

DOI: <https://doi.org/10.17816/CI676548>

EDN: NJTXRS



Роль инфламماسомы в развитии асептического воспаления при невынашивании беременности

Ю.Э. Доброхотова¹, Э.А. Маркова¹, П.И. Кукина², К.А. Махортова², О.А. Свитич²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Врождённый иммунитет играет ключевую роль в процессах наступления и поддержания физиологической беременности. Изменения в работе иммунной системы могут приводить к нарушению нормального течения беременности и невынашиванию. В последние годы активно изучается функция NOD-подобных рецепторов (NLR) врождённого иммунитета при патологиях беременности. NLR являются внутриклеточными рецепторами, распознают широкий спектр лигандов и участвуют в различных по механизму процессах, включая сборку инфламماسомы. Инфламماسома — цитоплазматический высокомолекулярный белковый комплекс, инициирующий воспалительную реакцию в ответ на инфекцию или на эндогенные сигналы клеточного стресса и повреждения тканей. Экспрессия генов, а также белковые продукты активации NLRP3-инфламماسомы обнаруживаются на разных уровнях женского репродуктивного тракта, включая плаценту и плодные оболочки. Всё больше данных подтверждают роль инфламماسомы NLRP3 в развитии патологий репродукции, в т. ч. бесплодие и невынашивание. Активность инфламماسомы обуславливается большим количеством эндогенных факторов, нарушение в работе любого из которых может приводить к развитию асептического воспаления. Исход такого воспаления зачастую — самопроизвольный выкидыш и преждевременные роды. Причинами активации NLRP3-инфламماسомы могут являться нарушения, при которых на системном или на местном уровне повышается концентрация молекул, стимулирующих рецептор NLRP3. Изучение установленных неинфекционных факторов избыточной активации NLRP3 и внедрение их диагностики в клиническую практику позволят своевременно выявить и снизить риски развития невынашивания беременности.

Ключевые слова: инфламмасома; невынашивание беременности; преждевременные роды; NOD-подобные рецепторы; NLRP3.

Как цитировать:

Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А., Кукина П.И., Махортова К.А., Свитич О.А. Роль инфламماسомы в развитии асептического воспаления при невынашивании беременности // Цитокины и воспаление. 2024. Т. 21, № 3. С. 125–134. DOI: 10.17816/CI676548 EDN: NJTXRS

DOI: <https://doi.org/10.17816/Ci676548>

EDN: NJTXRS

The Role of Inflammasome in Development of Aseptic Inflammation in Pregnancy Loss

Yulia E. Dobrokhotova¹, Eleonora A. Markova¹, Polina I. Kukina², Ksenia A. Makhortova²,
Oxana A. Svitich²

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;

² I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

ABSTRACT

Innate immunity plays a key role in the processes of conception and the maintenance of physiological pregnancy. Changes in immune system functioning can lead to pregnancy disorders and loss. In recent years, the function of NOD-like receptors (NLRs) of the innate immune system in pregnancy pathologies has been actively studied. NLRs are intracellular receptors that recognize a wide range of ligands and are involved in various processes, including the assembly of the inflammasome. The inflammasome is a cytoplasmic, high molecular weight protein complex that initiates an inflammatory response to infection or endogenous signals of cellular stress and tissue damage. Gene expression, as well as protein products of NLRP3 inflammasome activation, have been detected at various levels of the female reproductive tract, including the placenta and fetal membranes. An increasing body of evidence supports the role of the NLRP3 inflammasome in the development of reproductive pathologies, including infertility and pregnancy loss. Inflammasome activity is influenced by numerous endogenous factors, and disruptions in any of these can lead to the development of aseptic inflammation. The outcome of such inflammation often includes spontaneous miscarriage or preterm birth. Triggers for NLRP3 inflammasome activation may involve conditions in which the concentration of molecules stimulating the NLRP3 receptor increases at the systemic or local level. Studying established noninfectious factors of excessive NLRP3 activation and integrating their diagnosis into clinical practice may allow for the timely identification and reduction of pregnancy loss risks.

Keywords: inflammasome; pregnancy loss; preterm birth; NOD-like receptors; NLRP3.

To cite this article:

Dobrokhotova YuE, Markova EA, Kukina PI, Makhortova KA, Svitich OA. The Role of Inflammasome in Development of Aseptic Inflammation in Pregnancy Loss. *Cytokines and Inflammation*. 2024;21(3):125–134. DOI: 10.17816/Ci676548 EDN: NJTXRS

ОБОСНОВАНИЕ

За последние 10-летия было предложено множество теорий об иммунологических механизмах [1–4], обеспечивающих нормальное течение процессов зачатия, беременности и родов. К сожалению, на сегодняшний день данных о работе иммунитета в контексте репродукции всё ещё недостаточно для полного понимания этих механизмов. Однако несомненным остаётся тот факт, что иммунная система играет ключевую роль в наступлении и поддержании физиологической беременности [5, 6].

Изменения в работе иммунитета могут приводить к нарушению нормального течения беременности, способствовать развитию различных патологий и к потере беременности. Известно, что при клиническом факте наступления беременности лишь в 80% случаев она прогрессирует до доношенного срока, остальные же 20% — самопроизвольно прерываются¹ [7]. При этом до 80% случаев потеря беременности происходит на ранних сроках — до 12-й недели гестации¹ [8]. Кроме того, до 16% случаев прогрессирующей беременности может заканчиваться преждевременными родами (до 37-й недели гестации) [9]. Современные методы лечения в области неонатологии, а также разработанные методики выхаживания недоношенных новорождённых безусловно повышают шансы на выживание младенцев, рождённых преждевременно [10]. Однако зачастую такие дети имеют множество патологий, которые сохраняются и во взрослом возрасте [10].

