦИК с IgA, г/л	$6,38 \pm 0,82$	$2,35 \pm 0,5^{***}$
Содержание ЦИК с IgM, г/л	$7,08 \pm 0,79$	$1,85 \pm 0,25^{***}$
Содержание ЦИК с IgG, г/л	$26,23 \pm 2,66$	$14,29 \pm 2,65^{***}$

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей лиц с содержанием IL-10 < 10 пг/мл: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

циях IL-10 в крови женщин, проживающих на северных территориях, обнаружено снижение содержания циркулирующих Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов CD8⁺, лимфоцитов с рецептором к трансферрину CD71⁺ и лимфоцитов, меченных к апоптозу (CD95⁺), концентрации IgE, а также крупных, средних и мелких ЦИК (см. табл. 4).

У женщин с невынашиванием беременности на ранних сроках выявлена высокая частота регистрации низких концентраций IL-10 (< 5 пг/мл) (см. табл. 1). Низкие уровни IL-10 (1,60 (1,00; 2,60) пг/мл) ассоциированы с увеличением содержания Т-лимфоцитов CD8⁺, натуральных кил-

леров CD16⁺, программируемых к апоптозу клеток CD95⁺. Отмечается выраженное повышение концентрации реакинов, ЦИК с IgA, IgM и IgG (табл. 5).

IL-10 продуцируется различными иммунными клетками, включая Т-хелперы 1 типа, моноциты и цитотоксические Т-лимфоциты. Он играет роль ключевого иммунорегулятора, подавляет выработку активированными моноцитами провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и TNF- α , и в то же время стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, увеличивает продукцию IgA, IgM и IgE. Кроме того, IL-10 усиливает экспрессию молекул главного комплекса

Таблица 5. Иммунологические параметры крови женщин с невынашиванием беременности на ранних сроках в зависимости от содержания IL-10**Table 5.** Immunological parameters of blood of women with miscarriage in the early stages, depending on IL-10 content

Показатель	Содержание IL-10 < 5 пг/мл	Содержание IL-10 > 5 пг/мл
Количество CD8 ⁺ , $\times 10^9$ клеток/л	$0,59 [0,35; 0,74]^*$	$0,51 [0,24; 0,62]$
Количество CD16 ⁺ , $\times 10^9$ клеток/л	$0,45 [0,32; 0,60]^*$	$0,36 [0,21; 0,45]$
Количество CD95 ⁺ , $\times 10^9$ клеток/л	$0,42 [0,26; 0,50]^*$	$0,31 [0,23; 0,42]$
Содержание IgE, МЕ/мл	$18,38 [9,09; 27,62]^{***}$	$7,65 [6,46; 59,77]$
Содержание ЦИК IgA, г/л	$1,08 [0,52; 2,01]^{**}$	$0,70 [0,35; 4,50]$
Содержание ЦИК IgM, г/л	$1,35 [0,60; 2,20]^{***}$	$0,25 [0,10; 2,75]$
Содержание ЦИК IgG, г/л	$13,26 [9,82; 20,38]^*$	$9,70 [7,83; 20,38]$

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей лиц с содержанием IL-10 > 5 пг/мл: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

гистосовместимости II класса [33], способствует переходу недифференцированных Th-0 клеток в Th-2 и Th-3, повышая их функциональную активность [34]. IL-10, обладая супрессорными характеристиками, действует на различные иммунные клетки, ограничивая и останавливая воспалительную реакцию, и таким образом играет важную роль в воспалительных процессах [32, 35]. Есть данные о связи дефицита IL-10 с замершей беременностью, а также с преждевременным началом родового акта. IL-10 играет важную роль в поддержании нормального течения беременности. Снижение его уровня приводит к неконтролируемому воспалению, которое, в свою очередь, может вызвать ряд осложнений [34], тяжесть которых зависит от концентрации IL-10, срока беременности и других системных и локальных факторов. IL-10, подавляя синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α) и простагландинов, способствует сохранению беременности [36].

