

УДК 616-092.19:618.2

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-98-108>

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ И ИНТЕРФЕРОНОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

БЕЛОКРИНИЦКАЯ Т. Е.^{1*} ВИТКОВСКИЙ Ю. А.², ФРОЛОВА Н. И.¹¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия²Медицинский центр «Медлюкс», г. Чита, Россия

Резюме

Иммунные клетки, цитокины и интерфероны – ключевые медиаторы, обеспечивающие процесс гестации от имплантации до родов. От скоординированности взаимодействия их сигнальных путей зависит характер коммуникаций между матерью и плодом, физиологическое течение беременности и её успешный исход, в том числе в условиях респираторных вирусных заболеваний у матери. В данном обзоре представлены актуальные сведения о физиологической и патологической роли цитокинов и интерферонов при гестационной перестройке организма матери, при неосложненной и осложненной беременности. Показано, что цитокины и интерфероны являются ключевыми медиаторами, обеспечивающими неосложненное течение процесса гестации благодаря их способности радикально изменять

клеточные функции, межклеточное взаимодействие и экспрессию генов. При нарушении регуляции или неадекватной экспрессии цитокины и интерфероны могут действовать как тератогенные факторы, нарушая процессы развития плода и плаценты и приводя к осложнениям беременности и дефектам развития плода.

Ключевые слова: цитокины, интерфероны, беременность

Конфликт интересов

Витковский Ю. А., Фролова Н. И. декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Белокриницкая Т. Е. – член редакционной коллегии журнала «Фундаментальная и клиническая медицина».

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А., Фролова Н.И. Роль цитокинов и интерферонов при беременности. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 98-108. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-98-108>

*Корреспонденцию адресовать:

Белокриницкая Т.Е., 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а, E-mail: tanbell24@mail.ru

© Белокриницкая Т. Е. и др.

REVIEW ARTICLE

THE ROLE OF CYTOKINES AND INTERFERONS DURING PREGNANCY

TATIANA E. BELOKRINITSKAYA^{1*}, YURI A. VITKOVSKY², NATALIA I. FROLOVA¹¹Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation²Medlux Medical Center, Chita, Russian Federation

English ►

Abstract

Immune cells, cytokines, and interferons are key mediators that ensure the gestational process from implantation to childbirth. The coordination

of their signaling pathways determines molecular interactions between the mother and the fetus, the physiological course of pregnancy and its outcomes, particularly in the context of maternal

respiratory viral infections. Here we analyze current information on physiological and pathological roles of cytokines and interferons during gestation in both uncomplicated and complicated pregnancies. Disrupted cytokine signaling might significantly alter fetal and placental development, leading to pregnancy complications and birth defects.

Keywords: cytokines, interferons, pregnancy.

Conflict of Interest

Yuri A. Vitkovsky, Natalia I. Frolova declare no conflict of interests. Tatiana E. Belokrinitskaya is an Editorial Board Member of the journal "Fundamental and Clinical Medicine".

Funding

None declared.

For citation:

Tatiana E. Belokrinitskaya, Yuri A. Vitkovsky, Natalia I. Frolova. The role of cytokines and interferons during pregnancy. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 98-108. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-98-108>

*Corresponding author:

Dr. Tatiana E. Belokrinitskaya, 39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation, E-mail: tanbell24@mail.ru

© Tatiana E. Belokrinitskaya, et al.

Введение

В настоящее время активно изучается роль иммунной системы как в обеспечении успешного развития беременности, так и в опосредовании формирования акушерских и перинатальных осложнений. Известно, что сигнальные пути, реализуемые цитокинами, обеспечивают способность быстро реконструировать ткани и изменять поведение клеток в меняющихся условиях внешней и внутренней среды организма матери. Например, при связывании со своим рецептором интерфероны (IFN) индуцируют сотни эффекторов или генов, стимулируемых интерфероном (ISG), которые действуют, ограничивая вирусные инфекции, представляющие угрозу как для матери, так и для плода. Так, масштабные эпидемии начала XXI века, вызванные вирусами гриппа A(H1N1)pdm09, SarsCOV-2, показали, что беременные женщины имеют повышенный риск заражения, заболеваемости, тяжелого течения инфекции и летальных исходов ввиду физиологических изменений дыхательной, иммунной и сердечно-сосудистой систем [1, 2, 3].

Человек относится к биологическим видам с достаточно длительным периодом процесса гестации, в течение которого необходимо обеспечить условия развития и выживания плода в аллогенном организме матери и в случае возможной атаки инфекционными патогенами. Несмотря на большое внимание современных исследователей к этим вопросам, механизмы контрольных точек для обеспечения условий успешного развития и завершения беременности изучены недостаточно.

Цель исследования

Анализ источников современной литературы о роли интерферонов и цитокинов при беременности.

Материалы и методы

Поиск публикаций отечественных и зарубежных авторов осуществлялся в электронных базах данных PubMed, PubMed Central, Scopus, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, eLibrary за период с 2015 г. по настоящее время. Для поиска использовались следующие ключевые слова: «интерфероны», «цитокины», «беременность / «interferons», «cytokines», «pregnancy».

Результаты

Процесс гестации состоит из нескольких основных последовательных стадий: имплантация, плацентация, рост и развитие плода, роды, как завершающий этап беременности. Постоянные структурные перестройки фетоплацентарного комплекса является необходимым условием благополучного развития беременности. Современными исследованиями убедительно показано, что физиологическое течение беременности и её благоприятный исход во многом зависят от своевременного и правильного переключения между различными иммунологическими реакциями, которые регулируются путем синтеза различных цитокинов за счет сигналов со стороны организмов и матери, и плода, то есть материнско-плодово-плацентарного комплекса [4, 5, 6].

Известно, что во время беременности иммунная система матери претерпевает ряд изме-

нений, в числе которых формирование и поддержание толерантности, необходимой для вынашивания аллогенного плода, сохраняя способность бороться с бактериями и вирусами [1, 2, 3, 7]. Многочисленные исследования подтвердили, что с начала имплантации иммунный ответ беременной смещается в сторону иммунного ответа Th2-типа, который характерен для большей части периода гестации и обеспечивает иммунологическую толерантность матери, создавая оптимальные условия для развития плода [7, 8, 9, 10]. В конце беременности преобладающий иммунитет Th2-типа переключается на доминирование Th1-типа, что необходимо для индукции родов. По мере прогрессирования беременности, наряду со снижением количества циркулирующих NK-клеток, происходит и уменьшение численности пула плазмацитоидных дендритных клеток (plasmacytoid dendritic cells, pDCs), которые являются ключевыми в реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета и секретируют большое количество интерферона I типа (IFN) в ответ на вирусную инфекцию [7, 11].

