



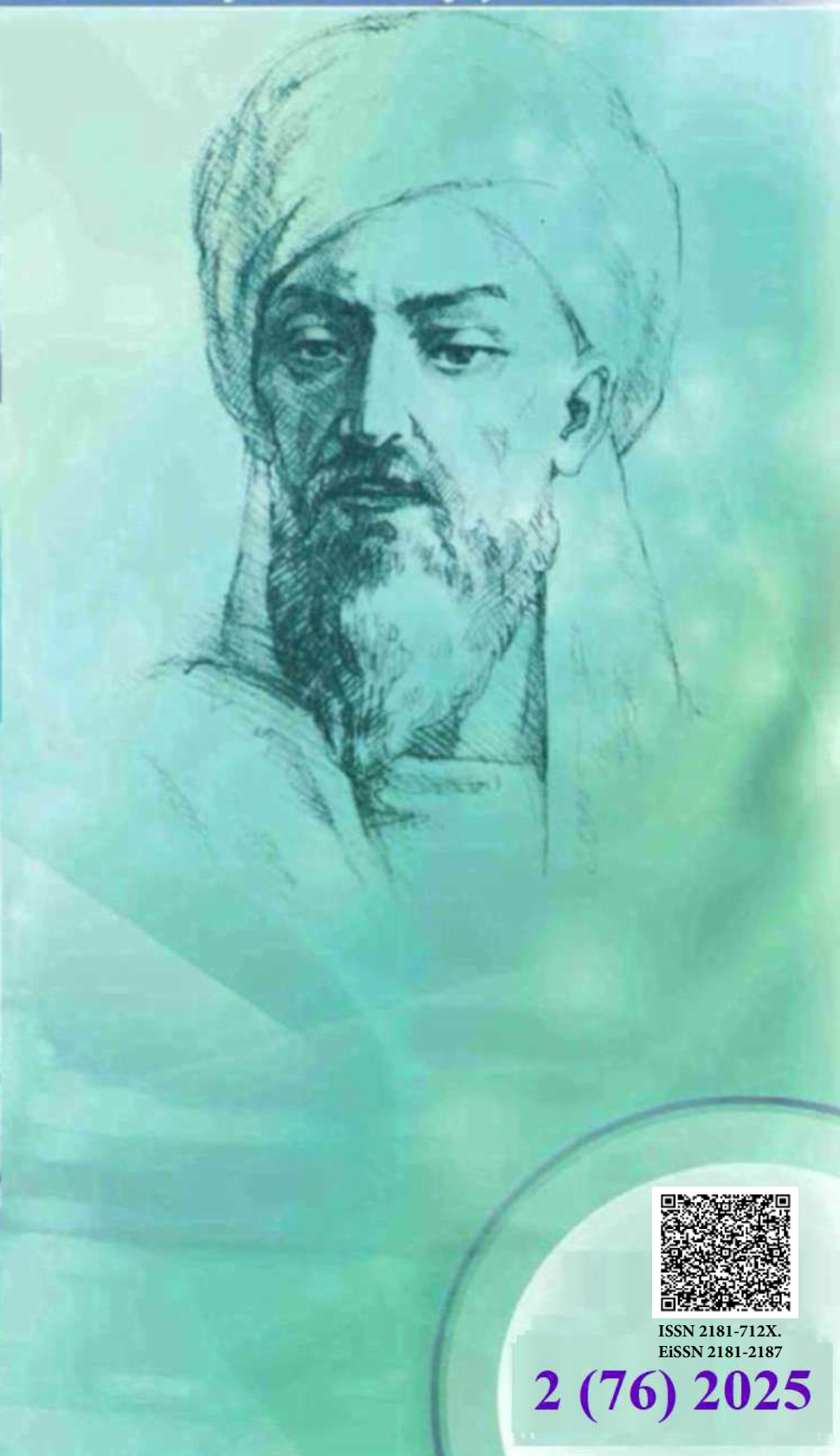
New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

2 (76) 2025

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

2 (76)

2025

февраль

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.01.2025, Accepted: 03.02.2025, Published: 10.02.2025

УДК 618.177-089.888.11]-078.33:616.69-008.8

ВЛИЯНИЕ ПОЛОВЫХ ИНФЕКЦИЙ НА МОДИФИКАЦИИ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК ЛЕЙКОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ВЫКИДЫШАМИ НА РАННИХ СРОКАХ

