

Роль цитокина фактора роста и дифференцировки-15 (GDF-15) при неразвивающейся беременности и его связь с маркерами оксидативного стресса

О.Г. Тишкова[✉], Л.В. Дикарева, К.М. Романенко

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

Аннотация

Цель. Исследование проведено с целью изучения уровня цитокина фактора роста и дифференцировки-15 (GDF-15) и его взаимосвязи с маркерами оксидативного стресса (ОС) в качестве предикторов неразвивающейся беременности (НВ).

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование 80 женщин, из которых 40 пациенток с диагнозом НВ на сроке 5–9 нед гестации составили основную группу исследования. В группу контроля вошли 40 женщин, решивших прервать беременность по желанию в аналогичные сроки. Маркеры ОС, включая малоновый диальдегид, карбонильные группы белков и антиоксидант супероксиддисмутазу, а также цитокин GDF-15 определяли в сыворотке крови, аспирационной жидкости и в тканях хориона у женщин с нормально протекающей и НВ на сроках 5–9 нед гестации.

Результаты. Результаты показали, что сложный баланс, поддерживаемый между продукцией активных форм кислорода и антиоксидантной активностью, при НВ смещен сторону окислительных реакций ($p < 0,05$) и сопряжен с неферментативным перекисным окислением липидов, а окислительный стресс может стать ведущим фактором в патогенезе НВ. Уровни цитокина GDF-15 статистически значимо выше определялись в аспирационной жидкости и тканях хориона у пациенток исследуемых групп, а низкие концентрации уровня GDF-15 у пациенток с НВ в аспирационной жидкости и тканях хориона определяют роль этого белка как важного регулятора провоспалительных молекул ($p < 0,05$). Кроме того, снижение уровня GDF-15 отрицательно коррелирует с маркерами ОС, такими как малоновый диальдегид и антиоксидант супероксиддисмутазы, что предполагает роль этого цитокина в процессах перекисидации и развитии ОС.

Заключение. На наш взгляд, изучение биомаркеров из независимых патологических путей в качестве предикторов невынашивания беременности позволит клиницистам более точно стратифицировать и прогнозировать риски ранних репродуктивных потерь.

Ключевые слова: оксидативный стресс, фактор дифференцировки роста-15, неразвивающаяся беременность

Для цитирования: Тишкова О.Г., Дикарева Л.В., Романенко К.М. Роль цитокина фактора роста и дифференцировки-15 (GDF-15) при неразвивающейся беременности и его связь с маркерами оксидативного стресса. Гинекология. 2023;25(4):383–388. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202439

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Role of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in missed miscarriage and its relationship to oxidative stress markers

Olga G. Tishkova[✉], Lyudmila V. Dikareva, Kristina M. Romanenko

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract

Aim. The study aimed to investigate the level of growth differentiation factor-15 (GDF-15) and its relationship to markers of oxidative stress (OS) as predictors of missed miscarriage (MM).

Materials and methods. A prospective cohort study of 80 females was conducted. The main group included 40 patients with MM at 5–9 weeks of gestation; the control group included 40 females with elective termination at the same gestation period. OS markers, including malonic dialdehyde, carbonyl groups of proteins, and the superoxide dismutase antioxidant enzyme, as well as the GDF-15, were measured in serum, aspiration fluid, and chorionic tissues in women with normal pregnancy and MM at 5–9 weeks of gestation.

Results. The results showed that the complex balance maintained between the production of reactive oxygen species and antioxidant activity in MM is shifted towards oxidative reactions ($p < 0.05$) and is associated with non-enzymatic lipid peroxidation, and OS can become a leading factor in the pathogenesis of MM. The GDF-15 levels were significantly higher in aspiration fluid and chorionic tissues in patients of the study groups; low concentrations of GDF-15 in MM patients in aspiration fluid and chorionic tissues highlight the role of this protein as an important regulator of proinflammatory molecules ($p < 0.05$). In addition, a decrease in the GDF-15 level negatively correlates with OS markers, such as malonic dialdehyde and the superoxide dismutase antioxidant enzyme, suggesting the role of this cytokine in peroxidation and OS development.