В настоящее время идентифицировано три типа IFN: IFN типа I (включая IFN- α , β , ϵ , τ и δ), IFN типа II (IFN- γ) и IFN типа III (IFN- λ 1, λ 2 и λ 3), которые различаются как по клеточному источнику, так и по клеточным мишеням в зависимости от экспрессии рецепторов. Многие из этих интерферонов играют важную роль в поддержании нормального течения беременности и развития плода и защите от патогенов матери и потомства [4, 7, 9].

Цитокины представляют собой небольшие многофункциональные молекулы, биологическое действие которых опосредовано связыванием со специфическими рецепторами. Различные цитокины регулируют все процессы в организме, в том числе иммунологические реакции, и играют важную роль в обеспечении имплантации и поддержании последующего развития беременности. Уникальное свойство эмбрионов избегать иммунного отторжения частично обусловлено эффектами основных цитокинов в периферической крови и/или на границе раздела мать-плацента-плод. Цитокины подразделяются на провоспалительные (Th1) или противовоспалительные (Th2), в зависимости от их функций. Провоспалительными цитокинами Th1 являются в основном фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерферон (IFN)- γ и IL-1 β ; цитокинами Th2 являются преимущественно IL-4, IL-5, IL-10 и

IL-13. Во время периода имплантации провоспалительные цитокины способствуют инвазии клеток трофобласта и неоваскуляризации эндометрия. Однако длительное или чрезмерное воздействие провоспалительных цитокинов может нанести вред беременности, что приведет к выкидышу [4].

Неосложненное течение беременности обусловлено активацией реакций гуморального иммунитета и снижением клеточно-опосредованного иммунитета, что связано, главным образом, с отходом от иммунного ответа Th1-типа и преобладанием толерогенного иммунного ответа Th2-типа. Иммунитет Th1 индуцирует клеточно-опосредованный цитотоксический ответ на внутриклеточные патогены, тогда как иммунитет Th2, в первую очередь, формирует гуморальный иммунитет и иммунную толерантность [4]. Предполагается, что такая перестройка иммунных реакций матери способствует успешному протеканию беременности, поскольку цитокины Th1-типа оказывают неблагоприятное воздействие на процесс имплантации и плацентации. Так, в эксперименте на беременных животных показано, что введение однократных низких доз воспалительных цитокинов Th1 TNF α и IFN γ вызывает выкидыши, в то время как инъекция антител против TNF α снижает частоту таких потерь. TNF α и IFN γ ингибируют рост клеток трофобласта человека *in vitro* и индуцируют апоптоз клеток трофобласта человека [12].

Имплантация бластоцисты и последующая инвазия плаценты сопровождаются физическим повреждением, а затем реконструкцией тканей в месте имплантации, и вызывают воспалительную реакцию, при которой происходит миграция, активация иммунокомпетентных клеток, продукция целого каскада провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины 1 и 6 (IL-1, IL-6), и интерферонов [13].

Сигнальные пути, реализуемые цитокинами в условиях повреждения и воспаления, обладают мощной способностью быстро реконструировать ткани и изменять поведение клеток. Например, при связывании со своим рецептором интерфероны индуцируют сотни эффекторов или генов, стимулируемых интерфероном, которые действуют, ограничивая репликацию и повреждающее действие вирусов [9].

Известно, что имплантация, рост и развитие плода, роды имеют различные иммунологические особенности, поэтому IFN играют различную роль на каждом этапе беременности. Со-

ответственно, система IFN способна оказывать различное воздействие при вирусной инфекции на разных сроках беременности [9, 10].

Перед имплантацией бластоциста окружена наружным слоем трофэктодермы, который прикрепляется к материнскому эндометрию и дифференцируется в слои трофобласта, составляющие плаценту. Специализированные NK-клетки (CD56bright CD16-) со сниженным цитотоксическим потенциалом, называемые децидуальными, маточными или эндометриальными NK-клетками, составляют большинство лейкоцитов в децидуальной оболочке матери и секретируют IFN-с во время беременности [14]. Передача сигналов IFN-с на границе мать-плод способствует не только дифференцировке децидуальных NK-клеток, но и обеспечивает формирование плаценты и поддержание нормальной функциональной способности децидуальной оболочки [6].

Роль IFN I типа заключается как в обеспечении физиологического течения беременности, так и в защите потомства от внутриутробных инфекций. В экспериментах на животных показано, что введение антител к IFN-с защищает матерей от потери плода после заражения инфекционными агентами. Поскольку IFN-с является ключевым компонентом провоспалительных иммунных реакций, потеря плода может быть общей реакцией на инфекцию и воспаление на границе мать-плод [7].

Плацента человека уникальна по своим свойствам – она обеспечивает гемотрофный тип питания плода, выводит продукты его жизнедеятельности, является местом контакта между кровью плода и матери, при этом не смешиваясь. Материнская кровь доставляется в плаценту по спиральным артериям, которые ремоделируются на ранних сроках беременности в процессе, включающем передачу сигналов IFN [9].

Исследования показали, что IFN I типа выполняют сходные функции во время беременности у разных видов млекопитающих. Установлено, экспрессия IFN-с, IFN-d, IFN-t у животных индуцируется не вирусной инфекцией, а скорее развитием трофобласта [15, 16, 17]. Эти IFN служат фактором распознавания беременности, который модулирует гормональный статус матери и экспрессию генов материнского эндометрия перед имплантацией трофобласта [18, 19].

Сама имплантация вызывает воспалительную реакцию, при которой происходит миграция, активация иммунокомпетентных клеток,

продукция целого каскада провоспалительных цитокинов и интерферонов. В децидуальной оболочке обнаруживаются различные лейкоциты, включая материнские NK-клетки, дендритные клетки, макрофаги и лимфоциты [20]. Эти клетки напрямую взаимодействуют с трофобластами развивающейся плаценты, а отклонения в количестве и функциях клеток связаны с невынашиванием беременности, преэклампсией и преждевременными родами [21].

