

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092

Щербаков В.И.<sup>1</sup>, Поздняков И.М.<sup>2</sup>, Ширинская А.В.<sup>3</sup>, Волков М.В.<sup>4</sup>

## Стерильное воспаление при преэклампсии и угрозе преждевременных родов

<sup>1</sup>ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»,

630117, Новосибирск, Россия, ул. Тимакова, д. 2;

<sup>2</sup>ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,

630091, Новосибирск, Россия, Красный проспект, д. 52;

<sup>3</sup>ФГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр»,

630089, Новосибирск, Россия, ул. А. Лежена, д. 32;

<sup>4</sup>ФГБУЗ НСО «Клинический родильный дом № 6»,

630048, Новосибирск, Россия, ул. Вертковская, д. 5

В обзоре обсуждаются новые данные о роли стерильного воспаления при таких ключевых осложнениях беременности, как преэклампсия и преждевременные роды. Рассмотрены молекулярные паттерны, связанные с повреждением с позиций сигналов опасности как активаторы врожденной иммунной системы. Проведен анализ недавно открытых структур инфламмосом при беременности и их возможной роли в индукции и поддержании стерильного воспаления, играющего важную роль в нарушении нормального течения беременности, и, как следствие этого, изменения вектора развития плода. Приведены данные, доказывающие участие некоторых аларминов в индукции воспаления как при преэклампсии, так и при преждевременных родах. Подобная универсальность не исключает специфики воспаления, которая до конца пока не ясна. Обсуждаются новые подходы к терапии стерильного воспаления при рассматриваемой патологии.

**Ключевые слова:** преэклампсия; преждевременные роды; алармины; стерильное воспаление

**Для цитирования:** Щербаков В.И., Поздняков И.М., Ширинская А.В., Волков М.В. Стерильное воспаление при преэклампсии и угрозе преждевременных родов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022; 66(1): 127–134.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.127-134

**Для корреспонденции:** Волков Михаил Валентинович, e-mail: michaelis67@mail.ru

**Участие авторов:** Щербаков В.И. – концепция и дизайн исследования; Поздняков И.М. – анализ и интерпретация данных; Ширинская А.В. – составление, доработка статьи; Волков М.В. – сбор данных.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.02.2021

Принята к печати 20.01.2022

Опубликована 15.02.2022

Scherbakov V.I.<sup>1</sup>, Pozdnyakov I.M.<sup>2</sup>, Shirinskaya A.V.<sup>3</sup>, Volkov M.V.<sup>4</sup>

## Sterile inflammation in preeclampsia and preterm birth

<sup>1</sup>National Research Center of Basic and Translational Medicine,

Timakova St. 2, Novosibirsk 630117, Russian Federation;

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University,

Krasny Prospekt 52, Novosibirsk 630091, Russian Federation;

<sup>3</sup>Novosibirsk Municipal Clinical Perinatal Center,

Lezhena St. 32, Novosibirsk 630089, Russian Federation;

<sup>4</sup>Maternity Clinical Hospital № 6,

Vertkovskaya St. 5, Novosibirsk 630048, Russian Federation

This review presents new data demonstrating the importance of sterile inflammation in major complications of pregnancy, such as preeclampsia and preterm delivery. We analyzed molecular patterns related to defects with regard to danger signals, such as activators of the innate immune system. We analyzed recently discovered structures, i.e., inflammasomes, during pregnancy and their possible role in inducing and maintaining sterile inflammation. Sterile inflammation plays an important role in distorting normal pregnancy and, as a consequence, changes the direction of fetal development. Our data demonstrate that some alarmins participate in inducing inflammation, both in preeclampsia and in preterm delivery. Such universality does not exclude certain specifics of inflammation, which are still not completely clear. We discussed new ways of evaluation and treatment of sterile inflammation in such pathologies.

**Keywords:** preeclampsia; preterm birth; alarmins; sterile inflammation

**For citation:** Shcherbakov V.I., Pozdnyakov I.M., Shirinskaya A.V., Volkov M.V. Sterile inflammation in preeclampsia and preterm birth. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(1): 127–134. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.127-134

**For correspondence:** Volkov Mikhail Valentinovich, obstetrician-gynecologist. State Budgetary healthcare Institution of the Novosibirsk region, "Clinical Maternity Hospital No. 6", women's consultation. e-mail: michaelis67@mail.ru

**Autors' contribution:** Scherbakov V.I. – research concept and design; Pozdnyakov I.M. – drafting or revising the article; Shirinskaya A.V. – analysis and interpretation of data; Volkov M.V. – data collection.