Мухитдинова Камола Ойбековна <https://orcid.org/0000-0003-1322-4292>

E-mail: kamosha.muhitdinova@mail.ru

Алейник Владимир Алексеевич <https://orcid.org/007-0741-7804-4687>

E-mail: aleynik.vladimir@mail.ru

Бабич Светлана Михайловна <https://orcid.org/0000-0002-9811-9055>

E-mail: bsm959@mail.ru

Негматшаева Хабиба Набиевна <https://orcid.org/0000-0002-3146-4954>

E-mail: negmatshaeva-@inbox.ru

Джурсаев Бобуржон Мукумжонович <https://orcid.org/0000-0003-3706-2865>

E-mail: mirzo-bobur91@mail.ru

Андижанский государственный медицинский институт Узбекистон,
Андижон, Ул. Атабеков 1 Тел:(0-374)223-94-60. E-mail: info@adti

✓ Резюме

В исследовании анализировалось, как генитальные инфекции влияют на метилирование ДНК лейкоцитов у женщин, сталкивающихся с невынашиванием на ранних стадиях беременности. Выводы показывают, что у женщин, которые смогли завершить беременность и роды, но имели генитальные инфекции до зачатия, наблюдалось гармоничное соотношение провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 β) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, а также сбалансированные уровни матриксных металлопротеиназ и умеренные эпигенетические изменения. Эти факторы способствуют адекватной иммунной регуляции, что, в свою очередь, поддерживает успешное течение беременности даже в наличии инфекции. В противовес этому, женщины, пережившие выкидыши на сроке до 12 недель и имеющие генитальные инфекции до беременности, демонстрируют иные иммунные реакции и меньшую устойчивость к осложнениям, что подчеркивает важность баланса иммунного ответа в контексте репродуктивного здоровья. Выраженный дисбаланс цитокинов (высокие ФНО- α , ИЛ-1 β ; низкий ИЛ-10) свидетельствует о чрезмерном воспалении и риске осложнений, связанных с выкидышами. Значительное повышение ММП и снижение ИММП могут нарушать целостность тканей, ухудшая условия для беременности. Увеличение метилирования ДНК (повышенная DNMT1 и 5-метил-2'-дезоксцитидин) указывает на эпигенетические нарушения, потенциально влияющие на иммунную адаптацию и репродуктивную функцию.

Ключевые слова: интерлейкины, протеазы, ингибиторы протеаз, ДНК метилтрансферазы 1, ранние сроки беременности, невынашивание беременности, метилирование ДНК, генитальные инфекции.

JINSIY INFEKTSIYALARNING ERTA HOMILADOR BO'LGAN AYOLLARDA OQ QON HUYAYRALARI DNK METILATSIYASINING MODIFIKATSIYASIGA TA'SIRI

Mukhitdinova K.O., Aleinik V.A., Babich S.M., Negmatshaeva Kh.N., Zhuraev B.M.

Andijon davlat tibbiyot instituti O'zbekiston, Andijon, Otabekov 1 Tel: (0-374) 223-94-60.
E.mail: info@adti

✓ Rezyume

Tadqiqot homiladorlikning dastlabki bosqichlarida tushishga duch kelgan ayollarda genital infeksiyalar oq qon hujayralari DNK metilatsiyasiga qanday ta'sir qilishini tahlil qildi. Topilmalar



shuni ko'rsatadiki, homiladorlik va tug'ilishni yakunlay olgan, ammo kontseptsiyadan oldin jinsiy a'zolar infeksiyasiga ega bo'lgan ayollarda yallig'lanishga qarshi (TNF- α , IL-1 β) va yallig'lanishga qarshi (IL-10) sitokinlarning uyg'un nisbati, shuningdek, matritsali metalloproteinazalarning muvozanatli darajasi va o'rtacha epigenetik o'zgarishlar kuzatilgan. Ushbu omillar immunitetni etarli darajada tartibga solishga yordam beradi, bu esa o'z navbatida infeksiya mavjud bo'lganda ham homiladorlikning muvaffaqiyatli o'tishini qo'llab-quvvatlaydi. Bundan farqli o'laroq, 12 haftagacha Abortdan omon qolgan va homiladorlikdan oldin jinsiy a'zolar infeksiyasiga chalingan ayollar turli xil immunitet reaksiyalarini va asoratlarga nisbatan kamroq qarshilik ko'rsatadilar, bu reproduktiv salomatlik sharoitida immunitet reaksiyasini muvozanatlash muhimligini ta'kidlaydi. Sitokinlarning aniq muvozanati (yuqori TNF- α , IL-1 β ; past IL-10) haddan tashqari yallig'lanish va tushish bilan bog'liq asoratlar xavfini ko'rsatadi. MMP ning sezilarli darajada oshishi va IMMP pasayishi to'qimalarning yaxlitligini buzishi, homiladorlik sharoitlarini yomonlashtirishi mumkin. DNK metilatsiyasining ko'payishi (DNMT1 va 5-metil-2'-deoksitsitidinning ko'payishi) immunitet moslashuvi va reproduktiv funktsiyaga ta'sir qilishi mumkin bo'lgan epigenetik buzilishlarni ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: interleykinlar, proteazlar, proteaza ingibitorlari, DNK metiltransferaza 1, erta homiladorlik, abort, DNK metilatsiyasi, genital infeksiyalar.