Ремоделирование материнских спиральных артерий требует присутствия иммунных клеток. При этом NK-клетки составляют преобладающую популяцию лейкоцитов в децидуальной оболочке человека, и NK-клетки расположены в непосредственной близости от инвазирующих вневорсинчатых трофобластов и вокруг спиральных артерий [20]. В эксперименте у мышей, у которых отсутствуют NK-клетки, IFN-γ, рецептор к IFN-γ (IFNGR), не происходит ремоделирования спиральных артерий, что указывает на важную роль NK-клеток и IFN-γ в этом процессе [25]. У мышей, лишенных рецептора IFN типа I (IFNAR), также отсутствует ремоделирование спиральных артерий, что указывает на неперекрывающуюся роль IFN типа I и типа II. В такой перестройке интерфероны, а также NK-клетки, тучные клетки матки, продуцирующие ангиогенные факторы, необходимы для контроля инвазии трофобласта и являются ключевыми регуляторами ремоделирования спиральных артерий матки [9].

Интерфероны играют важную роль для распознавания беременности организмом матери. Показано, что IFN-т экспрессируется ранней трофэктодермой и действует у отдельных биологических видов как гормон распознавания беременности, поддерживая функционирование желтого тела. IFN-т также связывается с IFNAR и обладает противовирусной активностью. Хотя у людей не существует эквивалента IFN-т, активность некоторых IFN повышается во время имплантации, что указывает на способность IFN играть общую роль при имплантации [7, 9].

Интерферон I типа IFN-ε секретируется в женском репродуктивном тракте – эпителиальных клетках слизистой оболочки влагалища и шейки матки, в эндометрии, яичниках. На основании оценки профиля экспрессии IFN-ε в женском генитальном тракте сделано предположение, что данный IFN потенциально может защищать плод от восходящих инфекций, в том

числе защищая мать и плод от инфекций, передаваемых половым путем [7].

Роды являются еще одним ключевым событием во время беременности, в котором участвует иммунная система и преобладают провоспалительные реакции. Роды при доношенном сроке беременности связаны с инфильтрацией нейтрофилов и макрофагов в миометрий, повышением регулирующих воздействий воспалительных цитокинов, включая IL-1 β и IL-8, в тканях матери и плода, и транскрипционными изменениями в децидуальной ткани, включая усиление регуляции сигнального пути TNF и Toll-подобных рецепторов [22].

Цитокины, включая IL-1 β , способны непосредственно индуцировать сокращение гладкой мускулатуры матки. Так, исследования *in vitro* показали, что они могут вызывать приток кальция в миометрий, повышать активность фосфодиэстеразы и выработку простагландина F_{2a}, тем самым способствуя сокращению миометрия [9]. Ремоделирование и дилатация шейки матки также сопровождаются инфильтрацией лейкоцитами шейки матки [23].

Иммунологические изменения в децидуальной оболочке и миометрии могут координировать сроки наступления родов. Внутриутробная инфекция и воспаление являются важными факторами, способствующими преждевременным родам (на сроке до 37 недель) [24]. Современными исследованиями показано, что большинство преждевременных родов связано с восходящей внутриутробной инфекцией, при этом не выявлено зависимости от наличия конкретных бактериальных или вирусных агентов, моно- или микст-инфекции [25, 26].

В настоящее время роль вирусных инфекций в генезе преждевременных родов изучена недостаточно, однако экспериментальные данные показывают, что ко-инфекция вирусами герпеса может приводить как к росту бактериальной инфекции, так и к усилению воспалительных реакций на бактериальную стимуляцию [27].

Независимо от того, какие инфекционные патогены присутствуют, у пациенток с преждевременными родами в околоплодных водах и/или в цервикальном секрете выявляются повышенные концентрации и усиленная экспрессия генов цитокинов, включая IL-6, IL-1, IL-8 и TNF [28, 29, 30, 32].

В совокупности современные данные указывают на то, что иммунный ответ матери, вызванный инфекцией, и, возможно, микробиом

её влагалища могут быть важными факторами, способствующими развитию ранних потерь беременности и преждевременным родам [7, 9].

Таким образом, IFN I, II и III типов играют важную роль в обеспечении физиологического течения беременности, участвуя в поддержании нормальных иммунобиологических отношений на границе мать-плод и одновременно предотвращая передачу инфекционных патогенов от матери к плоду. Однако нарушение регуляции передачи сигналов интерферонов, их недостаточная продукция в ответ на вирусный патоген могут привести к развитию инфекционного заболевания, осложнений беременности и потере потомства.

Система интерферонов занимает ведущее место в формировании защиты от вирусных инфекций. В современном мире присутствует огромное разнообразие генетического материала вирусов, однако универсальной мишенью для IFN в цикле репродукции вирусов является остановка трансляции вирусных РНК на рибосомах инфицированных клеток. IFN прикрепляются к клеточным рецепторам, запускают синтез вторичных мессенджеров, которые способны подавлять практически любой этап размножения вирусов (транскрипцию — трансляцию — сборку — выход вирионов потомства). Первый уровень защиты обеспечивают IFN I типа (альфа и бета), второй уровень — IFN II типа (гамма) и NK-клетки. На более поздних стадиях развития инфекции дополнительно происходит стимуляция IFN-гамма и Т-клеточного иммунитета. При лёгком течении заболевания первого уровня защиты оказывается достаточным для подавления инфекционного процесса [32].

Интерфероны занимают одно из центральных мест во врожденном иммунитете при вирусной инфекции. Являясь секретируемыми лигандами специфических рецепторов клеточной поверхности, они индуцируют экспрессию генов множества молекул белков, которые обладают противовирусной, противомикробной, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью. Экспрессия IFN I и III типа индуцируется практически во всех видах клеток после распознавания молекулярных структур вируса, особенно нуклеиновых кислот, цитоплазматическими и эндосомальными рецепторами, тогда как IFN II типа индуцируется цитокинами, такими как IL-12 в Т- и NK-клетках.

Многогранность действия интерферонов заключается в том, что они участвуют не только

в формировании структуры фетоплацентарного комплекса, вероятно, тормозят регресс желтого тела, обеспечивают сигнальную функцию между матерью и плодом при нормальной беременности, но и участвуют в противовирусной защите. Учитывая, что беременность сопровождается динамическими изменениями иммунных реакций матери и плода в зависимости от стадии периода гестации или этапа развития плода, важность интерферонов в защите от патогенов является ключевой [7, 16].