Высокий уровень цитотоксических клеток, натуральных киллеров, клеток, меченных к апоптозу, в периферической венозной крови и в эндометрии у женщин коррелирует с ранними потерями беременности [4, 5, 37]. Есть единичные сведения, что увеличение концентрации ЦИК выявлено при невынашивании беременности [38, 39]. Формирование иммунных комплексов происходит в норме и является мощным механизмом гомеостаза, основанным не только на связывании антигена с антителом, но и на последующем взаимодействии Fc-фрагментов антител со специфическими Fc-рецепторами на клетках иммунной системы. Результатом этих реакций является адгезия комплексов к нейтрофилам, макрофагам, эритроцитам, тромбоцитам и другим клеткам, а также эффекты хемотаксиса для подвижных фагоцитов, лимфоцитов и лизис клеток.

Воспалительная реакция и репаративные процессы тканей в значительной степени регулируются цитокинами, продуцируемыми макрофагами, нейтрофилами и моноцитами [40, 41]. Изменения в цитокиновом статусе при высоком уровне воспалительной реакции сопровождаются изменениями функциональной активности лимфоцитов, характеризующейся усилением продукции цитокинов [42]. Когда их концентрация в крови человека длительное время находится на уровне, превышающем физиологические значения, цитокины становятся медиаторами развития патологических состояний. Дерегуляция синтеза цитокинов способна индуцировать повреждение тканей и развитие патологий в различных органах и системах. Данный механизм лежит в основе цитокиновой теории патогенеза заболеваний

и концепции цитокин-опосредованных заболеваний. [43]. В развитии большинства заболеваний, связанных с нарушениями иммунитета, важную роль играют цитокины, которые выступают в качестве медиаторов этих нарушений. При беременности цитокины могут вызывать патологические изменения, в том числе дезорганизацию соединительной ткани. Этот процесс опосредован активацией матриксных металлопротеиназ, которые, в свою очередь, разрушают коллаген и эластин в межклеточном матриксе шейки матки, приводя к ее укорочению в поздние сроки [44–46].

Полученные нами данные о цитокиновой регуляции у пациенток с невынашиванием беременности, проживающих на территориях Европейского Севера и Арктики РФ, согласуются с исследованиями, проведенными на Западном Урале и Дальнем Востоке, в отношении концентрации IL-10 [47, 48]. Так, у женщин с репродуктивной патологией, проживающих на Западном Урале (г. Пермь), установлено снижение содержания IL-10 (в 5,9 раза) и IL-6 (в 3,6 раза) [47]. Показано снижение уровня IL-10 и увеличение концентрации IL-1β, отношения TNF-α/IL-10 в сыворотке крови беременных с самопроизвольным выкидышем, жительниц Дальнего Востока (г. Благовещенск), что свидетельствует об активации провоспалительных цитокинов и является одним из механизмов ранних потерь беременности [48]. Результаты исследований F.Y. Azizieh et al. указывают на то, что IL-10 является важным иммунологическим маркером беременности: возрастание его концентрации коррелирует с благоприятным исходом беременности, в то время как уменьшение – с патологическими состояниями, включая самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, преэклампсию и внутриутробную задержку роста [49].

Противоположные данные получены при обследовании женщин, проживающих в Центральной России и Восточной Сибири. Так, не выявлено статистически значимых различий в концентрации IL-10 у беременных женщин из средней полосы Центральной России (г. Иваново) с угрозой раннего выкидыша и лиц контрольной группы, уровень IL-10 не был связан с исходом беременности. По сравнению с практически здоровыми женщинами, у пациенток с самопроизвольным выкидышем или неразвивающейся беременностью наблюдалось существенное снижение концентраций TNF-α, IL-1β и IL-1RA [50]. У женщин с бесплодием и невынашиванием беременности, проживающих в Восточной Сибири (г. Иркутск), по сравнению с контрольной группой, выявлено повышение уровней IL-1β, INF-γ, IL-6, IL-8, IL-10, IL-4 [51].

В работе К. Romanowska-Próchnicka et al. показано, что концентрации $\text{INF-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-4 , IL-5 , IL-6 , IL-9 , IL-10 , IL-13 и $\text{TGF-}\beta 1$ у женщин с невынашиванием беременности в первом триместре и женщин с нормально протекающей беременностью не различаются [52]. Q. Wang et al. установили, что уровни IL-6 , IL-2 , IL-10 в группе женщин с благоприятным исходом беременности и рождением здоровых детей были значительно выше, чем в группе с репродуктивными потерями [53].