Роль врождённого иммунитета при патологиях беременности

Факторы невынашивания беременности включают анатомические, генетические, инфекционные, эндокринные, тромбофилические и иммунологические нарушения¹ [11, 12]. Тем не менее часто причину потери беременности установить невозможно, что делает необходимым поиск неизученных механизмов развития данной патологии. Одним из перспективных направлений для исследования в этой области стало изучение работы врождённого иммунитета.

Исследования последних лет показали, что врождённый иммунитет играет ключевую роль в процессах наступления и поддержания физиологической беременности, а также в её успешном завершении [13–15]. Иммунные клетки составляют важнейшую часть в структуре децидуального микроокружения. Большая часть иммунных клеток на границе мать — плод представлена клетками врождённого иммунитета [16]. Известно, что инфекционные факторы нередко приводят к невынашиванию посредством развития воспалительного процесса, однако в последние годы всё больше данных свидетельствуют о роли асептического (стерильного) воспаления

как фактора потери беременности. Этот фактор может стать ключевым в поиске новых механизмов возникновения данной патологии [17].

Одной из основных тем исследований в этой области стало изучение паттерн-распознающих рецепторов (PRR) врождённого иммунитета. Множество публикаций подтверждает их роль в поддержании нормальной беременности и развитии различных патологий, связанных с ней [17–19]. PRR распознают стандартные молекулярные паттерны, характерные для большинства патогенов и сигналов клеточного стресса (PAMP — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, DAMP — молекулярные паттерны, связанные с повреждением) [19]. Их гены экспрессируются в макрофагах, моноцитах, дендритных клетках, нейтрофилах и эпителиальных клетках, включая клетки слизистых оболочек женского репродуктивного тракта [17]. Среди функциональных групп PRR наиболее широко изученными в рамках патологии репродукции являются Toll-подобные рецепторы (TLR) [20–22]. Доказана их роль в патогенезе самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, преэклампсии [17, 21]. На сегодняшний день известно, что уровень экспрессии генов *TLR* может изменяться как при инфекционных осложнениях беременности, так и в отсутствие инфекционного фактора, что может нарушать течение беременности [17, 23]. В последние годы активно изучается функция и других PRR — NOD-подобных рецепторов (NLR) при патологиях беременности.

NOD-подобные рецепторы и инфламасома

NLR — внутриклеточные рецепторы, которые распознают широкий спектр лигандов [24]. NLR содержит три домена, выполняющие различные функции: NACHT-домен (NOD или NBD — англ. nucleotide binding oligomerisation domain — домен связывания и олигомеризации), который располагается в центральной части молекулы, C-терминальный домен, богатый лейциновыми повторами (LRR), участвующий в распознавании лиганда, и N-терминальный домен, который участвует в белок-белковых взаимодействиях и отличается у разных NLR (рис. 1, *a, b*). В зависимости от строения N-терминального домена NLR подразделяются на NLRA (содержащие кислый трансактивирующий домен, AD), NLRB (содержащий бакуловиральные повторы ингибиторов апоптоза, BIR), NLRP (содержащий пириновый домен, PYD), NLRC (содержащий домен активации и рекрутирования каспаз, CARD) (рис. 1, *d*) [25]. При активации белки семейства NLR принимают участие в функционально различных процессах, включая передачу внутриклеточного сигнала, активацию транскрипции, аутофагию, а также сборку инфламасомы (рис. 1, *c*) [24]. В сборке инфламасомы задействованы такие NLR, как NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRC4 (IPAF)

¹ MedPage Today [Internet]. Gupta S. ACOG's guide to managing miscarriage: follow patient preference. updated clinical management of early pregnancy loss focuses on patient choice. 04.22.2015. MedPage Today, LLC, a Ziff Davis company; 2005–2025. [cited 2025 Jan 25]. Available from: <https://www.medpagetoday.com/obgyn/pregnancy/51131>

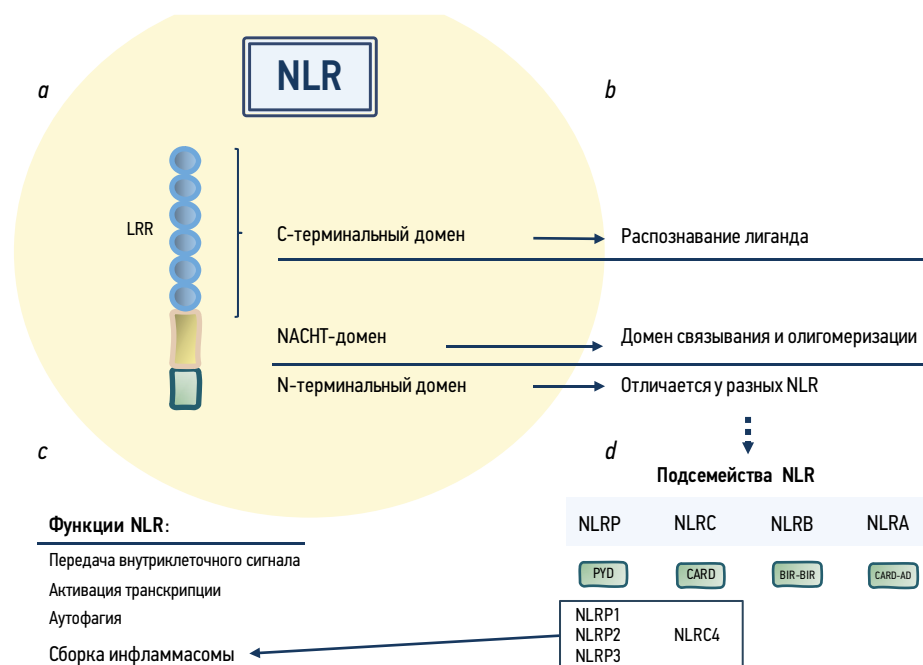


Рис. 1. Строение и функции Nod-подобных рецепторов: *a* — строение рецептора NLR; *b* — особенности доменов NLR; *c* — функции NLR; *d* — подсемейства NLR. LRR домен — домен, богатый лейциновыми повторами, NACHT-домен — домен связывания и олигомеризации.