EFFECT OF GENITAL INFECTIONS ON THE ALTERATION OF LEUKOCYTE DNA METHYLATION IN WOMEN WITH EARLY PREGNANCY

Mukhitdinova K.O., Aleinik V.A., Babich S.M., Negmatshaeva Kh.N., Zhuraev B.M.

Andijan State Medical Institute, 170100, Uzbekistan, Andijan, Atabekova st.1

Тел:(0-374)223-94-60. E-mail: info@adti

✓ Resume

The study analyzed how genital infections affect leukocyte DNA methylation in women facing early pregnancy failure. The findings show that women who were able to complete pregnancy and labor but had genital infections before conception had a harmonious ratio of pro-inflammatory (TNF- α , IL-1 β) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines, as well as balanced levels of matrix metalloproteinases and moderate epigenetic changes. These factors contribute to adequate immune regulation, which in turn supports a successful pregnancy even in the presence of infection. In contrast, women who experienced miscarriages before 12 weeks' gestation and had genital infections prior to pregnancy show different immune responses and less resistance to complications, emphasizing the importance of immune response balance in the context of reproductive health. A pronounced cytokine imbalance (high FNO- α , IL-1 β ; low IL-10) is indicative of excessive inflammation and the risk of complications associated with miscarriages. Significant increase in MMP and decrease in TIMP can compromise tissue integrity, worsening the conditions for pregnancy. Increased DNA methylation (elevated DNMT1 and 5-methyl-2'-deoxycytidine) indicates epigenetic disorders potentially affecting immune adaptation and reproductive function.

Keywords: interleukins, proteases, protease inhibitors, DNA methyltransferase 1, early pregnancy, pregnancy failure, DNA methylation, genital infections.

Актуальность

Бактерии вызывают изменения в ДНК и паттерне метилирования гистонов у хозяина путем секреции бактериальных эффекторных белков или захвата метилтрансфераз хозяина через бактериальные структуры и молекулярные стимулы [5]. Изменения в метилировании влияют на сигнальные пути, факторы транскрипции, структуру хроматина, рецепторы хозяина и микро-РНК. Это приводит к изменению экспрессии генов, участвующих в иммунном ответе, что позволяет избегать иммунного ответа, выживать бактериям и репликацию внутри клетки хозяина. В конечном итоге эти эпигенетические изменения способствуют эффективному инфицированию [2]. Исследования соединений, нацеленных на метилтрансферазы, показывают клиническую значимость в лечении заболеваний, при которых нарушены эпигенетические паттерны. Исследования эпигенетики и ингибиторов метилтрансфераз при инфекции могут

помочь лучше понять молекулярные механизмы инфекции. Конкретные химические ингибиторы могут помочь ответить на эти вопросы [7]. Это может способствовать выявлению новых стратегий лечения, которые в конечном итоге уменьшат использование антибиотиков и помогут справиться с растущей устойчивостью к противомикробным препаратам. Эта область все еще мало изучена, и необходимы дополнительные исследования для изучения потенциального и реального влияния эпипрепаратов на инфекцию [1].

Беременность предоставляет исключительную платформу для изучения стресса и стрессовых реакций в нормальных условиях и при патогенной инфекции, где эпигенетическая регуляция играет ключевую роль в определении развития гестации. Лучшее понимание определенных эпигенетических механизмов, например, метилирования ДНК, посттранскрипционной модификации гистонов и регуляторных некодирующих РНК, может помочь нам идентифицировать биомаркеры для выявления факторов риска, связанных с беременностью, или риска заболеваний [8]. Эпигенетическое изменение также может вызывать воспалительные реакции, такие как аутоиммунные заболевания или аллергические реакции у здоровых людей. Часто пренатальное воздействие иммунных факторов может быть серьезной проблемой, вызывающей эпигенетическую модификацию и приводящей к развитию расстройства мозга у новорожденных [4]. Патогенные инфекции (бактериальные, вирусные и грибковые) могут оказывать значительное влияние на общее благополучие матери и плода. Значительное изменение профиля цитокинов (INF- γ , TNF- α , TGF- β и интерлейкины) и эпигенетической регуляции при инфекции во время беременности вызвало неблагоприятный исход беременности [3]. Для понимания факторов, вызывающих изменения в эпигенетических регуляторных механизмах во время беременности в условиях инфекции и в нормальных условиях, требуются существенно более глубокие знания. Это может быть полезно для определения фенотипов потомства и предотвращения или снижения риска опасностей для здоровья будущего потомства. Подробная информация в этом отношении может иметь решающее значение для понимания беременности, иммунной парадигмы и других возникающих осложнений и будет полезна для принятия определенных основных мер по минимизации воздействия инфекции и любых других факторов во время беременности [6].