Заключение

У практически здоровых женщин, проживающих на Европейском Севере и Арктике РФ, выявлены повышенные концентрации в крови провоспалительных цитокинов $\text{IL-1}\beta$ (в 29,21 и 59,46 %), IL-6 (в 2,22 и 15,73 %), $\text{INF-}\gamma$ (в 1,11 и 67,42 %) и противовоспалительного IL-10 (в 22,52 и 12,34 % случаев соответственно). Установлены отличительные особенности увеличения содержания цитокинов в регуляции иммунного гомеостаза у практически здоровых женщин репродуктивного возраста, проживающих в условиях Севера и Арктики. Повышенные концентрации $\text{IL-1}\beta$ ассоциированы со снижением уровня циркулирующих лейкоцитов, преимущественно зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину, к IL-2 , несущих молекулы главного комплекса гистосовместимости класса II и клеток, меченных к апоптозу, на фоне возрастания уровней ЦИК. Увеличение концентрации $\text{INF-}\gamma$ связано с подавлением процессов пролиферации и апоптоза, а уровня IL-6 – с активацией клеточно-опосредованной цитотоксичности и адгезивной способности клетки. Повышение содержания естественного ингибитора иммунной реакции IL-10 ассоциировано с уменьшением количества клеток лейкоцитарного ряда, дифференцированных, активированных лимфоцитов и клеток, меченных к гибели.

У 85 % женщин с невынашиванием беременности в ранние сроки зарегистрированы низкие концентрации IL-10 . Дефицит IL-10 негативно влияет на способность вынашивания плода при беременности из-за повышения цитотоксичности, активности НК-лимфоцитов, а также клеток, программируемых к гибели, усиления продукции реактивов на фоне повышенной токсичности концентраций ЦИК.

Список литературы

1. Добродеева Л.К. Общие механизмы адаптации человека в условиях Арктики. // *Лаверовские чтения. Арктика: актуальные проблемы и вызовы: сб. тр. конф., Архангельск, 13–17 ноября 2023 г. Архангельск, 2023. С. 793–797.*
2. Филиппова О.Е., Стирманова А.Ю., Шашкова Е.Ю., Арасланова Л.И. Активизация иммунного ответа у жителей Крайнего Севера. *Вестн. Урал. мед. акад. науки.* 2012;(4):232.
3. Wang J., Yin T., Liu S. Dysregulation of immune response in PCOS organ system. *Front. Immunol.* 2023;14:1169232. doi: 10.3389/fimmu.2023.1169232
4. de Mendonca Vieira R., Meagher A., Crespo A.C., Kshirsagar S.K., Iyer V., Norwitz E.R., Strominger J.L., Tilburgs T. Human term pregnancy decidual NK cells generate distinct cytotoxic responses. *J. Immunol.* 2020;204(12):3149–3159. doi: 10.4049/jimmunol.1901435
5. Du M., Wang W., Huang L., Guan X., Lin W., Yao J., Li L. Natural killer cells in the pathogenesis of preeclampsia: a double-edged sword. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2022;35(6):1–8. doi:10.1080/14767058.2020.1740675
6. Хонина Н.А., Пасман Н.М., Останин А.А., Черных Е.Р. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности. *Акушерство и гинекол.* 2006;(2):11–15.
7. Ширшев С.В. Механизмы иммунно-эндокринного контроля процессов репродукции. Т. 2. Екатеринбург, 2002. 556 с.
8. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Гужевская И.В. Цитокины в системе «мать–плацента–плод» при физиологическом и патологическом течении беременности. *Здоровье женщины.* 2013;(1):126–129.
9. Колесникова Н.В. Цитокиновый статус беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью (обзор литературы). *Рос. иммунол. ж.* 2010;(4):343–351.
10. Проходная В.А., Сурменева С.О., Чибичян Е.Х., Косых А.Ю. Цитокиновый профиль ротовой и десневой жидкости у беременных женщин. *Рос. стоматол. ж.* 2017;21(4):194–197. doi: 10.18821/1728-2802-2017-21-4-194-197
11. Дятлова Л.И., Ермолаева Е.И., Глухова Т.Н. Значение изменений цитокинового профиля в патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности. *Инновац. наука.* 2015;(11-3):218–221.
12. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Акиншина С.В. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 304 с.
13. Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной

- системе. *Ж. акушерства и жен. болезней.* 2017;66(4):90–97. doi: 10.17816/JOWD66490-97
14. Жалолова Г.С., Шукуров Ф.И., Жўраева А.Ж., Юлдашева М.А., Абдиева М.О. Роль цитокинов в патогенезе нарушений имплантации женщин с бесплодием, связанных с дисфункцией эндометрия. *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences.* 2024;(4):224–237. doi: 10.5281/zenodo.14551953
15. Selvaraj R.J., Sbarra A.J., Thomas G.B., Cetrulo C.L., Mitchell G.W. A microtechnique for studying chemiluminescence response of phagocytes using whole blood and its application to the evaluation of phagocytes in pregnancy. *J. Reticuloendothel. Soc.* 1982;31(1):3–16.
16. Пределы физиологического колебания в периферической крови метаболитов, гормонов, лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов у жителей Архангельской области: информационные материалы. Ред. Л.К. Добродеева. Архангельск: СГМУ, 2005. 52 с.
17. Зинина Е.П., Царенко С.В., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И., Бабаянц А.В., Аврамов А.А. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы. *Вестн. интенсив. терапии.* 2021;(1):77–89. doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89
18. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. Чита, 2002. 155–181.
19. Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000. 177–202.
20. Шаповалов К.Г., Томина Е.А., Михайличенко М.И., Сизоненко В.А., Иванов Ю.А. Содержание цитокинов в крови больных при местной холодовой травме. *Мед. иммунол.* 2008;10(1):89–92.
21. Potey P.M., Rossi A.G., Lucas C.D., Dorward D.A. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *J. Pathol.* 2019;247(5):672–685. doi: 10.1002/path.5221
22. Скуинь Л.М. Иммунологические взаимоотношения в системе «мать–плацента–плод». *Новости прикладной иммунологии и аллергологии.* 2003;(7):1–4.
23. Das S.K. Cell cycle regulatory control for uterine stromal cell decidualization in implantation. *Reproduction.* 2009;137(6):889–899. doi: 10.1530/REP-08-0539
24. Ishihara K., Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13(4-5):357–368. doi: 10.1016/s1359-6101(02)00027-8
25. Teoh C., Tan S., Tran T. Integrins as therapeutic targets for respiratory diseases. *Curr. Mol. Med.* 2015;15(8):714–734. doi: 10.2174/1566524015666150921105339
26. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
27. Cazzola M., Matera M.G., Pezzuto G. Inflammation – a new therapeutic target in pneumonia. *Respiration.* 2005;72(2):117–126. doi: 10.1159/000084039
28. Chiu C., Openshaw P.J. Antiviral B cell and T cell immunity in the lungs. *Nat. Immunol.* 2015;16(1):18–26. doi: 10.1038/ni.3056
29. Koppe U., Suttrop N., Opitz B. Recognition of *Streptococcus pneumoniae* by the innate immune system. *Cell. Microbiol.* 2012;14(4):460–466. doi: 10.1111/j.1462-5822.2011.01746.x
30. Обухова О.О., Трунов А.Н., Горбенко О.М., Шваюк А.П. Цитокины и местное хроническое воспаление в формировании бесплодия у женщин фертильного возраста. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019;39(6):77–83. doi: 10.15372/SSMJ20190610
31. Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Свистич О.А., Малушенко С.В. Иммуногенетические аспекты проблемы невынашивания беременности. *Рос. иммунол. журн.* 2015;(2):194–200.
32. Zheng Z., Huang G., Gao T., Huang T., Zou M., Zou Y., Duan S. Epigenetic changes associated with interleukin-10. *Front. Immunol.* 2020;11:1105. doi: 10.3389/fimmu.2020.01105
33. Система цитокинов: Теоретические и клинические аспекты. Ред. В.А. Козлов, С.В. Сенников. Новосибирск: Наука, 2004. 140 с.
34. Сашнина Л.Ю., Шахов А.Г., Владимиров Ю.Ю., Никоненко Г.В. Роль цитокинов в обеспечении физиологического течения беременности. *Ветеринарный фармакологический вестник.* 2022;(3):144–161. doi: 10.17238/issn2541-8203.2022.3.144
35. Вихриев Б.С., Кичемасов С.Х., Скворцов Ю.Р. Местные поражения холодом. Л.: Медицина, 1991. 192 с.
36. Замятина С.В., Ельчанинова С.А., Раевских В.М., Дударева Ю.А., Раченкова Т.В. Цитокины при нормальном течении беременности и невынашивании. *Пробл. репродукции.* 2024;30(1):72–81. doi: 10.17116/repro20243001172
37. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю. Иммуногистохимические особенности хронического эндометрита при бесплодии и невынашивании беременности (обзор литературы). *Изв. вузов. Поволж. регион. Мед. науки.* 2015;(4):124–136.
38. Илизарова Н.А. Привычное невынашивание беременности: патоморфологический анализ эндометрия, клинические особенности и обоснование стратегии терапии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2009.
39. Лоскутова И.В., Бичевская Р.Г. Нарушение врожденного иммунитета и выраженности иммунокомплексных реакций у беременных с