Плацентарный синцитиотрофобласт человека первично обладает высокой устойчивостью к заражению рядом вирусов и, что важно, индуцирует ее у неплацентарных клеток-реципиентов через механизм опосредованной экзосомами доставки специфических микроРНК (miRNA). В эксперименте показано, что микроРНК, кодируемые хромосомой 19, экспрессируются главным образом в плаценте человека, упаковываются в экзосомы, полученные из трофобласта, и, в таком виде достигая клеток-реципиентов, ослабляют в них репликацию вируса через индукцию аутофагии. В целом эти результаты подтверждают паракринную и/или системную функцию плацентарных трофобластов, которая реализуется через опосредованный экзосомами перенос уникального набора плацентарно-специфических эффекторных микроРНК. Этот механизм устанавливает прямую связь с плацентарными или материнскими клетками-мишенями и обеспечивает регулирование их противовирусного иммунитета [7].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что культуральная среда, обогащенная первичными трофобластами человека, ослабляет повреждающее действие вирусов и их репликацию в других, нетрофобластных клетках. Эти результаты убедительно подтверждают наличие специфического для трофобласта противовирусного эффекта [33].

Таким образом, согласно современным научным сведениям, синцитиотрофобласт является достаточно надежным барьером на пути вертикального инфицирования эмбриона/плода на различных стадиях беременности. Слой первичного синцитиотрофобласта обладает высокой устойчивостью к заражению многочисленными патогенами, включая бактерии и вирусы [33, 34]. Клетки первичного синцитиотрофобласта не только эффективно сопротивляются заражению вирусами, но и придают широкую противовирусную резистентность клеткам, не

являющимся трофобластами, через эффекторы, которые действуют паракринным образом [34, 35].

Защита плода от гематогенного распространения вирусов требует особых механизмов, препятствующих повреждению на различном уровне плацентарного барьера, в котором значительную роль играют клетки синцитиотрофобласта. Последние находятся в непосредственном контакте с материнской кровью, препятствуют заражению эмбриона/плода различными вирусами и переносят эту устойчивость на неплацентарные клетки посредством паракринных механизмов, включая высвобождение интерферонов III типа (IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3) [36]. Учитывая тот факт, что интерфероны начинают продуцироваться уже начиная с имплантации, то, вероятно, они включаются в главные механизмы плацентарного барьера, препятствующего проникновению инфекционных агентов к плоду. Вышеизложенные данные о роли интерферонов в формировании и функционировании фетоплацентарного комплекса обосновывают необходимость не только исследования обмена цитокинов, но и их возможного применения при вирусной инфекции с лечебной и профилактической целью. Отечественный опыт ведения беременных с гриппом A(H1N1)pdm09 и COVID-19 подтверждает эффективность применения препаратов интерферонов с целью лечения и профилактики [1, 37, 38].

Главным механизмом противoinфекционной защиты интерферонов является их свойство подавлять размножение вирусов. Этот механизм реализуется опосредованно. Индуктором интерферона являются сами вирусные частицы, проникающие в клетку-хозяина, в частности, трофобласта. Секретирующийся интерферон связывается со специфическими рецепторами на поверхности соседних клеток, и посредством активации 2'-5'-олигоденилатциклазы запускается внутриклеточный сигнальный механизм с участием протеинкиназы R, фосфорилированного фактора инициации трансляции eIF-2, формирующего неактивный комплекс с фактором eIF-2B и завершающегося снижением синтеза белков в клетке. Одновременно активируется рибонуклеаза-1, подвергающая гидролизу внутриклеточные матричные РНК, что усиливает торможение трансляции белка. Параллельно активируется механизм апоптоза инфицированной клетки с участием белка p53 [5, 7, 32].

Системное действие интерферонов заключается в сигнализации иммунокомпетентных клеток и развития иммунного ответа. Благодаря интерферонам происходит экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II классов на макрофагах, что способствует презентации вирусных антигенов Т-лимфоцитам, и NK-клеткам, а также активирует иммунопротеасому, расщепляющую вирусные пептиды. Иммунный гуморальный ответ приводит к образованию специфических иммуноглобулинов, связывающих вирусные антигены. В результате полного комплекса клеточных и гуморальных реакций иммунитета завершается элиминация вируса [7, 9, 32].

Известно, что беременные женщины подвержены повышенному риску заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и развитию их тяжелых осложнений в период сезонных эпидемических вспышек и пандемий. Эпидемии XXI века гриппа А и В, особенно пандемии A(H1N1)pdm09 и COVID-19, продемонстрировали тяжелые медицинские и социальные последствия для беременных и их детей [1, 2, 3, 39, 40].

Иммунные реакции при гриппе и COVID-19 сопровождаются повышенной продукцией цитокинов (т.н. «цитокиновый шторм»), приобретают характер системного воспалительного ответа (SIRS) и сопровождаются вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности. Система интерферонов уже на ранних стадиях заболевания может включаться в системный воспалительный ответ. При развитии инфекции действие интерферонов выходит за пределы очага воспаления и носит уже системный характер (синдром системного воспалительного ответа, systemic inflammatory response syndrome (англ.) — SIRS). При гриппе в течение первых часов после инфицирования, в ответ на проникновение вируса в организм человека, развиваются ранние цитокиновые реакции как наиболее быстрый ответ на вирусное воздействие. При этом реализуется естественный (врожденный) и наиболее распространенный вариант ранних цитокиновых реакций, когда вирус гриппа, являясь внутриклеточным паразитом, сам включает систему интерферона, играя роль природного его индуктора. В ряде случаев эффектов IFN недостаточно для завершения инфекционного процесса. В результате развивается острое заболевание, которое сопровождается продукцией каскада ранних цитокинов, активацией имму-

нокомпетентных клеток с последующим развитием специфического, опосредованного Т- и В-клеточного иммунитета [1, 39].

На снижение противовирусной защиты могут влиять генетические варианты молекул интерферонов, а также рецепторов к ним. Однако в настоящее время вопрос о роли полиморфизма молекул IFN в формировании резистентности к вирусам остается открытым. При беременности генотипы матери и плода различаются. Вероятно, что полиморфизмы молекул интерферонов материнского организма являются определяющими для иммунного ответа на уровне плаценты и плода. Сигналы, передаваемые вариантами молекулами, могут отличаться, и тогда сигнализация может оказаться недостаточной для торможения амплификации вируса и защиты матери и плода [9].

Современными клиническими и экспериментальными исследованиями показано, что при инфекционном процессе аномальный ответ организма матери на интерфероны способен оказывать негативное влияние на развитие плаценты и плода. Так, IFNs I типа тормозят развитие плаценты после заражения матери вирусом Зика [9]. IFN-альфа вызывает нарушения строения мозга плода (микроцефалия, кальцификаты мозга) при вирусной инфекции [41] и коррелирует с повышенной частотой развития преэклампсии у беременных с СКВ [42]. IFN-γ препятствует имплантации и токсичен для эмбриона [43], опосредует повреждение плаценты на экспериментальной модели инфекционного заболевания [44].