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

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Information about the authors:**

Shcherbakov V.I., <https://orcid.org/0000-0002-0261-970X>

Pozdnyakov I.M., <https://orcid.org/0000-0001-7942-9579>

Shirinskaya A.V., <https://orcid.org/0000-0002-2470-7882>

Volkov M.V., <https://orcid.org/0000-0001-8811-4042>

Received 20.02.2021

Accepted 20.01.2022

Published 15.03.2022

### Список используемых аббревиатур

ПЭ – преэклампсия

УПР – угроза преждевременных родов

PRRs – паттерн-распознающие рецепторы (pattern – recognition receptors)

ТПР – толл-подобные рецепторы (toll-like receptors, TLR)

NLR – NOD-подобные рецепторы (nucleotid-binding and oligomerization domain-like receptors)

PAMP – экзогенные молекулярные паттерны связанные с патогенами (pathogen-associated molecular patterns)

DAMP – эндогенные молекулярные паттерны, связанные с повреждением (damage-associated molecular patterns)

ВМЗРП – внутриматочная задержка роста плода

АФК – активные формы кислорода

ЛПС – липополисахарид

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухолей-альфа

HMGB1 – группа высокомолекулярных белков (high-mobility group box1)

МК – мочевая кислота

### Введение

Воспаление является необходимым компонентом успешной женской репродукции. К настоящему времени стало совершенно очевидно, что все критические женские события: овуляция, менструация, имплантация, роды, – носят воспалительный характер [1,2]. Этот вид воспаления назван физиологическим воспалением [3], выполняющим определенные виды задач, и четко контролируется по времени организмом. Физиологическим оно названо из-за того, что сопровождается физиологическими процессами. Нельзя же назвать, например ро-

ды патологическим процессом, когда в шейке матки и ее нижнем сегменте количество нейтрофилов повышается в 96 раз, моноцитов/макрофагов в 14 раз. Они разрушают соединительнотканый каркас шейки, и происходит ее размягчение. Если этого не происходит, то диагностируется дискоординация родовой деятельности, что завершается кесаревым сечением. Созвучны с этим данные Н. Sies [4], который дает параметры как патологического окислительного стресса, так и дает параметры физиологического стресса, называемого эустрессом, по уровню перекиси водорода  $> 100$  нм, 1–10 нм соответственно. По своей сути физиологическое воспаление является преимущественно локальным, с элементами системности, поскольку лейкоциты, генерируемые преимущественно костным мозгом, мигрируют в очаг воспаления из крови.

Так, например, при овуляции с помощью локальной воспалительной реакции решается задача разрыва доминантного фолликула, после чего эта реакция сворачивается с развитием регенерации в виде формирования соединительнотканного рубца. При имплантации, под влиянием провоспалительных факторов, секретиремых бластоцистой, в эндометрии экспрессируются молекулы адгезии, обеспечивающие фиксацию эмбриона. Затем эта реакция сворачивается, происходит преклонение с T $\alpha$ 1 на T $\alpha$ 2, M1 на M2. В настоящее время эта концепция расширена и представляет собой баланс между T $\alpha$ 1/T $\alpha$ 2/T $\alpha$ 17/T-регул/ $\gamma$ / $\delta$ /T-клетками [5]. Перед родами снова активизируется воспалительная реакция, ответственная за размягчение шейки матки и разрыв плодных мембран. Любое нарушение хода воспаления ведет к патологии беременности, таких как преэклампсия (ПЭ), угрозе преждевременных родов (УПР), задержке роста плода. Преэклампсия и преждевремен-

ные роды являются лидирующими причинами перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на большое количество работ, демонстрирующих признаки воспаления при ПЭ, тип воспаления при этой патологии до сих пор не установлен. Однозначно одно, что при ПЭ нет клинических проявлений и лабораторных данных за инфекцию. Часто с такой ситуацией сталкиваются и при преждевременных родах. Антибиотики в этих ситуациях не эффективны. Большие надежды связываются с эндогенными лигандами, с помощью которых можно управлять ходом воспаления. Роли воспаления при ПЭ и УПР посвящено много работ [6–9].

Цель обзора – провести анализ роли молекулярных паттернов, связанных с повреждением их рецепторов, инфламасом при стерильном воспалении, сопровождающим преэклампсию и угрозу преждевременных родов.