невынашиванием на фоне экстрагенитальной патологии. *Пробл. репродукции*. 2021;(1):30–35. doi: 10.37800/RM2021-1-3

40. Duron J.J. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. *Colorectal Dis.* 2007;9(2):14–24. doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01343.x

41. Cheong Y.C., Shelton J.B., Laird S.M., Richmond M., Kudesia G., Li T.C., Ledger W.L. IL-1, IL-6 and TNF-alpha concentrations in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions. *Hum. Reprod.* 2002;17(1):69–75. doi: 10.1093/humrep/17.1.69

42. Азизова М.Э. Клетки иммунной системы как биомаркеры в диагностике аденомиоза. *Репродукт. здоровье. Восточная Европа*. 2024;(4):548–466. doi: 10.34883/PI.2024.14.4.003

43. Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J. Clin. Invest.* 2007;117(2):289–296. doi: 10.1172/JCI30555

44. Opal S.M., DePalo V.A. Anti-Inflammatory cytokines. *Chest*. 2000;117(4):1162–1171. doi: 10.1378/chest.117.4.1162

45. Xia H., Peng J., Sun Q., Yang Y., Liu M. Effects of IL-1 beta on RT1-A/RT1-DM at the maternal-fetal interface during pregnancy in rats. *Front. Biosci.* 2006;11:2868–2875. doi: 10.2741/2015

46. Raghupathy R., Makhseed M., Azizieh F., Omu A., Gupta M., Farhat R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum. Reprod.* 2000;15(3):713–718. doi: 10.1093/humrep/15.3.713

47. Казакова О.А., Долгих О.В. Особенности цитокинового профиля женщин с репродуктивными нарушениями в условиях избыточной контаминации биосред гидроксибензолом. *Мед. иммунол.* 2021;23(1):173–178. doi: 10.15789/1563-0625-CPF-2054

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

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

50. Фарзалиева А.В., Сотникова Н.Ю., Борзова Н.Ю., Крошкина Н.В. Сывороточное содержание про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с угрожающим ранним выкидышем в зависимости от исхода беременности. *Женское здоровье и репродукция*. 2022;(2):42–55.

51. Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Немченко У.М. Характеристика основных звеньев иммунитета и цитокинов эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями. *Якут. мед. ж.* 2022;(1):79–83. doi: 10.1234/YMJ.2022.77.20

52. Romanowska-Próchnicka K., Felis-Giemza A., Olesińska M., Wojdasiewicz P., Paradowska-Gorycka A., Szukiewicz D. The role of TNF-alpha and anti-TNF-alpha agents during preconception, pregnancy, and breastfeeding. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(6):2922. doi: 10.3390/ijms22062922

53. Wang Q., Zhang J., Wang F. A study of the predictive value of treg and Th1/Th2 cytokines on pregnancy outcome in patients with recurrent pregnancy loss. *Altern. Ther. Health. Med.* 2023;29(7):400–403.