В других исследованиях высказано предположение, что воспалительная реакция на инфекционные патогены, опосредованная цитокинами и хемокинами, включая TNF-α, IFN-γ, IL-1-α, IL-1β, IL-6, IL-10 и других, по-видимому, является ключевым медиатором таких осложнений беременности, как преждевременные роды [9, 27, 45], преэклампсия [46, 47], плацентарные нарушения и гибель эмбриона/плода [9, 43, 48], аномалии развития мозга плода [9].

В настоящее время ведется активный поиск биомаркеров, которые могут претендовать на роль ранних предикторов развития наиболее грозных акушерских и перинатальных осложнений. Т. Spence и соавт. (2021) установили, что TNF-α увеличивается по мере развития беременности, IL-8 снижается во втором триместре, а концентрации IL-4 остаются постоянными на протяжении всей беременности. Провоспалительные цитокины (TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-8 и IL-6) значи-

тельно повышаются при преэклампсии. По мнению авторов, более низкие концентрации IL-10 во втором триместре гестации могут быть ранним предиктором развития преэклампсии [46].

На роль ранних предикторов преждевременных родов Т.В. Pereira и соавт (2016) были выявлены низкие уровни IL-10/TGF- β на сроке от 22 до 25 недель гестации. Исследователи предложили мониторинг этих регуляторных цитокинов особенно среди первородящих женщин, у которых в анамнезе отсутствуют преждевременные роды [45].

Неадекватная экспрессия/секреция IL-6 и IL-8 на границе между плодом и матерью была обнаружена А. Vilotić и соавт. (2022) при спорадических ранних потерях беременности. Однако эти авторы отмечают, что ни уровни IL-6, ни уровни IL-8 сами по себе не являются надежным прогностическим маркером, в то время как комбинация нескольких цитокинов может обеспечить большую прогностическую ценность [49].

Заключение

Для физиологического течения беременности требуется четкая скоординированность иммунных реакций. Цитокины и интерфероны являются важнейшими медиаторами, обеспечивающими неосложненное течение процесса гестации благодаря их способности изменять клеточные функции, межклеточные взаимодействия и экспрессию генов. Однако при нарушении регуляции или неадекватной экспрессии цитокины и интерфероны могут действовать как тератогенные факторы и нарушать процессы развития плаценты и плода, приводя к осложнениям беременности и дефектам развития плода. Понимание баланса между защитными и патогенными эффектами цитокинов и интерферонов во время беременности может привести к разработке новых методов прогнозирования и лечения акушерских и перинатальных осложнений.

Литература:

1. Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г. *Групп и беременность*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 144 с.
2. *Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy*. Version 16: RCOG, 15.12.2022. 61 p. Ссылка активна на 06.07.2024. <https://www.rcog.org.uk/media/ftzilsfj/2022-12-15-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v16.pdf>.
3. Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока: итоги 2 лет пандемии *Акушерство и гинекология*. 2022;4:47-54. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.4.47-54>.
4. Yang X., Tian Y., Zheng L., Luu T., Kwak-Kim J. The Update Immune-Regulatory Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Recurrent Pregnancy Losses. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;24(1):132. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms24010132>.
5. Mor G., Aldo P., Alvero A.B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat. Rev. Immunol.* 2017;17(8):469-482. <https://dx.doi.org/10.1038/nri.2017.64>.
6. Zhou J.Z., Way S.S., Chen K. Immunology of Uterine and Vaginal Mucosae. *Trends Immunol.* 2018;39(4):355. <https://dx.doi.org/10.1016/j.it.2018.02.006>.
7. Casazza R.L., Lazear H.M., Miner J.J. Protective and Pathogenic Effects of Interferon Signaling During Pregnancy. *Viral Immunol.* 2020;33(1):3-11. <https://dx.doi.org/10.1089/vim.2019.0076>.
8. Bencze D., Fekete T., Pázmándi K. Correlation between Type I Interferon Associated Factors and COVID-19 Severity. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(18):10968. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms231810968>.
9. Yockey L.J., Iwasaki A. Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development. *Immunity*. 2018;49(3):397-412. <https://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017>.
10. Ding J., Maxwell A., Adziboloso N., Hu A., You Y., Liao A., Mor G. Mechanisms of immune regulation by the placenta: Role of type I interferon and interferon-stimulated genes signaling during pregnancy. *Immunol. Rev.* 2022;308(1):9-24. <https://dx.doi.org/10.1111/imr.13077>.
11. Min J., Liu W., Li J. Emerging Role of Interferon-Induced Noncoding RNA in Innate Antiviral Immunity. *Viruses*. 2022;14(12):2607. <https://doi.org/10.3390/v14122607>.
12. Piccinni M.P., Raghupathy R., Saito S., Szekeres-Bartho J. Cytokines, Hormones and Cellular Regulatory Mechanisms Favoring Successful Reproduction. *Front. Immunol.* 2021;12:717808. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717808>.
13. Griffith O.W., Chavan A.R., Protopapas S., Maziarz J., Romero R., Wagner G.P. Embryo implantation evolved from an ancestral inflammatory attachment reaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2017;114(32):E6566-E6575. <https://doi.org/10.1073/pnas.1701129114>.
14. Gaynor L.M., Colucci F. Uterine Natural Killer Cells: Functional Distinctions and Influence on Pregnancy in Humans and Mice. *Front. Immunol.* 2017;8:467. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00467>.
15. Ezashi T., Imakawa K. Transcriptional control of IFNT expression. *Reproduction*. 2017;154(5):F21-F31. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0330>.
16. Hansen T.R., Sinedino L.D.P., Spencer T.E. Paracrine and endocrine actions of interferon tau (IFNT). *Reproduction*. 2017;154(5):F45-F59. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0315>.
17. Sánchez J.M., Mathew D.J., Passaro C., Fair T., Lonergan P. Embryonic maternal interaction in cattle and its relationship with fertility. *Reprod. Domest. Anim.* 2018;53 Suppl 2:20-27. <https://doi.org/10.1111/rda.13297>.
18. Geisert RD, Johnson GA, Burghardt RC. Implantation and Establishment of Pregnancy in the Pig. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 2015;216:137-163. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15856-3_8.
19. Mathew D.J., Lucy M.C., D Geisert R. Interleukins, interferons, and establishment of pregnancy in pigs. *Reproduction*. 2016;151(6):R111-122. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0047>.
20. Liu S., Diao L., Huang C., Li Y., Zeng Y., Kwak-Kim J.Y.H. The role of decidual immune cells on human pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2017;124:44-53. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.10.045>.
21. Zencclussen A.C., Hämmerling G.J. Cellular Regulation of the Uterine Microenvironment That Enables Embryo Implantation. *Front. Immunol.* 2015;6:321. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00321>.
22. Rinaldi S.F., Makieva S., Saunders P.T., Rossi A.G., Norman J.E. Immune cell and transcriptomic analysis of the human decidua in term and preterm parturition. *Mol. Hum. Reprod.* 2017;23(10):708-724. <https://doi.org/10.1093/molehr/gax038>.
23. Yellon S.M. Contributions to the dynamics of cervix remodeling prior to term and preterm birth. *Biol. Reprod.* 2017;96(1):13-23. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.142844>.