Conclusion. The study of biomarkers of independent pathological pathways as predictors of miscarriage will allow clinicians to stratify and predict the risks of early reproductive loss more accurately.

Keywords: oxidative stress, growth differentiation factor-15, missed miscarriage

For citation: Tishkova OG, Dikareva LV, Romanenko KM. Role of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in missed miscarriage and its relationship to oxidative stress markers. Gynecology. 2023;25(4):383–388. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202439

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Тишкова Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: tishkov2003@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1894-5809; SPIN-код: 8648-6527

[✉]Olga G. Tishkova – Cand. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University. E-mail: tishkov2003@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1894-5809; SPIN code: 8648-6527

Введение

Одной из частых форм ранних репродуктивных потерь среди клинически подтвержденных беременностей остается неразвивающаяся беременность (НБ). В связи со сложностью статистической обработки на сегодняшний день нет точных данных о частоте НБ в структуре невынашивания беременности. Согласно одним исследованиям, встречаемость данной патологии составляет около 2% при одноплодных и увеличивается вдвое при многоплодных беременностях, согласно другим, достигает 15% и возрастает с паритетом неудач гестации [1]. Однако достоверно установлено, что около 60–70% самопроизвольных прерываний беременности на ранних сроках обусловлены именно НБ [2].

Полиэтиологичность и многофакторность патогенетических механизмов НБ определяют сложность этой патологии среди других форм ранних репродуктивных потерь [3]. В то время как примерно 50% связаны с хромосомными аномалиями [4], остальные являются эуплоидными и могут происходить в результате нарушения процессов как имплантации, так и эмбриогенеза.

Роль процессов свободнорадикального окисления и клеточно-опосредуемых иммунных механизмов в патогенезе НБ продолжает активно изучаться. Установлено, что чрезмерный плацентарный оксидативный стресс (ОС) на ранних сроках беременности играет роль в патогенезе гестационного сахарного диабета, задержки роста и аномалий развития плода [5].

В случаях, когда под воздействием как экзогенных, так и эндогенных патологических факторов происходит нарушение баланса оксидантно-прооксидантной системы, в организме человека накапливается большое количество активных форм кислорода (АФК). Избыточное количество АФК запускает процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) с образованием вторичных соединений – альдегидов, особенно токсичным из которых является малоновый диальдегид (МДА), оказывающий повреждающее действие на клеточные мембраны и ее рецепторы. Патологическому окислительно-воздействию подвержены также белки и нуклеиновые кислоты. АФК, модифицируя аминокислотные остатки, образуют карбонильные группы, меняя не только первичную, но и вторичную и третичную структуры с формированием белок-белковых сшивок и S-S-мостиков [6].

В последние годы большой интерес вызывают биомаркеры из независимых патологических путей. Одним из таких маркеров является фактор роста и дифференцировки-15 (GDF-15), дивергентный член суперсемейства человеческого трансформирующего фактора роста β , также известный как ингибирующий макрофаги цитокин (MIF)-1 [7]. Как и другие белки семейства трансформирующего фактора роста β , этот цитокин регулирует миграцию и адгезию клеток, ремоделирование тканей, подавляя как развитие линии моноцитов/макрофагов, так и их способность продуцировать провоспалительные медиаторы. Исследования показали, что в физиологических условиях GDF-15 активно экспрессируется клетками трофобласта и в значимом для цитокина количестве определяется в амниотической жидкости и сыворотке крови (СК) беременных

женщин [8]. Кроме этого, GDF-15 выявлен в стромальных клетках, люминальных и железистых эпителиальных клетках децидуальной оболочки во время I триместра [9]. В работах S. Seegerer и соавт. (2012 г.) установлено, что GDF-15 может индуцировать образование в децидуальной ткани иммунотолерантного подтипа дендритных клеток [10]. Предполагается, что GDF-15 помогает поддерживать беременность, подавляя выработку провоспалительных цитокинов, регулируя инвазию трофобласта [11].