References

1. Dobrodeeva L.K. General mechanisms for human adaptation in the conditions of the Arctic. *II Laverovsky readings of the Arctic: Actual problems and challenges Sat. scientific: proc. conf.*, Arkhangelsk, November 13–17, 2023. Arkhangelsk, 2023. P. 793–797. [In Russian].

2. Filippova O.E., Stirmanova A.Yu., Shashkova E.Yu., Araslanova L.I. Activation of the immune response in the inhabitants of the Far North. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2012;(4):232. [In Russian].

3. Wang J., Yin T., Liu S. Dysregulation of immune response in PCOS organ system. *Front. Immunol.* 2023;14:1169232. doi: 10.3389/fimmu.2023.1169232

4. de Mendonca Vieira R., Meagher A., Crespo A.C., Kshirsagar S.K., Iyer V., Norwitz E.R., Strominger J.L., Tilburgs T. Human term pregnancy decidual NK cells generate distinct cytotoxic responses. *J. Immunol.* 2020;204(12):3149–3159. doi: 10.4049/jimmunol.1901435

5. Du M., Wang W., Huang L., Guan X., Lin W., Yao J., Li L. Natural killer cells in the pathogenesis of preeclampsia: a double-edged sword. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2022;35(6):1–8. doi:10.1080/14767058.2020.1740675

6. Khonina N.A., Pasman N.M., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Features of cytokine production in case of a physiological and complicated pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2006;(2):11–15. [In Russian].

7. Shirshov S.V. Mechanisms of immunoendocrine control of reproductive processes. V. 2. Ekaterinburg, 2002. 556 p. [In Russian].

8. Veropotvelyan P. N., Veropotvelyan N.P., Guzhetskaya I.V. Cytokines in the mother-placenta-fetus system in a physiological and pathological course of pregnancy. *Zdorov'e zhenshchiny = Women's Health*. 2013;(1):126–129. [In Russian].

9. Kolesnikova N.V. Cytokine status of pregnant women with chronic fetoplacental insufficiency (literature review). *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 2010;(4):343–351. [In Russian].