Fig. 1. NOD-like receptors: structure and functions: *a*, structure of the NLR receptor; *b*, characteristics of NLR domains; *c*, functions of NLRs; *d*, NLR subfamilies. LRR domain, leucine-rich repeat domain; NACHT domain, nucleotide-binding and oligomerization domain.

и другие [26]. Инфламмоса с сенсорным белком NLRP3 участвует в аутовоспалительных синдромах, метаболических и воспалительных расстройствах [27]. Всё больше данных подтверждают роль этой инфламмосы в развитии патологий репродукции, включая бесплодие и невынашивание беременности [28].

Инфламмоса является цитоплазматическим высокомолекулярным белковым комплексом, инициирующим воспалительную реакцию в ответ на бактериальную, вирусную, грибковую и паразитарную инфекцию, а также на эндогенные сигналы клеточного стресса и повреждения тканей [29]. NLRP3-инфламмоса состоит из трёх компонентов: белка-рецептора NLRP3, прокаспазы-1 и цитозольного адаптерного белка ASC. При активации NLRP3 происходит сборка инфламмосы. При этом прокаспазы-1 взаимодействуют своим CARD-доменом с CARD-доменом белка ASC и расщепляются посредством аутопротеолиза до активной формы каспазы-1 (CASP1). В дальнейшем она участвует в образовании активных форм провоспалительных цитокинов: интерлейкина (IL)-1 β , IL-18, IL-33 и газдермина-D (GSDMD) [30]. Активация GSDMD CASP1 способствует олигомеризации его N-концевого участка с последующим образованием пор в плазматической мембране клетки. Эти поры обеспечивают выход провоспалительных цитокинов во внеклеточную среду и вызывают лизис клетки (рис. 2) [31].

Непосредственной активации инфламмосы предшествует этап прайминга, в процессе которого экспрессируются гены ключевых белков инфламмосомального воспаления: NLRP3, ASC, Pro-CASP-1, pro-IL-1 β . В процессе прайминга

происходит активация NF- κ B (ядерного фактора κ B) посредством стимуляции TLR-рецепторов [32]. Процесс прайминга также включает такие посттранскрипционные модификации компонентов инфламмосы, как фосфорилирование, убиквитинирование, протеолитический процессинг, S-нитрозилирование и АДФ-рибозилирование (аденозиндифосфат рибоза) [33–35]. Для присоединения ASC к NLRP3 необходима связь NLRP3 с серин-трионинной киназой NEK7 [31]. Некоторые протеазы, вырабатываемые микроорганизмами (*Enterovirus 71*, *Mycobacterium* spp.), также могут изменять активность инфламмосы NLRP3 [36].

Активация инфламмосы обеспечивается широким спектром сигналов, что подтверждает роль NLRP3 как сенсора клеточного стресса. Эти стимулы включают митохондриальную дисфункцию с высвобождением АФК, ДНК или кардиолипина; изменения ионного состава цитоплазмы, а именно отток K $^{+}$ или Cl $^{-}$, приток Na $^{+}$ и высвобождение Ca $^{2+}$ из эндоплазматического ретикула; а также повреждение лизосом с высвобождением катепсина после поглощения ими кристаллических молекул, таких как моноурат натрия и кристаллы холестерина [37, 38]. Важнейшая роль в активации инфламмосы NLRP3 принадлежит Ca $^{2+}$. Инозитол 1,4,5-трифосфат (IP3), продукт гидролиза фосфатидинозитола 4,5-бисфосфата (PIP2), опосредованного фосфолипазой C, активирует свой рецептор (IP3R) на эндоплазматическом ретикуле, что приводит к высвобождению из него Ca $^{2+}$, необходимого для активации NLRP3. Ca $^{2+}$ способен вызывать спонтанную сборку комплекса NLRP3–ASC. Также было показано, что ингибирование фосфолипазы C нарушает секрецию

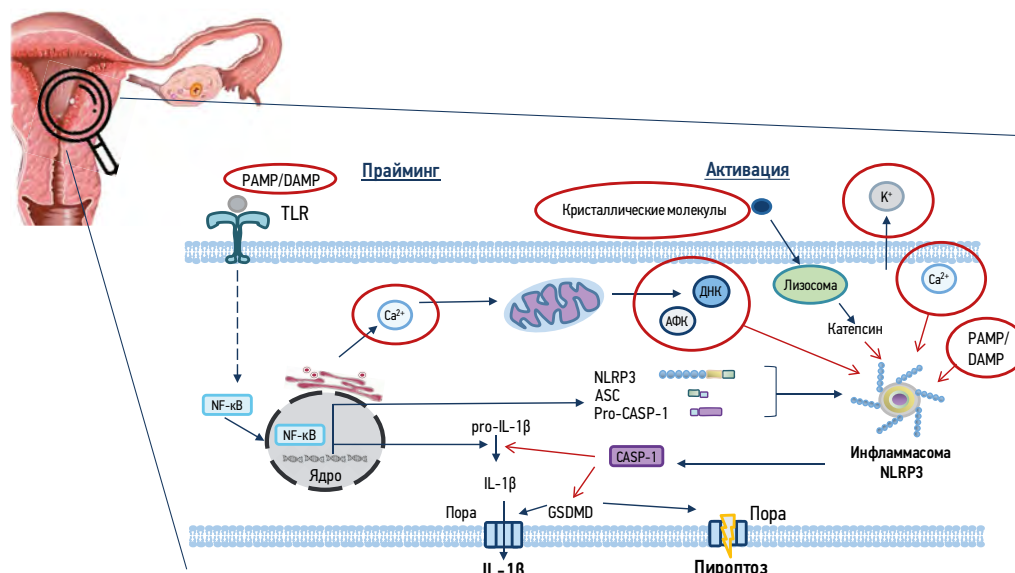


Рис. 2. Активация инфламмосомы. DAMP — молекулярные паттерны, связанные с повреждением; PAMP — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; TLR — Toll-подобный рецептор; NF-κB — ядерный фактор каппа-В; АФК — активные формы кислорода; GSDMD — газдермин-Д.