Установлено, что правильная координация уровня активируемых иммунными клетками цитокинов как воспалительного, так и провоспалительного действия может стать решающей в исходах беременности. Согласно данным S. Tong и соавт., увеличение уровня GDF-15 в СК на ранних сроках может играть иммуномодулирующую роль и способствовать успешному течению беременности [12]. Однако GDF-15 также широко известен как стресс-индуцируемый белок, активируемый в ответ на клеточное повреждение и воспаление [13]. Исследования A. Simm и соавт. (2008 г.) показали, что ОС может индуцировать экспрессию GDF-15 с помощью факторов транскрипции p53 или протеина ранней реакции роста-1 [14].

Цель исследования – определить уровень и проанализировать взаимосвязь цитокина GDF-15 и биохимических маркеров ОС у женщин с нормально прогрессирующей и НБ в качестве предикторов невынашивания беременности ранних сроков.

Материалы и методы

Научная работа одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» (выписка из протокола заседания №3 от 18.10.2016) и выполнялась в соответствии со стандартами и принципами Хельсинкской декларации при наличии добровольного информированного согласия всех обследованных пациенток. Проведено проспективное когортное исследование 80 женщин, из которых 40 пациенток с диагнозом НБ на сроке 5–9 нед гестации составили основную группу исследования. В группу контроля вошли 40 женщин, решивших прервать беременность по желанию в аналогичные сроки. Прерывание беременности по желанию пациенток проводили методом вакуум-аспирации полости матки. Из исследования исключены пациентки с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, с индексом массы тела >25, эндокринной патологией, маточным фактором невынашивания, антифосфолипидным синдромом и врожденными тромбофилиями в анамнезе, также женщины, у которых беременность протекала на фоне рвоты беременных и с подтвержденным патологическим кариотипом плода, и пациентки, у которых беременность наступила в результате программ экстракорпорального оплодотворения. После сбора анамнеза, стандартного клинико-диагностического обследования и формирования групп с использованием критериев исключения всем пациенткам проводился забор крови из периферической вены, а в ходе выполнения вакуум-аспирации получены аспирационная жидкость (АЖ) из полости матки и ткани хориона.

Определение скорости ПОЛ проводили по способности тиобарбитуровой кислоты реагировать с МДА в биологии-

Дикарева Людмила Васильевна – д-р. мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: dikareval@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9179-1669

Романенко Кристина Михайловна – студентка педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: kris_romanenko0@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8045-0110

Lyudmila V. Dikareva – D. Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University. E-mail: dikareval@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9179-1669

Kristina M. Romanenko – Student, Astrakhan State Medical University. E-mail: kris_romanenko0@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8045-0110

Таблица 1. Особенности репродуктивной функции и акушерско-гинекологической патологии пациенток исследуемых групп**Table 1. Features of reproductive function and obstetric-gynecological pathology of patients**

Особенности репродуктивной функции	Группа контроля (n=40), абс. (%)	НБ (n=40), абс. (%)
Роды	33 (82,5)	16 (40)*
Самопроизвольный выкидыш	2 (5)	9 (22,5)*
Два и более искусственных аборта	11 (27,5)	5 (12,5)*
Искусственный аборт	29 (72,5)	9 (22,5)*
Операция кесарева сечения	7 (17,5)	12 (29,2)*
Ранее перенесенная НБ	2 (5)	14 (35)*
Две и более НБ в анамнезе	0 (0)	5 (12,5)*
Внематочная беременность	2 (5)	0 (0)
Хронический сальпингоофорит, метроэндометрит	5 (12,5)	8 (20)*
Кисты яичников	0 (0)	3 (7,5)*
Эндометриоз тела матки	2 (5)	5 (12,5)*
Бесплодие	0 (0)	7 (17,1)*
Миома матки	5 (12,5)	8 (20)*