Цель исследования: у женщин с выкидышами на ранних сроках провести анализ воздействия генитальных инфекций на динамику метилирования ДНК лейкоцитов.

Материал и методы

Материалом данного исследования явились 74 женщины с выкидышами на ранних сроках. Все женщины были разделены на три группы. I группу составили 29 женщин, у которых была нормальная беременность и роды, и не имели генитальных инфекций до беременности. Во II группу вошли 25 женщин, аналогично первой с нормальным течением беременности и родов. В отличие от первой группы, во второй - были выявлены генитальные инфекции до наступления беременности. III группа состояла из 22 женщин, в анамнезе которых были выкидыши на сроке до 12 недель и генитальные инфекции до беременности.

У всех женщин до беременности, а также на 6 и 12 неделях был исследован уровень провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), а также противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10) с использованием иммуноферментного анализа (ИФА). Для этих целей применялись тест-системы компании ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Кроме того, с помощью тест-систем фирмы «DRG» (Германия), проводился анализ уровней матриксных металлопротеиназ (ММП-9) и ингибиторов протеаз, в том числе ингибитора матриксных металлопротеиназ (ИММП-1).

Метилирование происходит на C5-позиции молекулы 2'-дезокситидина, что приводит к образованию метилированного соединения 5-метил-2'-дезокситидина. Следовательно, по показателю концентрации 5-метил-2'-дезокситидина может быть количественно оценен уровень метилирования ДНК. Применением метода ИФА (стандартный набор от BCM Diagnostics, США), изменения метилирования ДНК в супернатанте отмытых гемолизованных лейкоцитов, выделенных с помощью фекол-верографина, анализировались на основе уровня 5-метил-2'-дезокситидина. Также, с использованием ИФА-набора для определения (cytosine-5)-methyltransferase 1 (DNMT1) (стандартный набор от Human, Германия), в супернатанте отмытых

гемолизированных лимфоцитов, полученных через фекол-верографин, была оценена активность ДНК-метилтрансферазы 1.

Для анализа данных использовались методы вариационной статистики, включающие расчёт средних значений и их стандартных ошибок, а также вычисление коэффициента достоверности различий по критерию Стьюдента-Фишера (t). Различия признавались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$ и менее.

Результат и обсуждение

По результатам исследований было установлено, что, до начала беременности, уровень ФНО- α у женщин III группы был в 4,0 раза выше, чем у I группы и в 2,2 раза выше относительно II группы. Этот показатель на шестой неделе беременности у женщин III группы, по сравнению с уровнем до зачатия, увеличился в 2,1 раза, по отношению к I группе - в 5,5 раз, тогда как к показателям II группы - в 3,3 раза. У женщин III группы были наблюдаемы значительные изменения уровня ФНО- α на двенадцатой неделе, что превысило показатели до беременности в 3,0 раза (Табл.).

До беременности, уровень ФНО- α в крови у женщин II группы оказался значительно выше, чем у представительниц первой группы (превышая его в 1,8 раза). На шестой неделе беременности этот показатель у женщин второй группы возрос в 1,4 раза (по сравнению с уровнем до зачатия и значительно превышал аналогичные значения первой группы). На двенадцатой неделе уровень ФНО- α в группе II не претерпел значительных изменений по сравнению с шестой неделей, однако оказался в 1,9 раза выше исходного уровня и в 1,8 раза больше, чем у первой группы. В сравнении с I группой этот показатель превысил в 6,7 раз и по сравнению со II группой - в 3,7 раза (Табл.).

Таблица

Изменение уровня ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-10, ММП-9 и ИММП-1 в крови женщин, а также колебания активности ДНК метилтрансферазы 1 и концентрации 5-метил-2'-дезокситидина в лейкоцитах исследуемых групп.