10. Prokhodnaya V.A., Surmeneva S.O., Chibichyan E.Kh., Kosykh A.Yu. Cytokine profile of salivary and gingival fluid in pregnant women. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal = Russian Journal of Dentistry*. 2017;21(4):194–197. [In Russian]. doi: 10.18821/1728-2802-2017-21-4-194-197
11. Dyatlova L.I., Ermolaeva E.I., Glukhova T.N. The value of changes in the cytokine profile in the pathogenesis of premature rupture of the fetal shells with premature pregnancy. *Innovatsionnaya nauka = Innovative science*. 2015;(11-3):218–221. [In Russian].
12. Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Hizroeva D.Kh., Akinshina S.V. Thrombotic microangiopathies in obstetric practice. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 304 p. [In Russian].
13. Ponomarenko K.Yu. Endometrial receptivity in women with disorders in reproductive system. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(4):90–97. [In Russian]. doi: 10.17816/JOWD66490-97
14. Jalolova G.S., Shukurov F.I., Jo'raeva A.J., Yuldasheva M.A., Abdieva M.O. The role of cytokines in pathogenesis of implantation of women with infertility associated with dysfunction of the endometrium.. *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. 2024;(4):224–237. [In Russian]. doi: 10.5281/zenodo.14551953
15. Selvaraj R.J., Sbarra A.J., Thomas G.B., Cetrulo C.L., Mitchell G.W. A microtechnique for studying chemiluminescence response of phagocytes using whole blood and its application to the evaluation of phagocytes in pregnancy. *J. Reticuloendothel. Soc.* 1982;31(1):3–16.
16. The limits of physiological fluctuations in the peripheral blood of metabolites, hormones, lymphocytes, cytokines and immunoglobulins in residents of the Arkhangelsk region: information materials. Ed. L.K. Dobrodeeva. Arkhangelsk: NSMU, 2005. 52 p. [In Russian].
17. Zinina E.P., Tsarenko S.V., Logunov D.Yu., Tukhvatulin A.I., Babayants A.V., Avramov A.A. The role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bacterial pneumonia. Review of literature. *Vestnik intensivnoy terapii = Bulletin of Intensive Care*. 2021;(1):77–89. [In Russian]. doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89
18. Kuznik B.I. Physiology and pathology of the blood system. Chita, 2002. 155–181. [In Russian].
19. Khaitov R.M., Ignatieva G.A., Sidorovich I.G. Immunology. Moscow: Meditsina, 2000. 177–202. [In Russian].
20. Shapovalov K.G., Tomina E.A., Mikhaylichenko M.I., Sizonenko V.A., Ivanov Yu.A. Contents of cytokines in blood of the patients with local frostbites. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2008;10(1):89–92. [In Russian].
21. Potey P.M., Rossi A.G., Lucas C.D., Dorward D.A. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *J. Pathol.* 2019;247(5):672–685. doi: 10.1002/path.5221
22. Skuin L.M. Immunological relationships in the Mother-Placent-Steal system. *Novosti prikladnoy immunologii i allergologii = News of Applied Immunology and Allergology*. 2003;(7):1–4. [In Russian].
23. Das S.K. Cell cycle regulatory control for uterine stromal cell decidualization in implantation. *Reproduction*. 2009;137(6):889–899. doi: 10.1530/REP-08-0539
24. Ishihara K., Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13(4-5):357–368. doi: 10.1016/s1359-6101(02)00027-8
25. Teoh C., Tan S., Tran T. Integrins as therapeutic targets for respiratory diseases. *Curr. Mol. Med.* 2015;15(8):714–734. doi: 10.2174/1566524015666150921105339
26. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. The cytokines. Saint-Petersburg: Foliant, 2008. 552 p. [In Russian].
27. Cazzola M., Matera M.G., Pezzuto G. Inflammation – A new therapeutic target in pneumonia. *Respiration*. 2005;72(2):117–126. doi: 10.1159/000084039
28. Chiu C., Openshaw P.J. Antiviral B cell and T cell immunity in the lungs. *Nat. Immunol.* 2015;16(1):18–26. doi: 10.1038/ni.3056
29. Koppe U., Suttrop N., Opitz B. Recognition of *Streptococcus pneumoniae* by the innate immune system. *Cell. Microbiol.* 2012;14(4):460–466. doi: 10.1111/j.1462-5822.2011.01746.x
30. Obukhova O.O., Trunov A.N., Gorbenko O.M., Shvauk A.P. Tsitokiny i lokalnaya khronicheskaya inflamtsiya v formirovaniye infertilnosti u zhenshin fertillnogo vozrasta. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(6):77–83. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190610
31. Gankovskaya L.V., Bakhareva I.V., Svitich O.A., Malushenko S.V. Immunogenetic aspects of miscarriage. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 2015;(2):194–200. [In Russian].
32. Zheng Z., Huang G., Gao T., Huang T., Zou M., Zou Y., Duan S. Epigenetic changes associated with interleukin-10. *Front. Immunol.* 2020;11:1105. doi: 10.3389/fimmu.2020.01105
33. Cytokine system: theoretical and clinical aspects. Ed. V.A. Kozlov, S.V. Sennikov. Novosibirsk: Science, 2004. 140 p. [In Russian].
34. Sashnina L.Yu., Shakhov A.G., Vladimirova Yu.Yu., Nikonenko G.V. Role of cytokines in a physiological course of pregnancy. *Veterinarnyy farmakologicheskii vestnik = Veterinary Pharmacological Bulletin*. 2022;(3):144–161. [In Russian]. doi: 10.17238/issn2541-8203.2022.3.144
35. Vikhriev B.S., Kichemasov S.Kh., Skvortsov Yu.R. Local lesions by cold. Leningrad: Meditsina, 1991. 192 p. [In Russian].