*Здесь и далее в табл. 2–4: различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таблица 2. Показатели уровней биохимических маркеров оксидативного стресса**Table 2. Levels of biochemical markers of oxidative stress**

Обследованные группы	Уровни биохимических маркеров ОС					
	МДА, мкмоль/л		КГБ, нмоль/мг		СОД, у.е./мг	
	СК	АЖ	СК	АЖ	СК	АЖ
Группа исследования (n=40)	3,1±0,24*	8,8±0,37*	55,9±0,23*	32,2±0,82*	22,6±0,41	32,2±0,34
Группа контроля (n=40)	2,8±0,2	4,0±0,42	36,7±1,54	13,3±0,38	24,6±0,71	24,9±0,41

ческих субстратах по методике И.Д. Стальной, Т.Г. Гаришвили (1977 г.), в модификации Е.А. Строева и Е.Г. Макарова (1986 г.) [15]. Также определялась скорость исходного ПОЛ (исх. ПОЛ), спонтанного (сп. ПОЛ) и аскорбатзависимого (аск. ПОЛ) в тканях хориона, которая измерялась в нмоль/ч образованного МДА. Окислительную модификацию белков выполняли, используя методику Е.Е. Дубининой и соавт., основанную на качественной реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином и регистрации уровня карбонильных производных (Е.Е. Дубинина и соавт., 1995) [16]. Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) – металлофермента, который активно защищает мембраны клеток от повреждающего воздействия свободных радикалов, выполняли по методу С. Чевари и соавт. (1985 г.), который основан на способности СОД конкурировать с нитросиним тетразолием за супероксидные анионы [17]. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре Beckman Coulter DU-800 при длине волны 540 нм. Активность СОД рассчитывали (в процентах блокирования) по формуле:

$$\% \text{ блокирования} = (E_0 - E_{\text{пр}}) / E_0 \times 100\%,$$

где E_0 – экстинкция реакционной смеси в отсутствие СОД (нулевой пробы); $E_{\text{пр}}$ – экстинкция исследуемой пробы в состоянии равновесия.

СОД в гомогенате тканей хориона определяли количественным методом с помощью прямого иммуноферментного анализа с использованием микропланшетного фотометра Stat Fax 4200 (США).

Уровень GDF-15 в исследуемых биологических жидкостях и тканях определяли количественным методом с помощью прямого иммуноферментного анализа с использованием микропланшетного фотометра Stat Fax 4200 (США), аналитического набора Human GDF-15/MIC-1 ELISA (BioVendor, Чехия) с диапазоном измерения 22–4480 пг/мл и чувствительностью 22 пг/мл. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 6.

Описание количественных признаков при нормальном или близком к нормальному распределению представлено в виде $M(S)$, где M – выборочная средняя величина, S – стандартное отклонение, и доверительного интервала – ДИ (5–95%). При распределении, отличном от нормального, данные представляли с использованием медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей ($Q1-Q3$) в виде $Me [25-75\%]$. Качественные признаки описывали в процентах (%) и абсолютных значениях (n/N). Для сравнения групп по качественным признакам применяли критерий Фишера (F) с поправкой Йетса. Достоверность различия двух независимых выборок оценивали с использованием параметрического t -критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни. Связь между количественными показателями оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате изучения клинико-анамнестических данных установлено, что средний возраст пациенток исследуемых групп не имел статистически значимой разницы в группах и составил 30,7 (ДИ 29,5–31,8; $p=0,895$). В группе исследования 39 (97,5%) пациенток состояли в браке, в группе контроля – 33 (82,5%; $p=0,0624$). В группе исследования средний возраст супругов составил 33,2 года (ДИ 31,5–34,8), в группе контроля – 34,9 года (ДИ 33,2–36,5) и не имел статистически достоверного различия ($p=0,1416$). Анализ данных соматической патологии показал, что у пациенток исследуемой группы хронические заболевания почек ($p=0,4225$), хроническая анемия ($p=0,3476$) в анамнезе встречались достоверно чаще. При изучении гинекологического анамнеза у пациенток исследуемых групп статистически достоверных различий в менархе ($p=1,000$), регулярности ($p=0,6712$) и длительности менструального цикла ($p=0,8932$) не установлено. Анализ показателей репродуктивной функции и акушерско-гинекологической патологии представлен в табл. 1.