№	Исследуемые показатели	Группа	12 недель беременности	6 недель беременности	До беременности
пг/мл	ИЛ-ФНО	1	12,9 $\pm$ 1,4 *	10,8 $\pm$ 1,3*	7,1 $\pm$ 0,9
		2	23,7 $\pm$ 2,5*o	17,9 $\pm$ 1,8*o	12,7 $\pm$ 1,3o
		3	84,9 $\pm$ 8,6*o+	59,2 $\pm$ 6,1*o+	28,3 $\pm$ 2,9o+
	ИЛ-1 β	1	10,1 $\pm$ 1,2*	8,3 $\pm$ 0,9*	4,2 $\pm$ 0,5
		2	19,7 $\pm$ 2,1*o	14,8 $\pm$ 1,5*o	8,9 $\pm$ 0,9 o
		3	62,8 $\pm$ 6,4*o+	43,7 $\pm$ 4,4*o+	22,4 $\pm$ 2,3 o+
	ИЛ-10	1	5,9 $\pm$ 0,7*	7,4 $\pm$ 0,8	9,3 $\pm$ 1,2
		2	6,4 $\pm$ 0,5*	8,5 $\pm$ 0,7	11,2 $\pm$ 1,3
		3	1,4 $\pm$ 0,17*o	2,1 $\pm$ 0,24*o	3,7 $\pm$ 0,4 o
нг/мл	ММП-9	1	1,2 $\pm$ 0,11*	0,9 $\pm$ 0,07*	0,7 $\pm$ 0,04
		2	1,8 $\pm$ 0,16*o	1,5 $\pm$ 0,13*o	1,1 $\pm$ 0,09 o
		3	4,3 $\pm$ 0,39*o+	3,1 $\pm$ 0,28*o+	1,7 $\pm$ 0,15 o+
	ИММП-1	1	0,6 $\pm$ 0,05*	0,8 $\pm$ 0,06*	1,1 $\pm$ 0,07
		2	0,8 $\pm$ 0,07*o	1,1 $\pm$ 0,09 o	1,3 $\pm$ 0,10
		3	0,3 $\pm$ 0,01*o+	0,6 $\pm$ 0,04*o+	0,9 $\pm$ 0,08
	5-метил-2'-дез-оксицитидина	1	48 $\pm$ 4,5*	59 $\pm$ 5,4*	81 $\pm$ 7,7
		2	61 $\pm$ 5,7*	72 $\pm$ 6,8	96 $\pm$ 9,2
		3	162 $\pm$ 14,9 o+	148 $\pm$ 13,5 o+	133 $\pm$ 11,7 o+
нМ/мл	ДНК-метил-трансфераза 1	1	21,3 $\pm$ 1,9*	27,1 $\pm$ 2,4*	38,6 $\pm$ 3,5
		2	28,4 $\pm$ 2,5*	34,2 $\pm$ 3,2*	46,8 $\pm$ 4,3
		3	83,5 $\pm$ 7,9*o+	74,6 $\pm$ 7,1 o+	61,2 $\pm$ 5,8 o

Примечание: 1 – группа с полноценной беременностью и инфекцией мочеполовой системы; 2 – группа с выкидышами и инфекцией мочеполовой системы. * - значения, которые существенно отличаются от показателей до беременности. o - значения, которые значительно отличаются от показателей первой группы. + - значения, которые явно отличаются от показателей второй группы.

В ходе анализа ИЛ-1 β наблюдались изменения, схожие с теми, что были зафиксированы для ФНО- α . Женщины из второй группы демонстрировали значительно более высокие и статистически значимые результаты как до наступления беременности, так и на шестой и двенадцатой неделях беременности, по сравнению с данными первой группы. Более того, эти показатели оказались существенно и статистически значимо выше, чем до беременности в той же группе.

В третьей группе также наблюдаются увеличенные показатели как перед беременностью, так и на шестой и двенадцатой неделях, что свидетельствует о существенных отличиях в результатах этой группы по сравнению с первой и второй группами (Табл.).

Исследование показало, что у женщин II группы уровень интерлейкина-10 (ИЛ-10) до беременности оказался в 1,2 раза выше, чем у их сестер из I группы. Тем не менее, данное различие не достигло статистической значимости. На шестой неделе беременности уровень ИЛ-10 у женщин II группы снизился до 1,3 раза меньше прежнего, но всё равно оставался слегка предпочтительным по сравнению с I группой. При дальнейших наблюдениях, на двенадцатой неделе уровень ИЛ-10 снова снизился, оказавшись на 1,3 раза ниже первоначальных показателей, однако всё ещё в 1,8 раза превышал значения, зарегистрированные до беременности. Эта разница вновь оказалась статистически незначимой, а результаты у обеих групп, по сути, совпадали. Так, в сложной игре биомаркеров, колеблющихся под воздействием нового жизненного этапа, линии исследования обнаружили тонкие, но неуловимые изменения в динамике ИЛ-10, подтверждая хрупкость здоровья женщин и неуловимость его закономерностей.