36. Zamyatina S.V., Elchaninova S.A., Raevskikh V.M., Dudareva Yu.A., Rachenkova T.V. Cytokines in normal pregnancy and miscarriage. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2024;30(1):72–81. [In Russian]. doi: 10.17116/repro20243001172
37. Kozyreva E.V., Davidyan L.Yu. Immunohistochemical features of chronic endometritis in case of infertility and miscarriage (review of literature). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki = University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences*. 2015;(4):124–136. [In Russian].
38. Ilizarova N.A. The usual miscarriage of pregnancy: pathomorphological analysis of the endometrium, clinical features and justification of the therapy strategy: abstract of thesis ... doct. med. sciences. Novosibirsk, 2009. [In Russian].
39. Loskutova I.V., Bichevskaya R.G. Violation of congenital immunity and the severity of immunocomplex reactions in pregnant women with miscarriage against the background of extragenital pathology. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;(1):30–35. [In Russian]. doi: 10.37800/RM2021-1-3
40. Duron J.J. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. *Colorectal Dis*. 2007;9(2):14–24. doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01343.x
41. Cheong Y.C., Shelton J.B., Laird S.M., Richmond M., Kudesia G., Li T.C., Ledger W.L. IL-1, IL-6 and TNF-alpha concentrations in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions. *Hum. Reprod*. 2002;17(1):69–75. doi: 10.1093/humrep/17.1.69
42. Azizova M.E. The cells of the immune system as biomarkers in the diagnosis of adenomyosis. *Reproduktivnoye zdorov'ye. Vostochnaya Evropa = Reproductive Health. East Europe*. 2024;(4):548–466. [In Russian]. doi: 10.34883/PI.2024.14.4.003
43. Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J. Clin. Invest*. 2007;117(2):289–296. doi: 10.1172/JCI30555
44. Opal S.M., DePalo V.A. Anti-Inflammatory cytokines. *Chest*. 2000;117(4):1162–1171. doi: 10.1378/chest.117.4.1162
45. Xia H., Peng J., Sun Q., Yang Y., Liu M. Effects of IL-1 beta on RT1-A/RT1-DM at the maternal-fetal interface during pregnancy in rats. *Front. Biosci*. 2006;11:2868–2875. doi: 10.2741/2015
46. Raghupathy R., Makhseed M., Azizieh F., Omu A., Gupta M., Farhat R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum. Reprod*. 2000;15(3):713–718. doi: 10.1093/humrep/15.3.713
47. Kazakova O.A., Dolgikh O.V. Cytokine profile features in women with reproductive disorders exposed to excessive environmental contamination with hydroxybenzene. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2021;23(1):173–178. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-CPF-2054
48. Zhukovets I.V., Leshchenko O.Ya., Andrievskaya I.A., Petrova K.K. The role of cytokines in the development of early pregnancy loss in women with a history of metabolic disorders. *Acta biomedica scientifica*. 2020;5(4):8–13. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.1
49. Azizieh F.Y., Raghupathy R. IL-10 and pregnancy complications. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2017;44(2):252–258. doi: 10.12891/ceog3456.2017
50. Farzaliyeva A.V., Sotnikova N.Yu., Borzova N.Yu., Kroshkina N.V. Serum levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in women with threatening early miscarriage, depending on the outcome of pregnancy. *Zhenskoe zdorov'e i reproduksiya = Women's Health and Reproduction*. 2022;(2):42–55.
51. Danusevich I.N., Lazareva L.M., Nemchenko U.M. Characteristics of the main links of immunity and endometrial cytokines in women with reproductive disorders. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal*. 2022;(1):79–83. [In Russian]. doi: 10.1234/YMJ.2022.77.20
52. Romanowska-Próchnicka K., Felis-Giemza A., Olesińska M., Wojdasiewicz P., Paradowska-Gorycka A., Szukiewicz D. The role of TNF-alpha and anti-TNF-alpha agents during preconception, pregnancy, and breastfeeding. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(6):2922. doi: 10.3390/ijms22062922
53. Wang Q., Zhang J., Wang F. A study of the predictive value of treg and Th1/Th2 cytokines on pregnancy outcome in patients with recurrent pregnancy loss. *Altern. Ther. Health. Med*. 2023;29(7):400–403.

Сведения об авторах:

Губкина Любовь Васильевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-3026-9540, e-mail: wasillisa@list.ru

Самодова Анна Васильевна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-9835-8083, e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Information about the authors:

Lyubov V. Gubkina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-3026-9540, e-mail: wasillisa@list.ru

Anna V. Samodova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9835-8083, e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Поступила в редакцию 23.05.2025

После доработки 17.06.2025

Принята к публикации 18.09.2025

Received 23.05.2025

Revision received 17.06.2025

Accepted 18.09.2025