24. Menon R., Bonney E.A., Condon J., Mesiano S., Taylor R.N. Novel concepts on pregnancy clocks and alarms: redundancy and synergy in human parturition. *Hum. Reprod. Update.* 2016;22(5):535-560. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw022>
25. Gupta P., Singh M.P., Goyal K. Diversity of Vaginal Microbiome in Pregnancy: Deciphering the Obscurity. *Front. Public Health.* 2020;8:326. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00326>
26. Wylie K.M., Wylie T.N., Cahill A.G., Macones G.A., Tuuli M.G., Stout M.J. The vaginal eukaryotic DNA virome and preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018;219(2):189.e1-189.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.048>
27. Cross S.N., Potter J.A., Aldo P., Kwon J.Y., Pitruzzello M., Tong M., Guller S., Rothlin C.V., Mor G., Abrahams V.M. Viral Infection Sensitizes Human Fetal Membranes to Bacterial Lipopolysaccharide by MERTK Inhibition and Inflammasome Activation. *J. Immunol.* 2017;199(8):2885-2895. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700870>
28. Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е., Страбковская Н.Н. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов у женщин с преждевременными родами. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018;(2):52-55. <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-2-52-55>
29. Nadeau-Vallée M., Obari D., Quiniou C., Lubell W.D., Olson D.M., Girard S., Chemtob S. A critical role of interleukin-1 in preterm labor. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016;28:37-51. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.11.001>
30. Gilman-Sachs A., Dambaeva S., Salazar Garcia M.D., Hussein Y., Kwak-Kim J., Beaman K. Inflammation induced preterm labor and birth. *J. Reprod. Immunol.* 2018;129:53-58. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.06.029>
31. Oskovi Kaplan Z.A., Ozgu-Erdinc A.S. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *J. Pregnancy.* 2018;2018:8367571. <https://doi.org/10.1155/2018/8367571>
32. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. *Вопросы вирусологии.* 2018;63(1):10-18. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18>
33. Bayer A., Delorme-Axford E., Sleighter C., Frey T.K., Trobaugh D.W., Klimstra W.B., Emert-Sedlak L.A., Smithgall T.E., Kinchington P.R., Vadia S., Seveau S., Boyle J.P., Coyne C.B., Sadovsky Y. Human trophoblasts confer resistance to viruses implicated in perinatal infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;212(1):71.e1-71.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.07.060>
34. Arora N., Sadovsky Y., Dermody T.S., Coyne C.B. Microbial Vertical Transmission during Human Pregnancy. *Cell Host Microbe.* 2017;21(5):561-567. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.04.007>
35. Bayer A., Lennemann N.J., Ouyang Y., Bramley J.C., Morosky S., Marques E.T. Jr., Cherry S., Sadovsky Y., Coyne C.B. Type III Interferons Produced by Human Placental Trophoblasts Confer Protection against Zika Virus Infection. *Cell Host Microbe.* 2016;19(5):705-712. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.03.008>
36. Corry J., Arora N., Good C.A., Sadovsky Y., Coyne C.B. Organotypic models of type III interferon-mediated protection from Zika virus infections at the maternal-fetal interface. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2017;114(35):9433-9438. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707513114>
37. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Колмакова К.А., Шаметова Е.А., Веселкова И.Ю., Осмонова Ш.Р. Оценка эффективности методов профилактики COVID-19 у беременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2022; 21(3): 28–35. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-3-28-35>
38. Синчихин С.П., Брагина Г.С., Паршина О.В., Степанян Л.В., Насри О., Синчихина Е.С., Беркалиева А.Р. COVID-19 у беременных в свете актуальных данных. *Гинекология.* 2022;24(3):206-211. <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.3.201671>
39. Maudhoo A., Khalil A. Viral pulmonary infection in pregnancy - Including COVID-19, SARS, influenza A, and varicella. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2022;85(Pt A):17-25. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.06.006>
40. Минздрав Российской Федерации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Версия 5. 28.12.2021. 135 с. Ссылка активна на 06.07.2024. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/059/052/original/BMP_preg_5.pdf <https://sudact.ru/law/metodicheskie-rekomendatsii-organizatsiia-okazaniia-meditsinskoi-pomoshchi-beremennym/metodicheskie-rekomendatsii/>
41. Crow Y.J., Manel N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nat. Rev. Immunol.* 2015;15(7):429-440. <https://doi.org/10.1038/nri3850>
42. Andrade D., Kim M., Blanco L.P., Karumanchi S.A., Koo G.C., Redecha P., Kirou K., Alvarez A.M., Mulla M.J., Crow M.K., Abrahams V.M., Kaplan M.J., Salmon J.E. Interferon-α and angiogenic dysregulation in pregnant lupus patients who develop preeclampsia. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(4):977-987. <https://doi.org/10.1002/art.39029>
43. Robertson S.A., Chin P.Y., Femia J.G., Brown H.M. Embryotoxic cytokines-Potential roles in embryo loss and fetal programming. *J. Reprod. Immunol.* 2018;125:80-88. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.12.003>
44. Niikura M., Inoue S.I., Mineo S., Asahi H., Kobayashi F. IFNGR1 signaling is associated with adverse pregnancy outcomes during infection with malaria parasites. *PLoS One.* 2017;12(11):e0185392. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185392>
45. Pereira T.B., Thomaz E.B., Nascimento F.R., Santos A.P., Batista R.L., Bettiol H., Cavalli Rde C., Barbieri M.A., Silva A.A. Regulatory Cytokine Expression and Preterm Birth: Case-Control Study Nested in a Cohort. *PLoS One.* 2016;11(8):e0158380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158380>
46. Spence T., Allsopp P.J., Yeates A.J., Mulhern M.S., Strain J.J., McSorley E.M. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. *J. Pregnancy.* 2021;2021:6649608. <https://doi.org/10.1155/2021/6649608>
47. Deer E., Herrock O., Campbell N., Cornelius D., Fitzgerald S., Amaral L.M., LaMarca B. The role of immune cells and mediators in preeclampsia. *Nat. Rev. Nephrol.* 2023;19(4):257-270. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00670-0>
48. Jung E., Romero R., Yeo L., Diaz-Primera R., Marin-Concha J., Para R., Lopez A.M., Pacora P., Gomez-Lopez N., Yoon B.H., Kim C.J., Berry S.M., Hsu C.D. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2020;25(4):101146. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101146>
49. Jung E., Romero R., Yeo L., Diaz-Primera R., Marin-Concha J., Para R., Lopez A.M., Pacora P., Gomez-Lopez N., Yoon B.H., Kim C.J., Berry S.M., Hsu C.D. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(23):14574. <https://doi.org/10.3390/ijms232314574>