Fig. 2. Inflammasome activation. DAMP, damage-associated molecular patterns; PAMP, pathogen-associated molecular patterns; TLR, Toll-like receptor; NF-κB, nuclear factor kappa B; ROS, reactive oxygen species; GSDMD, gasdermin D.

IL-1β, вызванную различными стимулами; а активация фосфолипазы С приводит к активации NLRP3 в отсутствие каких-либо других стимулов. Более того, нокдаун или фармакологическое ингибирование IP3R способствует снижению высвобождения Ca^{2+} [39]. Избыток Ca^{2+} также ведёт к повреждению митохондрий с последующим высвобождением АФК, ДНК или кардиолипина. Процесс аутофагии может снижать активность NLRP3-инфламмосомы за счёт удаления эндогенных активаторов NLRP3 (таких как АФК), а также посредством переваривания компонентов инфламмосомы и цитокинов [40]. Кроме того, существует путь активации NLRP3-инфламмосомы через активацию про-каспазы-4/5 при её взаимодействии с липополисахаридом, что также приводит к выработке IL-1β и GSDMD, образованию пор, развитию пироптоза и активации NLRP3 за счёт оттока K^+ из цитоплазмы [41]. В моноцитах существует альтернативный путь активации NLRP3-инфламмосомы без последующего пироптоза. При этом не происходит оттока K^+ , а для активации необходимы взаимодействующая с рецептором серин/треониновая протеинкиназа 1 (PIPK1), Fas-ассоциированный белок с доменом смерти (FADD) и каспаза-8 [42].

Таким образом, активность инфламмосомы обуславливается большим количеством факторов, нарушение в работе любого из которых может приводить к нарушению функций инфламмосомы. В свою очередь, изменение уровня инфламмосомального воспаления способно спровоцировать клинические проявления и выражаться в развитии патологических состояний или заболеваний [43], включая сахарный диабет 1-го и 2-го типа, болезнь Аддисона, витилиго [26], а также патологий беременности [26, 28, 44].

Роль NLRP3-инфламмосомы при невынашивании беременности

Экспрессия гена *NLRP3* обнаружена в слизистых репродуктивного тракта (влагалища, шейки матки, эндометрия), миометрии, плодных оболочках и плаценте [45]. IL-1β, вырабатываемый при активации *NLRP3*, является одним из важнейших паракринных факторов, регулирующих связь между эндометрием и тканями эмбриона [46]. IL-1β повышает продукцию простагландинов клетками амниона, хориона и децидуальной оболочки, что провоцирует сокращения миометрия и расслабление шейки матки, приводя к потере беременности [47]. Кроме того, IL-1β напрямую взаимодействует с рецептором окситоцина, вызывая сокращения миометрия и отторжение плодного яйца [48].

Было показано, что активация NLRP3-инфламмосомы влияет на рецептивность эндометрия, которая определяет готовность слизистой оболочки матки к имплантации эмбриона и инвазии трофобласта в дальнейшем посредством индукции эпителиально-мезенхимального перехода. Нарушение этих процессов может приводить к неполноценной имплантации эмбриона и нарушению инвазии трофобласта [49]. Избыточная активация NLRP3 инфламмосомы обуславливает неадекватный воспалительный ответ на границе мать — плод и может быть связана с осложнениями беременности, такими как преждевременные роды и привычное невынашивание (рис. 3) [29, 44, 49, 50].

Роль NLRP3-инфламмосомы в патогенезе привычного невынашивания доказана множеством научных публикаций [29, 44, 51–53]. В исследовании на животной модели группа учёных из Китая (М. Lu и соавт., 2019) обнаружила, что в клетках селезёнки у мышей с привычным

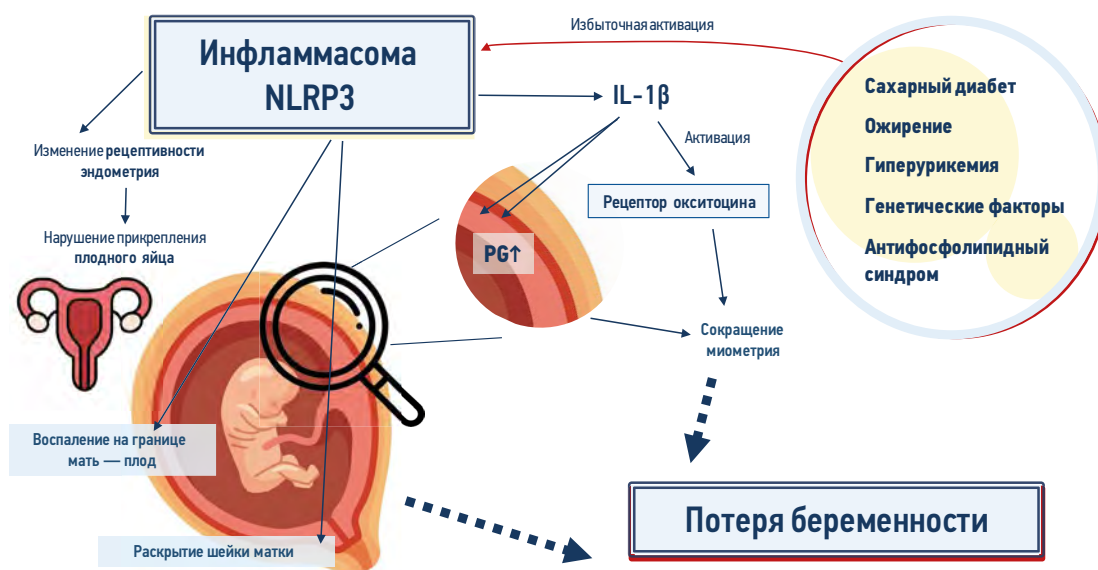


Рис. 3. Патологическая активации инфламмосомы NLRP3 в патогенезе невынашивания беременности. PG — простагландины.
Fig. 3. Pathologic activation of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of pregnancy loss. PG, prostaglandins.