Ранее мы уже изучали концентрации уровня биохимических маркеров ОС, таких как МДА, карбонильные группы белков (КГБ) и СОД в СК и АЖ, у пациенток с НБ и определили их как потенциальные прогностические маркеры невынашивания беременности (табл. 2).

В исследовании мы продолжили изучение содержания маркеров ОС (исх., сп. и аск. ПОЛ по уровню МДА) и СОД, но уже в тканях хориона у пациенток с прогрессирующей и НБ (табл. 3).

Содержание уровня GDF-15 в СК здоровых небеременных женщин ранее представлено в работах А.С. Гончаровой (2016 г.), где показатель составил 974,1 пг/мл [18].

В нашем исследовании уровень GDF-15 определяли в СК, АЖ и тканях хориона у женщин с нормальной, прогрессирующей и с НБ (табл. 4).

Целью работы стало также установить связь между биохимическими показателями, которую определяли, используя корреляционный анализ Спирмена (табл. 5).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что статистически значимые уровни маркеров ОС и цитокина GDF-15 определялись преимущественно в АЖ и тканях хориона, что подтверждает теорию о роли локального гомеостаза и его баланса для развития нормальной беременности, а также центральную роль хориона/плаценты не только в материнском гомеостазе и адаптации, но и в развитии тяжелых осложнений беременности [19].

В I триместре беременности в связи с началом материнского кровообращения в плаценте отмечается резкий рост АФК в трофобласте, и это совпадает с увеличением плацентарной активности антиоксидантов. Однако если способность синтезировать новые антиоксиданты недостаточна для удаления избыточного количества АФК, развивается ОС. Ранее уже говорилось, что для оценки риска окислительного повреждения важным является определение уровня оксидантов и антиоксидантов [20]. Результаты нашего исследования показали, что сложный баланс, поддерживаемый между продукцией АФК и антиоксидантной активностью, при НБ смещен в сторону окислительных реакций ($p < 0,05$). Повышение уровня СОД – одного из главных ферментов антиоксидантной защиты при НБ ($p < 0,05$) – также свидетельствует о развитии ОС. В иницировании ПОЛ принимают участие одни и те же радикалы, но существуют определенные различия, обусловленные особенностями начальных стадий цепной радикальной реакции. Это ферментативные НАДН- и НАДФН-зависимые, протекающие в эндоплазматическом ретикулуме, и неферментативная (аскорбатзависимая), протекающая во всех мембранных структурах, где процесс восстановления железа из Fe^{3+} до Fe^{2+} сопряжен с окислением аскорбиновой кислоты. Дисбаланс аскорбиновой кислоты может влиять на концентрацию Fe^{2+} и его прооксидатное действие на ненасыщенные жирные кислоты в биологических мембранах. Наше исследование показало, что процессы ПОЛ как по ферментативному, так и по неферментативному путям активнее протекают у пациенток с НБ ($p < 0,05$), где показатель аск. ПОЛ значительно выше показателей сп. ПОЛ и исх. ПОЛ в тканях хориона ($p < 0,05$).