References:

1. Belokrinitskaya TE, Shapovalov KG. *Gripp i beremennost'*. Moscow : GEOTAR-Media; 2015. 144 p. (In Russian).
2. *Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy*. Version 16: RCOG, 15.12.2022. 61 p. (In Russian). Available at : <https://www.rcog.org.uk/media/ftzilsfj/2022-12-15-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v16.pdf>. Accessed: 23 Dezember, 2022.
3. Belokrinitskaya TE, Artymuk NV, Filippov OS, Frolova NI. COVID-19 in pregnant women of Siberia and the Russian Far East: 2-year results of the pandemic. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2022;4:47-54. (in Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.4.47-54>
4. Yang X, Tian Y, Zheng L, Luu T, Kwak-Kim J. The Update Immune-Regulatory Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Recurrent Pregnancy Losses. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):132. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms24010132>
5. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(8):469-482. <https://dx.doi.org/10.1038/nri.2017.64>

6. Zhou JZ, Way SS, Chen K. Immunology of Uterine and Vaginal Mucosae. *Trends Immunol.* 2018;39(4):355. <https://dx.doi.org/10.1016/j.it.2018.02.006>
7. Casazza RL, Lazear HM, Miner JJ. Protective and Pathogenic Effects of Interferon Signaling During Pregnancy. *Viral Immunol.* 2020;33(1):3-11. <https://dx.doi.org/10.1089/vim.2019.0076>
8. Bencze D, Fekete T, Pázmándi K. Correlation between Type I Interferon Associated Factors and COVID-19 Severity. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(18):10968. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms231810968>
9. Yockey LJ, Iwasaki A. Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development. *Immunity.* 2018;49(3):397-412. <https://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017>
10. Ding J, Maxwell A, Adzibololu N, Hu A, You Y, Liao A, Mor G. Mechanisms of immune regulation by the placenta: Role of type I interferon and interferon-stimulated genes signaling during pregnancy. *Immunol Rev.* 2022;308(1):9-24. <https://dx.doi.org/10.1111/immr.13077>
11. Min J, Liu W, Li J. Emerging Role of Interferon-Induced Noncoding RNA in Innate Antiviral Immunity. *Viruses.* 2022;14(12):2607. <https://doi.org/10.3390/v14122607>
12. Piccinni MP, Raghupathy R, Saito S, Szekeres-Bartho J. Cytokines, Hormones and Cellular Regulatory Mechanisms Favoring Successful Reproduction. *Front Immunol.* 2021;12:717808. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717808>
13. Griffith OW, Chavan AR, Protopapas S, Maziarz J, Romero R, Wagner GP. Embryo implantation evolved from an ancestral inflammatory attachment reaction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(32):E6566-E6575. <https://doi.org/10.1073/pnas.1701129114>
14. Gaynor LM, Colucci F. Uterine Natural Killer Cells: Functional Distinctions and Influence on Pregnancy in Humans and Mice. *Front Immunol.* 2017;8:467. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00467>
15. Ezashi T, Imakawa K. Transcriptional control of IFNT expression. *Reproduction.* 2017;154(5):F21-F31. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0330>
16. Hansen TR, Sinedino LDP, Spencer TE. Paracrine and endocrine actions of interferon tau (IFNT). *Reproduction.* 2017;154(5):F45-F59. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0315>
17. Sánchez JM, Mathew DJ, Passaro C, Fair T, Lonergan P. Embryonic maternal interaction in cattle and its relationship with fertility. *Reprod Domest Anim.* 2018;53 Suppl 2:20-27. <https://doi.org/10.1111/rda.13297>
18. Geisert RD, Johnson GA, Burghardt RC. Implantation and Establishment of Pregnancy in the Pig. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2015;216:137-163. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15856-3_8
19. Mathew DJ, Lucy MC, D Geisert R. Interleukins, interferons, and establishment of pregnancy in pigs. *Reproduction.* 2016;151(6):R111-122. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0047>
20. Liu S, Diao L, Huang C, Li Y, Zeng Y, Kwak-Kim JYH. The role of decidual immune cells on human pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2017;124:44-53. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.10.045>
21. Zenclussen AC, Hämmerling GJ. Cellular Regulation of the Uterine Microenvironment That Enables Embryo Implantation. *Front Immunol.* 2015;6:321. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00321>
22. Rinaldi SF, Makieva S, Saunders PT, Rossi AG, Norman JE. Immune cell and transcriptomic analysis of the human decidua in term and preterm parturition. *Mol Hum Reprod.* 2017;23(10):708-724. <https://doi.org/10.1093/molehr/gax038>
23. Yellon SM. Contributions to the dynamics of cervix remodeling prior to term and preterm birth. *Biol Reprod.* 2017;96(1):13-23. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.142844>
24. Menon R, Bonney EA, Condon J, Mesiano S, Taylor RN. Novel concepts on pregnancy clocks and alarms: redundancy and synergy in human parturition. *Hum Reprod Update.* 2016;22(5):535-560. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw022>
25. Gupta P, Singh MP, Goyal K. Diversity of Vaginal Microbiome in Pregnancy: Deciphering the Obscurity. *Front Public Health.* 2020;8:326. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00326>
26. Wylie KM, Wylie TN, Cahill AG, Macones GA, Tuuli MG, Stout MJ. The vaginal eukaryotic DNA virome and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(2):189.e1-189.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.048>
27. Cross SN, Potter JA, Aldo P, Kwon JY, Pitruzzello M, Tong M, Guller S, Rothlin CV, Mor G, Abrahams VM. Viral Infection Sensitizes Human Fetal Membranes to Bacterial Lipopolysaccharide by MERTK Inhibition and Inflammation Activation. *J Immunol.* 2017;199(8):2885-2895. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700870>
28. Anokhova LI, Belokrinskaya TE, Strambovskaya NN. Polymorphism of genes of proinflammatory cytokines in women with preterm birth. *Siberian Medical Review.* 2018;(2):52-55. (In Russian). <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-2-52-55>
29. Nadeau-Vallée M, Obari D, Quiniou C, Lubell WD, Olson DM, Girard S, Chemtob S. A critical role of interleukin-1 in preterm labor. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016;28:37-51. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.11.001>
30. Gilman-Sachs A, Dambaeva S, Salazar Garcia MD, Hussein Y, Kwak-Kim J, Beaman K. Inflammation induced preterm labor and birth. *J Reprod Immunol.* 2018;129:53-58. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.06.029>
31. Oskovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *J Pregnancy.* 2018;2018:8367571. <https://doi.org/10.1155/2018/8367571>
32. Ershov FI, Narovlyansky AN. Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60th anniversary of the discovery of interferons. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal).* 2018;63(1): 10-18. (In Russian). <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18>
33. Bayer A, Delorme-Axford E, Sleighter C, Frey TK, Trobaugh DW, Klimstra WB, Emert-Sedlak LA, Smithgall TE, Kinchington PR, Vadia S, Seveau S, Boyle JP, Coyne CB, Sadovsky Y. Human trophoblasts confer resistance to viruses implicated in perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(1):71.e1-71.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.07.060>
34. Arora N, Sadovsky Y, Dermody TS, Coyne CB. Microbial Vertical Transmission during Human Pregnancy. *Cell Host Microbe.* 2017;21(5):561-567. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.04.007>
35. Bayer A, Lennemann NJ, Ouyang Y, Bramley JC, Morosky S, Marques ET Jr, Cherry S, Sadovsky Y, Coyne CB. Type III Interferons Produced by Human Placental Trophoblasts Confer Protection against Zika Virus Infection. *Cell Host Microbe.* 2016 May;19(5):705-712. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.03.008>
36. Corry J, Arora N, Good CA, Sadovsky Y, Coyne CB. Organotypic models of type III interferon-mediated protection from Zika virus infections at the maternal-fetal interface. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(35):9433-9438. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707513114>
37. Belokrinskaya TE, Frolova NI, Kolmakova KA, Shametova EA, Veselkova IYu, Osmonova Sh.R. Assessment of the effectiveness of COVID-19 preventive measures in pregnant women. *Gynecology, obstetrics and perinatology.* 2022;21(3):28-35. (In Russian). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-3-28-35>
38. Sinchikhin SP, Bragina GS, Parshina OV, Stepanyan LV, Nasri O, Sinchikhina ES, Berkalieva AR. Current state of COVID-19 in pregnancy. *Gynecologia.* 2022;24(3):206-211. (In Russian). <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.3.201671>
39. Maudhoo A, Khalil A. Viral pulmonary infection in pregnancy - Including COVID-19, SARS, influenza A, and varicella. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;85(Pt A):17-25. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.06.006>
40. Ministry of Health of Russia. *Organization of medical care for pregnant women, women in labor, women in labor and newborns with a new coronavirus infection COVID-19.* Methodological recommendations. Version 5. 28.12.2021. 135 p. (in Russian). Available on: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachess/000/059/052/original/BMP_preg_5.pdf. Accessed: 06.07.2024
41. Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(7):429-440. <https://doi.org/10.1038/nri3850>
42. Andrade D, Kim M, Blanco LP, Karumanchi SA, Koo GC, Redecha P, Kirou K, Alvarez AM, Mulla MJ, Crow MK, Abrahams VM, Kaplan MJ, Salmon JE. Interferon- α and angiogenic dysregulation in pregnant lupus patients who develop preeclampsia. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(4):977-987. <https://doi.org/10.1002/art.39029>