невынашиванием повышены экспрессия генов *NLRP3*, *IL-1β*, *IL-18* и активность белка CASP-1 по сравнению с группой контроля. Кроме того, ингибирование инфламмосомы NLRP3 в эксперименте *in vivo* помогло снизить частоту выкидышей у мышей с привычным невынашиванием [51]. Другая группа авторов (P. Gao и соавт., 2020) опубликовала данные клинического исследования, где было показано, что экспрессия белков NLRP3, ASC, CASP1 и IL-1β в клетках ворсинчатого трофобласта и децидуальных клетках значительно выше у пациенток с привычным невынашиванием, чем у здоровых беременных женщин, что предполагает наличие аномального воспаления, опосредованного NLRP3 на границе мать — плод при привычном невынашивании [52]. Сходные данные были предоставлены ещё в 2016 году S. D'Ippolito и соавт., где при исследовании тканей эндометрия, полученных от женщин с привычным невынашиванием, наблюдалось повышение уровней экспрессии белков NLRP3 и ASC. Кроме того, были повышены концентрации белков CASP1, IL-1β и IL-18 [53].

Преждевременные роды также могут быть вызваны процессом асептического воспаления, при котором развивается сократительная деятельность миометрия и раскрытие шейки матки [54, 55]. N. Gomez-Lopez и соавт. в 2017 году показали, что при исследовании плодных оболочек с подтверждённым хориоамнионитом у женщин с преждевременными родами повышается экспрессия гена *NLRP3*, активность белка CASP1 и увеличивается концентрация белков GSDMD, ASC, IL-6 по сравнению с женщинами, родившими в срок [56]. А в 2019 году эти авторы опубликовали данные о повышении уровней NLRP3, CASP1, IL-1β в тканях децидуальной и плодных оболочек у мышей, родивших преждевременно по сравнению с контрольной группой [57]. В исследовании на животной

модели в 2020 году K. Motomura и соавт. показали, что активация NLRP3 при помощи введения IL-1α в амниотическую полость беременным мышам приводит к повышению экспрессии гена *NLRP3* клетками децидуальной и плодных оболочек и увеличению количества случаев преждевременных родов, в то время как нокдаун гена *NLRP3* снижал частоту преждевременных родов у мышей, подвергшихся той же процедуре [58].

Наличие данных о роли избыточной активации NLRP3-инфламмосомы и асептического воспаления в патогенезе невынашивания беременности влечёт за собой необходимость поиска факторов, способствующих её активации и развитию воспаления при отсутствии инфекционного агента. Причинами активации NLRP3-инфламмосомы могут являться эндогенные нарушения, при которых на системном или на местном уровне повышается концентрация молекул, стимулирующих рецептор NLRP3 (см. рис. 3). Метаболические нарушения, включая сахарный диабет, гестационный сахарный диабет и ожирение, приводят к повышению уровня конечных продуктов гликирования в кровотоке, которые активируют инфламмосому NLRP3 в человеческой плаценте [59]. Заболевания, протекающие с повышением уровня мочевой кислоты крови, также приводят к гиперактивации NLRP3 в плаценте, развитию асептического воспаления и преждевременным родам [60]. При антифосфолипидном синдроме антифосфолипидные антитела, связываясь с β2-гликопротеином I, стимулируют TLR4, что опосредованно влияет на активацию NLRP3-инфламмосомы и ведёт к потере беременности [61]. Также было показано, что у женщин с репродуктивными потерями неясного генеза в децидуальной ткани определяется повышенный уровень ядерного белка HMGB1 (один из DAMP, активирующих NLRP3) [62]. В исследуемую группу не включены женщины с анатомическими дефектами

половых органов, эндокринными нарушениями, известными нарушениями работы иммунной системы, нарушениями коагуляции, генетическими патологиями у эмбриона, инфекциями. Кроме того, в исследовании 2021 года D. Zhu и соавт. показали, что инкубация клеток хориоамниотических оболочек с HMGB1 приводит к увеличению уровней IL-1 β , IL-6 и повышению экспрессии NLRP3, AIM2, CASP1, что также свидетельствует о возможной роли активации NLRP3-инфламмасы и вызываемого ею пироптоза в потере беременности [62].

Уровень активности инфламмасы также может быть связан с мутациями или полиморфизмами в генах её белковых составляющих. C. Conforti-Andreoni и соавт. опубликовали данные о том, что генетические мутации NLRP3 могут быть связаны с риском развития аутоиммунных и воспалительных заболеваний [63]. В рамках патологии репродукции было показано, что некоторые полиморфные маркеры гена *NLRP3* связаны с риском развития преэклампсии [64, 65], однако ассоциация полиморфных маркеров гена *NLRP3* с патологией невынашивания беременности не изучалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день собрано достаточное количество данных о роли асептического воспаления, вызванного активацией инфламмасы, в патогенезе невынашивания беременности. Наибольшее количество исследований посвящено изучению инфламмасы NLRP3, её роли при различных заболеваниях, факторах её активации, причинах дисрегуляции.