Изучение уровня цитокина GDF-15 показало, что в СК у беременных женщин этот показатель значительно выше, чем у небеременных ($p < 0,05$), что согласуется с данными работ M. Calvert и соавт. (2022 г.) [20]. Ранее в работах S. Tong и соавт. (2004 г.) по изучению GDF-15 установлено значительное снижение этого показателя в СК у женщин с самопроизвольным выкидышем [12]. В результате нашего исследования статистически значимого различия уровня GDF-15 в СК исследуемых групп не получено ($p > 0,05$). Однако статистически выше показатель GDF-15 оказался в АЖ и тканях хориона исследуемых групп ($p < 0,05$), что подтверждает теорию о том, что трофобластические клетки являются основным источником этого цитокина, и теорию локального аутокринного механизма воздействия этого белка на плод.

Точная роль GDF-15 во время беременности до конца не изучена. Однако установлено, что внутриутробное воспаление и выраженная продукция провоспалительных цитокинов связана с отторжением плода и прерыванием беременности. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что GDF-15 обладает иммуномодулирующей ролью, подавляет продукцию провоспалительных медиаторов,

Таблица 3. Показатели уровней биохимических маркеров окислительного стресса. Данные на 2014 г.

Table 3. Levels of biochemical markers of oxidative stress. Data for 2014

Обследованные группы	Скорость ПОЛ по уровню МДА в тканях хориона, нм/ч			СОД в тканях хориона, нг/мл
	сп. ПОЛ	аск. ПОЛ	исх. ПОЛ	
Группа исследования (n=40)	7,75 [6,27–8,49]*	16,61 [13,66–24,73]*	6,46 [5,35–7,75]*	245,8±24,8*
Группа контроля (n=40)	5,72 [3,57–7,75]	13,56 [7,93–16,24]	4,61 [2,35–7,01]	121,5±15,3
p	0,007	0,009	0,019	0,0008

Таблица 4. Уровень GDF-15 в биологических жидкостях и тканях хориона исследуемых групп

Table 4. Serum level of GDF-15 in biological fluids and tissues of the chorion of the studied groups

Обследованные группы	Уровень GDF-15, пг/мл		
	СК	АЖ	Ткани хориона
Группа исследования (n=40)	1593,2±232,3	5548,5 [5232,4–5746,6]	3259±905
Группа контроля (n=40)	1724,2±146,9*	7814,1 [3802,4–5265,8]*	4756,3±696*
p	0,6974	0,0012	0,0016

Таблица 5. Ранговые корреляции Спирмена биохимических маркеров пациенток исследуемых групп

Table 5. Spearman's rank correlations of biochemical markers in patients of the studied groups

Обследованные группы	Биохимические маркеры корреляционного анализа	Показатель корреляционного анализа (R)	p
Группа контроля (n=40)	GDF-15 в СК и МДА в АЖ	-0,5	0,0349
	GDF-15 в СК и сп. ПОЛ хориона	0,4	0,0158
	GDF-15 в СК и GDF-15 ткани хориона	0,4	0,0373
	GDF-15 в АЖ и СОД СК	-0,38	0,0103
Группа исследования (n=40)	GDF-15 в АЖ и сп. ПОЛ ткани хориона	-0,41	0,0241
	GDF-15 в АЖ и МДА СК	-0,4	0,0471
	GDF-15 в АЖ и аск. ПОЛ в тканях хориона	-0,5	0,0199
	GDF-15 ткани хориона и СОД ткани хориона	-0,7	0,0921

способствуя поддержанию беременности. Результаты того, что у пациенток с НБ уровень GDF-15 в исследуемых тканях хориона и АЖ оказался статистически ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), подтверждают эту гипотезу [10].

Корреляционный анализ в нашей работе показал, что при нормально протекающей беременности отмечаются положительная умеренная корреляционная связь между уровнем GDF-15 в СК и тканях хориона $r=0,4$ ($p=0,0373$), отрицательная корреляционная связь между уровнем GDF-15 в СК и МДА в АЖ, $r=-0,5$ ($p=0,0349$), положительная корреляционная связь между уровнем GDF-15 и уровнем сп. ПОЛ в тканях хориона, где $r=0,4$ (0,0158).