В III группе наблюдаемых женщин до беременности уровень ИЛ-10 был значительно ниже, чем в I и II группах (в 2,5 раза меньше по сравнению с I группой и в 3 раза ниже относительно II группы). На 6-й неделе беременности уровень ИЛ-10 у III группы оказался ниже (в 1,8 раза), чем до наступления беременности, и значительно ниже, чем в I и II группах (в 3,5 и 4,0 раз соответственно). по сравнению с показателями до беременности, уровень ИЛ-10 в III группе, оставался пониженным на двенадцатой неделе, а именно - 2,6 раза, в 4,2 раза ниже I группы и в 4,6 раза меньше II группы (Табл.).

До наступления беременности, уровень ММП во II-й группе был значительно выше I-й группы (в 1,6 раза). На 6-й неделе, по сравнению с исходными данными, этот показатель возрос (в 1,4 раза) и относительно I-й группы оказался выше (в 1,7 раза). К 12-й неделе беременности, во II-й группе показатель ММП существенно снизился (в 1,2 раза) по сравнению с 6-й неделей, но при этом, в 1,6 раза, оставался выше показателей до беременности, что в 1,5 раза превосходило уровень I-й группы. В 3-й группе до беременности уровень ММП превышал значения I-й группы в 2,4 раза и II-й группы в 1,6 раза. На 6-й неделе беременности в 3-й группе этот показатель увеличился в 1,8 раза относительно начальных данных, а также был в 3,4 раза выше уровня I-й группы и в 2,1 раза выше II-й группы. На 12-й неделе уровень ММП в 3-й группе был выше на 2,5 раза по сравнению с показателями до беременности, на 3,6 раза превышал уровень I-й группы и превосходил II-ю группу в 2,4 раза (Табл.).

Анализ данных ИММП в группе 2 до беременности выявил незначительный (недостовверный) рост показателя в 1,2 раза по сравнению с группой 1. На 6-й неделе беременности у этих же женщин уровень ИММП статистически значимо превышал значения группы 1 в 1,4 раза, однако демонстрировал недостовверное (в 1,2 раза) снижение относительно данных до беременности. На 12-й неделе у II-ой группы было зафиксировано значительное снижение уровня показателя, Уровень ИММП в III группе снизился до 1,6 раза ниже исходных показателей, зафиксированных до беременности. В сравнении с 6-й неделей, он оказался 1,4 раза меньше, а относительно I группы — выше в 1,3 раза. При этом уровень ИММП в III группе продемонстрировал лишь незначительное снижение (в 1,2 раза) по сравнению с I группой, а в отношении II группы — сократился на 1,4 раза. На шестой неделе беременности в III группе наблюдалось статистически значимое уменьшение, составившее 1,5 раза по сравнению с уровнем до беременности, находясь на 1,3 раза ниже, чем в группе I, и на 1,8 раза ниже группы II. К 12-й неделе беременности ИММП III группы достигал своего минимального показателя, демонстрируя подтверждённое снижение на 3,0 раза относительно уровней, зарегистрированных до беременности, и по сравнению с другими группами. на 2,0 раза ниже значений группы I и в 2,7 раза по сравнению с группой II (Табл.).

Результаты исследования выявили значимые различия в активности ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1) между группами до беременности и на исследуемых этапах. II группа до начала беременности показала немного повышенную активность DNMT1, которая была в 1,2 раза выше, чем в I группе. На шестой неделе беременности наблюдалось значительное снижение активности DNMT1 в 1,4 раза по сравнению с исходными данными, зафиксированными до зачатия. Однако показатели все еще превышали результаты первой группы в 1,3 раза. К двенадцатой неделе беременности активность DNMT1 снизилась в 1,2 раза по отношению к шестой неделе, демонстрируя при этом весомое отличие (в 1,7 раза) от значений, зарегистрированных до беременности, и превышение в 1,3 раза относительно первой группы. В третьей группе уровень активности DNMT1 до наступления беременности был значительно выше - в 1,6 раза по сравнению с первой группой и в 1,3 раза по отношению ко II группе. На шестой неделе беременности было зафиксировано незначительное увеличение активности в 1,2 раза относительно данных до беременности, что превышало значения первой группы в 2,8 раза и второй группы в 2,2 раза. К двенадцатой неделе уровень активности DNMT1 возрос до 1,4 раза, достигая максимального различия с первой группой в 3,9 раза и со II группой в 2,9 раза. (Табл.).