Экспрессия генов, а также белковые продукты активации NLRP3-инфламмасы обнаруживаются на разных уровнях женского репродуктивного тракта, включая плаценту и плодные оболочки. Показано, что патологическая активация инфламмасы на границе мать — плод приводит к развитию воспаления, что выражается в нарушении нормального процесса взаимодействия клеток децидуальной оболочки матери и хориальной оболочки эмбриона. Исходом такого воспаления зачастую являются самопроизвольный выкидыш и преждевременные роды.

Установлены некоторые неинфекционные факторы, которые приводят к избыточной активации NLRP3, своевременная коррекция которых позволит снизить риски развития невынашивания беременности. Кроме того, изучение корреляции генетических маркеров компонентов инфламмасомального комплекса может стать важным этапом предикции развития патологий при беременности с возможностью обследования пациенток и выявления групп риска ещё до наступления беременности

для проведения прегравидарной подготовки. Безусловно, потребуется ещё немало времени для проведения дальнейших исследований и внедрения обнаруженных маркеров в клиническую практику, однако уже на данном этапе очевидны перспективы работы в этом направлении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Ю.Э. Доброхотова — написание рукописи — рецензирование и редактирование; Э.А. Маркова — проведение исследования, написание черновика рукописи; П.И. Кукина — проведение исследования, написание черновика рукописи; К.А. Махортова — проведение исследования; О.А. Свитич — написание рукописи — рецензирование и редактирование. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: Yu.E. Dobrokhotova: writing—review and editing; E.A. Markova: investigation, writing—original draft preparation; P.I. Kukina: investigation, writing—original draft preparation; K.A. Makhortova: investigation; O.A. Svitich: writing—review and editing. All authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: In creating this work, the authors did not use previously published information (text, illustrations, data).

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.

Generative AI: Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review: This paper was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board, and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Medawar PD. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symposia of the society for experimental biology*. 1953;7:320–338.
- Wegmann TG. The cytokine basis for cross-talk between the maternal immune and reproductive systems. *Curr Opin Immunol*. 1989;2(5):765–769. doi: 10.1016/0952-7915(90)90048-l
- Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1221(1):80–87. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x
- Chaouat G. Innately moving away from the Th1/Th2 paradigm in pregnancy. *Clin Exp Immunol*. 2003;131(3):393–395. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02100.x EDN: BEUKFT
- Schminkey DL, Groer M. Imitating a stress response: a new hypothesis about the innate immune system's role in pregnancy. *Med Hypotheses*. 2014;82(6):721–729. doi: 10.1016/j.mehy.2014.03.013
- Montazeri F, Tajmolian M, Hosseini ES, Hoseini SM. Immunologic factors and genomic considerations in recurrent pregnancy loss: a review. *International Journal of Medical Laboratory*. 2023;10(4):279–305. doi: 10.18502/ijml.v10i4.15010 EDN: LECULI
- Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658–1667. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6 EDN: CRHEWM
- Radzinskii VE, Dimitrova VI, Maiskova IYu. *Non-developing pregnancy*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 200 p. (In Russ.) ISBN: 978-5-9704-0991-6
- Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023;402(10409):1261–1271. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00878-4 EDN: YJHWPA
- Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, et al. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg*. 2015;120(6):1337–1351. doi: 10.1213/ANE.0000000000000705
- Clinical practice guideline. Management of early pregnancy miscarriage. Institute of obstetricians and gynaecologists, royal college of physicians of Ireland and directorate of strategy and clinical programmes, health service executive. Date of publication: April 2012. Revision date: April 2014. 24 p. Available from: <https://pregnancyandinfantloss.ie/wp-content/uploads/2019/03/CLINICAL-PRACTICE-GUIDELINE-ON-MANAGEMENT-OF-EARLY-PREGNANCY-MISCARRIAGE.pdf>
- Savel'eva GM, Sukhikh GT, Serova VN, Radzinskii VE. *Obstetrics: national guide*. 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 1080 p. (In Russ.) ISBN: 978-5-9704-6632-2
- Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW. NK cells and human pregnancy — an inflammatory view. *Trends Immunol*. 2006;27(9):399–404. doi: 10.1016/j.it.2006.06.009
- Christiaens I, Zaragoza DB, Guilbert L, et al. Inflammatory processes in preterm and term parturition. *J Reprod Immunol*. 2008;79(1):50–57. doi: 10.1016/j.jri.2008.04.002
- Young A, Thomson AJ, Ledingham M, et al. Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix, and fetal membranes during human parturition at term. *Biol Reprod*. 2002;66(2):445–449. doi: 10.1095/biolreprod66.2.445
- Li WX, Xu XH, Jin LP. Regulation of the innate immune cells during pregnancy: an immune checkpoint perspective. *J Cell Mol Med*. 2021;25(22):10362–10375. doi: 10.1111/jcmm.17022 EDN: GJOEVI
- Koga K, Izumi G, Mor G, et al. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy complications. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72(2):192–205. doi: 10.1111/aji.12258
- Weng J, Couture C, Girard S. Innate and adaptive immune systems in physiological and pathological pregnancy. *Biology*. 2023;12(3):402. doi: 10.3390/biology12030402 EDN: TEMTAD
- Olmos-Ortiz A, Flores-Espinosa P, Mancilla-Herrera I, et al. Innate immune cells and toll-like receptor-dependent responses at the maternal-fetal interface. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3654. doi: 10.3390/ijms20153654 EDN: IZCVYN
- Bakhareva IV, Makarov OV, Kuznetsov PA, et al. Pathogenetic relationship between bacterial vaginosis and local immune changes. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012;12(3):21–23. EDN: PEJSRL
- Makarov OV, Bakhareva IV, Gankovskaya LV, et al. Toll-like receptors in the genesis of miscarriage. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2008;(2):22–27. EDN: TJSARV
- Babaei K, Azimi Nezhad M, Sedigh Ziabari SN, et al. TLR signaling pathway and the effects of main immune cells and epigenetics factors on the diagnosis and treatment of infertility and sterility. *Heliyon*. 2024;10(15):e35345. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e35345 EDN: MUREWB
- Gankovskaya OV, Bakhareva IV, Gankovskaya LV, et al. Study of expression of TLR9, NF- κ B, TNF α genes in cells of cervical canal mucosa in pregnant women with herpesvirus infection. *Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology*. 2009;(2):61–64. EDN: RSZBMB
- Motta V, Soares F, Sun T, Philpott DJ. NOD-like receptors: versatile cytosolic sentinels. *Physiol Rev*. 2015;95(1):149–178. doi: 10.1152/physrev.00009.2014 EDN: UQSPFF
- Liao Z, Su J. Progresses on three pattern recognition receptor families (TLRs, RLRs and NLRs) in teleost. *Dev Comp Immunol*. 2021;122:104131. doi: 10.1016/j.dci.2021.104131 EDN: CLSROU
- Kufer TA, Sansonetti PJ. NLR functions beyond pathogen recognition. *Nat Immunol*. 2011;12(2):121–128. doi: 10.1038/ni.1985 EDN: YBRIKT
- De Nardo D, Balka KR, Cardona Gloria Y, et al. Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) plays a dual role in myddosome formation and Toll-like receptor signaling. *J Biol Chem*. 2018;293(39):15195–15207. doi: 10.1074/jbc.RA118.003314
- de Rivero Vaccari JP. The inflammasome in reproductive biology: a promising target for novel therapies. *Front Endocrinol*. 2020;11:8. doi: 10.3389/fendo.2020.00008 EDN: JUTARK
- Omeljaniuk WJ, Garley M, Pryczynicz A, et al. NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of miscarriages. *Int J Mol Sci*. 2024;25(19):10513. doi: 10.3390/ijms251910513 EDN: RQKXWC
- Duez H, Pourcet B. Nuclear receptors in the control of the NLRP3 inflammasome pathway. *Front Endocrinol*. 2021;12:630536. doi: 10.3389/fendo.2021.630536 EDN: IRLEER
- Shi H, Wang Y, Li X, et al. NLRP3 activation and mitosis are mutually exclusive events coordinated by NEK7, a new inflammasome component. *Nat Immunol*. 2016;17(3):250–258. doi: 10.1038/ni.3333
- Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, et al. Cutting edge: NF- κ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol*. 2009;183(2):787–91. doi: 10.4049/jimmunol.0901363
- Py BF, Kim MS, Vakifahmetoglu-Norberg H, Yuan J. Deubiquitination of NLRP3 by BRCC3 critically regulates inflammasome activity. *Mol Cell*. 2013;49(2):331–338. doi: 10.1016/j.molcel.2012.11.009
- Vajihala PR, Mirams RE, Hill JM. Multiple binding sites on the pyrin domain of ASC protein allow self-association and interaction with NLRP3 protein. *J Biol Chem*. 2012;287(50):41732–41743. doi: 10.1074/jbc.M112.381228
- Yang J, Liu Z, Xiao TS. Post-translational regulation of inflammasomes. *Cell Mol Immunol*. 2017;14(1):65–79. doi: 10.1038/cmi.2016.29
- Li J, Billiar TR, Talanian RV, Kim YM. Nitric oxide reversibly inhibits seven members of the caspase family via S-nitrosylation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;240(2):419–424. doi: 10.1006/bbrc.1997.7672

37. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3328. doi: 10.3390/ijms20133328
38. Yang X, Chang HY, Baltimore D. Autoproteolytic activation of pro-caspases by oligomerization. *Mol Cell*. 1998;1(2):319–325. doi: 10.1016/s1097-2765(00)80032-5
39. Lee GS, Subramanian N, Kim AI, et al. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca²⁺ and cAMP. *Nature*. 2012;492(7427):123–127. doi: 10.1038/nature11588
40. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*. 2011;469(7329):221–225. doi: 10.1038/nature09663
41. Baker PJ, Boucher D, Bierschenk D, et al. NLRP3 inflammasome activation downstream of cytoplasmic LPS recognition by both caspase-4 and caspase-5. *Eur J Immunol*. 2015;45(10):2918–2926. doi: 10.1002/eji.201545655
42. Gaidt MM, Ebert TS, Chauhan D, et al. Human monocytes engage an alternative inflammasome pathway. *Immunity*. 2016;44(4):833–846. doi: 10.1016/j.immuni.2016.01.012
43. Fusco R, Siracusa R, Genovese T, et al. Focus on the role of NLRP3 inflammasome in diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4223. doi: 10.3390/ijms21124223 EDN: QGTQPV
44. Balci CN, Acar N. NLRP3 inflammasome pathway, the hidden balance in pregnancy: a comprehensive review. *J Reprod Immunol*. 2024;161:104173. doi: 10.1016/j.jri.2023.104173 EDN: YCOBME
45. Gomez-Lopez N, Motomura K, Miller D, et al. Inflammasomes: their role in normal and complicated pregnancies. *J Immunol*. 2019;203(11):2757–2769. doi: 10.4049/jimmunol.1900901
46. Paulesu L, Jantra S, Ietta F, et al. Interleukin-1 in reproductive strategies. *Evol Dev*. 2008;10(6):778–788. doi: 10.1111/j.1525-142X.2008.00292.x
47. Saji F, Samejima Y, Kamiura S, et al. Cytokine production in chorioamnionitis. *J Reprod Immunol*. 2000;47(2):185–196. doi: 10.1016/s0165-0378(00)00064-4
48. Terzidou V, Blanks AM, Kim SH, et al. Labor and inflammation increase the expression of oxytocin receptor in human amnion. *Biol Reprod*. 2011;84(3):546–552. doi: 10.1095/biolreprod.110.086785
49. Chen Y, Miao C, Zhao Y, et al. Inflammasomes in human reproductive diseases. *Mol Hum Reprod*. 2023;29(10):gaad035. doi: 10.1093/molehr/gaad035 EDN: DIXTX
50. Zhou F, Li C, Zhang SY. NLRP3 inflammasome: a new therapeutic target for high-risk reproductive disorders? *Chin Med J*. 2020;134(1):20–27. doi: 10.1097/CM9.0000000000001214 EDN: LYKVYS
51. Lu M, Ma F, Xiao J, et al. NLRP3 inflammasome as the potential target mechanism and therapy in recurrent spontaneous abortions. *Mol Med Rep*. 2019;19(3):1935–1941. doi: 10.3892/mmr.2019.9829
52. Gao P, Zha Y, Gong X, et al. The role of maternal-foetal interface inflammation mediated by NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of recurrent spontaneous abortion. *Placenta*. 2020;101:221–229. doi: 10.1016/j.placenta.2020.09.067 EDN: EJDPTN
53. D'Ippolito S, Tersigni C, Marana R, et al. Inflammasome in the human endometrium: further step in the evaluation of the "maternal side". *Fertil Steril*. 2016;105(1):111–8.e1–4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.027
54. Belousova VS, Svitich OA, Timokhina EV, et al. Polymorphism of the IL-1 β , TNF, IL-1Ra and IL-4 cytokine genes significantly increases the risk of preterm birth. *Biochemistry*. 2019;84(9):1040–1046. doi: 10.1134/S0006297919090062 EDN: XPVATM
55. Lim R, Lappas M. NOD-like receptor pyrin domain-containing-3 (NLRP3) regulates inflammation-induced pro-labor mediators in human myometrial cells. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(4):e12825. doi: 10.1111/aji.12825
56. Gomez-Lopez N, Romero R, Xu Y, et al. A Role for the Inflammasome in spontaneous preterm labor with acute histologic chorioamnionitis. *Reprod Sci*. 2017;24(10):1382–1401. doi: 10.1177/1933719116687656 EDN: YFSLC
57. Gomez-Lopez N, Romero R, Panaitescu B, et al. Inflammasome activation during spontaneous preterm labor with intra-amniotic infection or sterile intra-amniotic inflammation. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(5):e13049. doi: 10.1111/aji.13049
58. Motomura K, Romero R, Garcia-Flores V, et al. The alarmin interleukin-1 α causes preterm birth through the NLRP3 inflammasome. *Mol Hum Reprod*. 2020;26(9):712–726. doi: 10.1093/molehr/gaaa054 EDN: NRLGGB
59. Seno K, Sase S, Ozeki A, et al. Advanced glycation end products regulate interleukin-1 β production in human placenta. *J Reprod Dev*. 2017;63(4):401–408. doi: 10.1262/jrd.2017-032
60. Lai Q, Zhang X. Predictive value of early pregnancy uric acid levels for adverse pregnancy outcomes. *Afr J Reprod Health*. 2024;28(12):52–60. doi: 10.29063/ajrh2024/v28i12.6
61. Mulla MJ, Weel IC, Potter JA, et al. Antiphospholipid antibodies inhibit trophoblast toll-like receptor and inflammasome negative regulators. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(6):891–902. doi: 10.1002/art.40416
62. Zhu D, Zou H, Liu J, et al. Inhibition of HMGB1 ameliorates the maternal-fetal interface destruction in unexplained recurrent spontaneous abortion by suppressing pyroptosis activation. *Front Immunol*. 2021;12:782792. doi: 10.3389/fimmu.2021.782792 EDN: AAXJTF
63. Conforti-Andreoni C, Ricciardi-Castagnoli P, Mortellaro A. The inflammasomes in health and disease: from genetics to molecular mechanisms of autoinflammation and beyond. *Cell Mol Immunol*. 2011;8(2):135–145. doi: 10.1038/cmi.2010.81 EDN: YDDXVF
64. Xu L, Li S, Liu Z, et al. The NLRP3 rs10754558 polymorphism is a risk factor for preeclampsia in a Chinese Han population. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(11):1792–1799. doi: 10.1080/14767058.2017.1418313
65. Pontillo A, Reis EC, Bricher PN, et al. NLRP1 L155H polymorphism is a risk factor for preeclampsia development. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(6):577–581. doi: 10.1111/aji.12353