У пациенток с НБ установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем МДА в СК и GDF-15 в АЖ, $r=-0,4$ ($p=0,0471$), отрицательная корреляция между уровнем GDF-15 в АЖ и уровнем аск. ПОЛ в тканях хориона, $r=-0,4$ ($0,0199$).

Активация процессов ПОЛ способна вызвать изменения информационных сигналов, проходящих от внеклеточных регуляторов к внутриклеточным эффекторным системам, и привести к нарушению адаптационной способности клеток. На основании корреляционного анализа можно предположить, что ОС, который имеет место при НБ, также оказывает влияние на выработку цитокина GDF-15. Такая корреляция убедительно подтверждает гипотезу о том, что недостаточное ингибирование GDF-15 может являться одной из причин НБ.

Заключение

Раскрытие сигнальных событий, инициируемых ОС, а также понимание физиологической функции цитокина GDF-15 и его роли при беременности и ее осложнениях важны для лучшего понимания патогенеза НБ. В настоящее время необходимо продолжить исследования в этом направлении, что позволит перейти на следующий, более важный этап поиска специфических биомаркеров или их комбинации с целью повышения точности и специфичности диагностики этого осложнения беременности, а также разработать новые методы лечения, направленные на коррекцию нарушений, ведущих к неудачам имплантации.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.Г. Тишкова – концепция и дизайн исследования, сбор, обработка материала и статистическая обработка результатов, написание текста рукописи; К.М. Романенко – сбор, обработка материала и статистическая обработка результатов; Л.В. Дикарева – редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. O.G. Tishkova – concept and design of the study, collection and processing of the material and statistical processing of the results, writing the text of the manuscript; K.M. Romanenko – collection and processing of the material and statistical processing of the results; L.V. Dikareva – editing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» (№3 от 18.10.2016). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of the Astrakhan State Medical University (protocol No. 1 of 18.10.2016). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Quenby S, Gallos I, Dhillon-Smith R, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658-67. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00682-6
2. Неразвивающаяся беременность в анамнезе: реабилитация и подготовка к следующей гестации. Методические рекомендации Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). М.: StatusPraesens, 2021. Режим доступа: <https://praesens.ru/files/2021/web/nerazber.pdf?ysclid=l6jeya9kiu290608178>. Ссылка активна на 10.08.2022 [Nerazvivaiushchiasia beremennost' v anamneze: reabilitatsiia i podgotovka k sleduyushchei gestatsii. Metodicheskie rekomendatsii Mezhdistsiplinarnoi assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoi meditsiny (MARS). Moscow: Editorial staff of Status Praesens, 2021. Available at: <https://praesens.ru/files/2021/web/nerazber.pdf?ysclid=l6jeya9kiu290608178>. Accessed: 10.08.2022 (in Russian)].
3. Малышкина А.И., Григушкина Е.В., Таланова И.Е. Факторы риска угрозы прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием: анализ анкетного опроса 353 беременных женщин. *Гинекология*. 2022;24(2):126-31 [Malyschkina AI, Grigushkina EV, Talanova IE. Risk factors for threatened miscarriage in women with recurrent miscarriage: analysis of a questionnaire survey of 353 pregnant women. *Journal of Gynecology*. 2022;24(2):126-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2022.2.201342
4. Colley E, Hamilton S, Smith P, et al. Potential genetic causes of miscarriage in euploid pregnancies: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):452-72. DOI:10.1093/humupd/dmz015
5. Schoots M, Gordijn S, Scherjon S, et al. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*. 2018;69:153-61. DOI:10.1016/j.placenta.2018.03.003
6. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiology*. 2006;141(2):312-22. DOI:10.1104/pp.106.077073
7. Тишкова О.Г., Дикарева Л.В., Шварев Е.Г., и др. Роль фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) в регуляции и развитии осложнений беременности. *Астраханский медицинский журнал*. 2022;17(1):14-22 [Tishkova OG, Dikareva LV, Shvarev EG, et al. The role of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in the regulation and development of pregnancy complications. *Astrakhan Medical Journal*. 2022;17(1):14-22 (in Russian)]. DOI:10.48612/agmu/2022.17.1.14.22
8. Moore A, Brown D, Fairlie W, et al. The transforming growth factor-ss superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4781-8. DOI:10.1210/jcem.85.12.7007
9. Marjono A, Brown D, Horton K, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 in gestational tissues and maternal serum in normal and pre-eclamptic pregnancy. *Placenta*. 2003;24(1):100-6. DOI:10.1053/plac.2002.0881
10. Segerer S, Rieger L, Kapp M, et al. MIC-1 (a multifunctional modulator of dendritic cell phenotype and function) is produced by decidual stromal cells and trophoblasts. *Hum Reprod*. 2012;27(1):200-9. DOI:10.1093/humrep/der358
11. Hong W, Chen J, Ma H, Li X. Fragile X-Related Protein 1 (FXR1) Promotes Trophoblast Migration at Early Pregnancy via Downregulation of GDF-15 Expression. *Reprod Sci*. 2022;29(1):110-21. DOI:10.1007/s43032-021-00693-1
12. Tong S, Marjono B, Brown D, et al. Serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC 1) as a predictor of miscarriage. *Lancet*. 2004;363(9403):129-30. DOI:10.1016/S0140-6736(03)15265-8