Исследования показали, что уровень 5-метил-2'-дезоксцитидина в Кровь женщин из второй группы на этапе до наступления беременности имела лишь незначительно увеличенный уровень 5-метил-2'-дезоксцитидина — всего в 1,2 раза выше, чем у представительниц первой группы. К шестой неделе беременности этот показатель чуть уменьшился, опустившись до 1,3 раза сверх изначального уровня, но все еще оставался на 1,2 раза выше, чем у женщин первой группы. Во время двенадцатой недели наблюдалось незначительное сокращение (в 1,2 раза) уровня 5-метил-2'-дезоксцитидина во второй группе относительно шестой недели, однако этот уровень продолжал превышать исходный на 1,6 раза и оставался на 1,3 раза выше, чем в первой группе. Напротив, женщины III группы характеризовались значительно повышенным уровнем 5-метил-2'-дезоксцитидина до беременности, превышая группу I в 1,6 раза и группу II в 1,4 раза. На шестой неделе этот показатель вознесся, увеличившись в 1,1 раза по сравнению с исходными значениями, при этом оставаясь в 2,5 раза выше уровня первой группы и в 2,1 раза превосходя показатели группы II. К двенадцатой неделе уровень 5-метил-2'-дезоксцитидина у женщин третьей группы претерпел лишь незначительные изменения, оставаясь в 1,2 раза выше, чем до беременности. Тем не менее, он значительно опережал показатели первой группы в 3,4 раза и второй группы в 2,7 раза. Таким образом, наблюдаемое увеличение подчеркивает значимость и уникальность изменений, происходящих в организме женщин. (Табл.).

Результаты исследования показали значительные различия в иммунно-воспалительном и эпигенетическом профилях женщин на ранних сроках беременности, что имеет важное значение для оценки рисков осложнений. Во второй группе наблюдался более высокий уровень провоспалительных интерлейкинов (ФНО- α , ИЛ-1 β) до начала беременности по сравнению с первой группой, и он продолжал увеличиваться до 12-ой недели беременности. Одновременно уровень ИЛ-10 в данной группе оказался несколько выше, чем в I, однако к двенадцатой неделе его концентрация выравнивалась, либо чуть уменьшилась по сравнению с предыдущими значениями. Эти изменения, судя по динамике соотношения провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, находятся в пределах нормальной регуляции, что свидетельствует о сбалансированности иммунных реакций и отсутствии тенденции к усилению провоспалительных процессов. Таким образом, организм эффективно справляется с инфекционными агентами, создавая оптимальные условия для поддержания беременности.

У женщин из II группы наблюдалось повышенное содержание матричных металлопротеиназ (ММП), которое увеличивалось до 12-й недели беременности. Также уровень тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ИММП) у участниц второй группы был выше, чем у женщин из I группы до начала беременности. Несмотря на уменьшение уровня ИММП на 6-й и 12-й неделях, он оставался выше, чем у I группы. Повышение уровня ММП и снижение ИММП могут способствовать усилению провоспалительных реакций и нарушению соотношения ММП/ИММП при выраженных инфекциях может приводить к неконтролируемой протеолитической активности и усилению воспаления. Полученные данные подтверждают, что изменение уровня как ММП, так и ИММП в пределах нормы указывает на сохранение сбалансированности соотношения этих показателей, что, в свою очередь, способствует благоприятному течению беременности, несмотря на наличие инфекции.

При анализе активности ДНК-метилтрансферазы 1 в лейкоцитах II группы было обнаружено незначительное снижение её активности сравнительно до беременности. Вопреки этому, уровень оставался немного выше, чем у I группы. Аналогичные изменения были обнаружены в концентрации 5-метил-2'-дезоксцитидина, который также снизился по сравнению с предбеременными показателями, но при этом оставался немного выше, чем в первой группе. Эти данные дополнительно подтверждают, что существующие инфекции оказывают незначительное влияние на активность ДНК-метилтрансферазы 1 и на процессы метилирования ДНК в лейкоцитах. Это обстоятельство способствует поддержанию устойчивости эпигенетических процессов в организме и благоприятному течению беременности.