43. Robertson SA, Chin PY, Femia JG, Brown HM. Embryotoxic cytokines-Potential roles in embryo loss and fetal programming. *J Reprod Immunol*. 2018;125:80-88. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.12.003>
44. Niikura M, Inoue SI, Mineo S, Asahi H, Kobayashi F. IFNGR1 signaling is associated with adverse pregnancy outcomes during infection with malaria parasites. *PLoS One*. 2017;12(11):e0185392. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185392>
45. Pereira TB, Thomaz EB, Nascimento FR, Santos AP, Batista RL, Bettiol H, Cavalli Rde C, Barbieri MA, Silva AA. Regulatory Cytokine Expression and Preterm Birth: Case-Control Study Nested in a Cohort. *PLoS One*. 2016;11(8):e0158380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158380>
46. Spence T, Allsopp PJ, Yeates AJ, Mulhern MS, Strain JJ, McSorley EM. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. *J Pregnancy*. 2021;2021:6649608. <https://doi.org/10.1155/2021/6649608>
47. Deer E, Herrock O, Campbell N, Cornelius D, Fitzgerald S, Amaral LM, LaMarca B. The role of immune cells and mediators in preeclampsia. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(4):257-270. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00670-0>
48. Jung E, Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R, Lopez AM, Pacora P, Gomez-Lopez N, Yoon BH, Kim CJ, Berry SM, Hsu CD. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(4):101146. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101146>
49. Jung E, Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R, Lopez AM, Pacora P, Gomez-Lopez N, Yoon BH, Kim CJ, Berry SM, Hsu CD. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14574. <https://doi.org/10.3390/ijms232314574>

Сведения об авторах

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).

Вклад в статью: написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0002-5447-4223

Витковский Юрий Антонович, доктор медицинских наук, профессор, врач-иммунолог медицинского центра «Медлюкс» (672000, Россия, г. Чита, ул. Бабушкина, д. 97).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0001-9244-1038

Фролова Наталья Ивановна, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-7433-6012

Статья поступила: 08.05.2024г.

Принята в печать: 30.08.2024г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Tatiana E. Belokrinitskaya, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Pediatrics, Chita State Medical Academy (39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the review; performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5447-4223

Prof. Yuri A. Vitkovsky, MD, DSc, Professor, Immunologist, Medlux Medical Center (97, Babushkina Street, Chita, 672000, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the review; performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9244-1038

Prof. Natalia I. Frolova, MD, DSc, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy (39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the review; performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7433-6012

Received: 08.05.2024

Accepted: 30.08.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.