ОБ АВТОРАХ

* Кукина Полина Игоревна;

адрес: Россия, 105064, Москва, пер. Малый Казённый, д. 5А;
ORCID: 0000-0002-0054-6754;
eLibrary SPIN: 7021-6761;
e-mail: renoru47@gmail.com

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-7830-2290;
eLibrary SPIN: 2925-9948;
e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Polina I. Kukina;

address: 5A Maly Kazenny aly, Russia, Moscow, 105064;
ORCID: 0000-0002-0054-6754;
eLibrary SPIN: 7021-6761;
e-mail: renoru47@gmail.com

Yulia E. Dobrohotova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-7830-2290;
eLibrary SPIN: 2925-9948;
e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Маркова Элеонора Александровна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-9491-9303;
eLibrary SPIN: 8226-2434;
e-mail: markova.eleonora@mail.ru

Махортова Ксения Алексеевна;
ORCID: 0009-0007-1459-3854;
e-mail: makhortovakseniy20@mail.ru

Свитич Оксана Анатольевна, д-р мед. наук, профессор,
член-корреспондент РАН;
ORCID: 0000-0003-1757-8389;
eLibrary SPIN: 8802-5569;
e-mail: svitichoa@yandex.ru

Eleonora A. Markova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-9491-9303;
eLibrary SPIN: 8226-2434;
e-mail: markova.eleonora@mail.ru

Ksenia A. Makhortova;
ORCID: 0009-0007-1459-3854;
e-mail: makhortovakseniy20@mail.ru

Oxana A. Svitich, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; Corresponding
Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0003-1757-8389;
eLibrary SPIN: 8802-5569;
e-mail: svitichoa@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author