Результаты исследования третьей групп значительно превышали аналогичные показатели второй и первой групп. Так уровень ФНО- α в этой группе был значительно выше, чем в первой и второй групп как до беременности, так и в 6 и 12 неделях. Это может свидетельствовать о повышенной воспалительной активности у женщин в этой группе, что важно для дальнейших клинических наблюдений, поскольку высокие уровни ФНО- α связаны с риском воспалений и осложнений в период беременности. Аналогичные изменения наблюдаются и для ИЛ-1 β , который также значительно повышен в III группе по сравнению с первой. ИЛ-1 β играет важную роль в воспалительных процессах и может быть маркером нарушения иммунной регуляции, что в дальнейшем может быть связано с повышением риска выкидыша или других осложнений. Уровень ИЛ-10, который является противовоспалительным цитокином, также показывал значительные различия. В III группе уровень ИЛ-10 был значительно ниже, что может свидетельствовать о нарушении иммунного ответа, снижении способности к подавлению воспаления и возможно повышении риска воспалительных заболеваний.

Значительно повышенные уровни ММП в III группе указывают на возможные процессы деградации матричных компонентов ткани, что может быть связано с нарушением нормального функционирования матки, например, в процессе имплантации эмбриона или реакции на воспаление. Изменения в уровне ИММП показывают, что у женщин группы III группы, несмотря на начальные более низкие показатели, в конечном итоге наблюдаются более выраженные изменения в сторону снижения уровня, что может свидетельствовать о компенсаторных механизмах, направленных на регуляцию ММП.

Изменения в активности DNMT1 в лейкоцитах показали, что в III группе активность её была значительно выше I и II групп, что может свидетельствовать об увеличении активности процессов метилирования ДНК, что в свою очередь может влиять на адаптацию организма к беременности посредством участия в контроле генной экспрессии. Динамика 5-метил-2'-дезоксцитидина, как маркера метилирования ДНК, также поддерживают предположение о том, что в группе III были более выраженные эпигенетические изменения, возможно, связанные с особенностями иммунной и репродуктивной функции. Полученные результаты показывают, что дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, нарушение регуляции ММП/ИММП и эпигенетические изменения, связанные с метилированием ДНК, могут играть важную роль в патогенезе осложнений беременности, особенно в третьей группе.

Выводы

У женщин, которые успешно завершили беременность и родили, но имели генитальные инфекции до начала беременности, сбалансированное соотношение провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 β) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, а также сбалансированные уровни ММП/ИММП и умеренные эпигенетические изменения способствует эффективной иммунной регуляции, что содействует благоприятному течению беременности даже при наличии инфекции.

У женщин, которые имели выкидыши сроком 12 недель беременности и также до беременности имели генитальные инфекции, выраженный дисбаланс цитокинов (высокие ФНО- α , ИЛ-1 β , низкий ИЛ-10) свидетельствует о чрезмерном воспалении и риске осложнений, связанных с выкидышами. Значительное повышение ММП и снижение ИММП могут нарушать целостность тканей, ухудшая условия для беременности. Увеличение метилирования ДНК (повышенная DNMT1 и 5-метил-2'-дезоксцитидин) указывает на эпигенетические нарушения, потенциально влияющие на иммунную адаптацию и репродуктивную функцию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Barbachowska M., Arimondo P. B. To target or not to target? The role of DNA and histone methylation in bacterial infections //Epigenetics. 2023;18(1):224-689.
2. Fischer N. Infection-induced epigenetic changes and their impact on the pathogenesis of diseases //Seminars in immunopathology. – Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2020;42(2):127-130.
3. Grimstad F., Krieg S. Immunogenetic contributions to recurrent pregnancy loss //Journal of assisted reproduction and genetics. 2016;33:833-847.
4. Han V.X., Patel S., Jones H.F., Dale R.C. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders //Nature Reviews Neurology. 2021;17(9):564-579.
5. Niller H. H., Minarovits J. Epigenetics and human infectious diseases //Epigenetics in Human Disease. – Academic Press, 2024; 779-852.
6. Pradhan J., Mallick S., Mishra N., Tiwari A., Negi V.D. Pregnancy, infection, and epigenetic regulation: A complex scenario //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2023;1869(7):166-768.
7. Rugo H. S., Jacobs I., Sharma S., Scappaticci F., Paul T. A., Jensen-Pergakes K., Malouf G. G. The promise for histone methyltransferase inhibitors for epigenetic therapy in clinical oncology: a narrative review //Advances in therapy. 2020;37:3059-3082.
8. Shan Y., Hou B., Wang J., Chen A., Liu S. Exploring the role of exosomal MicroRNAs as potential biomarkers in preeclampsia //Frontiers in Immunology. 2024;15:138-950.

Поступила 20.01.2025