13. Liu H, Wang H, Tao L, et al. Stress-induced growth-differentiation factor 15 plays an intriguing role in cardiovascular diseases. *Chin Med J*. 2013;126(7):1350-4.
14. Simm A, Nass N, Bartling B, et al. Potential biomarkers of ageing. *Biol Chem*. 2008;389(3):257-65. DOI:10.1515/BC.2008.034
15. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977; с. 66-8 [Stalnaya ID. Metod opredeleniia malonovogo dial'degida s pomoshch'iu tiobarbiturovoi kisloty. Sovremennyye metody v biokhimii. Pod red. VN Orekhovicha. Moscow: Medicine, 1977; p. 66-8 (in Russian)].
16. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопросы медицинской химии*. 1995;41(1):26-7 [Dubinina EE, Burmistrov SO, Khodov DA. Oxidative modification of human blood serum proteins, a method for its determination. *Questions of Medical Chemistry*. 1995;41(1):26-7 (in Russian)].
17. Чевари С., Чабан И., Сеней И. Роль СОД в окислительных процессах клетки и метод ее определения в биологических материалах. *Лабораторное дело*. 1985;11:578-81 [Chevari S, Chaba I, Senei I. The role of SOD in the oxidative processes of the cell and the method of its determination in biological materials *Laboratory Work*. 1985;11:578-81 (in Russian)].
18. Гончарова А.С. Диагностическая значимость факторов роста и дифференцировки клеток при различных вариантах течения беременности: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ростов-на-Дону, 2016. Режим доступа: https://viewer.rusneb.ru/ru/000199_000009_006662443?page=1&rotate=0&theme=white. Ссылка активна на 07.08.2022 [Goncharova AS. Diagnosticheskaya znachimost' faktorov rosta i differentsirovki kletok pri razlichnykh variantakh techeniya beremennosti: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Rostov-on-Don, 2016. Available at: https://viewer.rusneb.ru/ru/000199_000009_006662443?page=1&rotate=0&theme=white. Accessed: 07.08.2022 (in Russian)].
19. Ghneim H, Alshebly M. Biochemical Markers of Oxidative Stress in Saudi Women with Recurrent Miscarriage. *J Korean Med Sci*. 2016;31(1):98-105. DOI:10.3346/jkms.2016.31.1.98
20. Calvert M, Kalra B, Patel A, et al. Serum and urine profiles of TGF- β superfamily members in reproductive aged women. *Clin Chim Acta*. 2022;1(524):96-100. DOI:10.1016/j.cca.2021.12.002

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023