**Стерильное воспаление – лиганды, рецепторы, внутриклеточные сигнальные пути.** Основными рецепторами, распознающими как экзогенные, так и эндогенные лиганды, являются паттерн-распознающие рецепторы (pattern – recognition receptors-PRRs). Они включают в себя различные рецепторные структуры. Отметим наиболее изученные толл-подобные рецепторы (ТПР), (Toll-like receptors, TLR) и NOD-подобные рецепторы (nucleotide-binding and oligomerization domain (NOD-like receptors (NLR)). Эти рецепторы способны распознавать как экзогенные молекулярные паттерны, связанные с патогенами (pathogen-associated molecular patterns – PAMP), так и эндогенные молекулярные паттерны, связанные с повреждением (damage-associated molecular patterns – DAMP) [10]. Условно это можно выразить следующим образом: толл-подобные рецепторы как наиболее изученные из всех классов рецепторов способны лигировать как PAMP, так и DAMP. PRRs, включая толл-подобные рецепторы, NOD-подобные рецепторы экспрессируются в децидуе, плаценте, фетальных мембранах и миометрии при беременности в иммунных и не иммунных клетках [11–13].

Стерильное воспаление запускается, когда DAMPs активируют PRRs или другие специфические для них рецепторы. Освобождающие DAMP, происходящие из стрессированных и гибнущих клеток, являются, по своей сути, сигналами опасности (danger signal), для клеток иммунной системы и других клеток, несущих рецепторы для этих молекул, из-за чего они иногда обозначаются как алармины. Вследствие этого их уровень в периферической крови может быть индикатором тканевого повреждения и, в частности плаценты, фетальных мембран, миометрия. Согласно Nadeau-Vallee M. et al. [14], возможными причинами освобождения

и действия аларминов внутриматочными тканями могут быть: гипоксия/ишемия, сосудистая дисфункция, окислительный стресс, субоптимальная имплантация трофобласта, потребление про-оксидантов (сигаретный дым), алкоголь, нарушенное питание, хронический стресс, травма и иные факторы. Эти индукторы вызывают клеточный стресс и гибель клеток с освобождением DAMP, индуцирующих стерильное воспаление в гестационных тканях и, в частности в плаценте, фетальных мембранах, шейке матки. Исходом этого воспаления может быть разнообразная патология беременности – плацентарная дисфункция, внутриматочная задержка роста плода (ВМЗРП) преэклампсия, преждевременные роды. Освобождающие медиаторы воспаления из плаценты – цитокины, хемокины, микровезикулы, DAMP активируют клетки иммунной системы – нейтрофилы, моноциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, их инфламасомы, что ведет к нарушению нормального вектора беременности.

Активация инфламасом, в частности NLRP3, может осуществляться через различные механизмы:

– за счет выхода калия (K<sup>+</sup>) из цитозоля клетки. Это осуществляется при стимуляции P2X7 рецепторов их лигандом внеклеточным АТФ [1]. P2X7 рецепторы, экспрессируемые плацентой [15] и миометрием [16], являются ионными каналами;

– стерильное воспаление, как и нестерильное, связано с генерацией активных форм кислорода (АФК). АФК, генерируемые поврежденными митохондриями, могут быть источником активации NLRP3 [17];

– третий механизм связан с повреждением лизосом кристаллическими структурами, такими как асбест, кремний, адьюванты, кристаллы холестерина, мочевой кислоты. Лизосомальные протеазы, освобождаемые в цитозол, и в частности катепсин-Д, запускают активацию NLRP3 инфламасом [18] с последующей конверсией про-ИЛ-1 $\beta$ , про-ИЛ-18, в ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, секреция которых индуцирует стерильное воспаление. Важно отметить, что стерильное воспаление можно разделить на каспаза-1 зависимое и каспаза-1 независимое [19]. Во втором случае конверсия про-ИЛ-1 $\beta$  в ИЛ-1 $\beta$  осуществляется катепсином-С. Эти формы стерильного воспаления зависят от стимулов, которые структурно различны, а также рецепторов, распознающих эти лиганды.

**Инфламасомы при беременности.** Открытие инфламасом позволило расширить наши знания о воспалении. Стало возможным объяснение такой патологии, как периодический синдром [20, 21], и, как следствие этого, появление нового вида воспаления – аутовоспаления [22]. Инфламасомы – это мультимерные комплексы, конвертирующие про-ИЛ-1 $\beta$ , про-

ИЛ-18 в зрелые формы, являющиеся внутриклеточными «сенсорами опасности». Несомненно, что это упрощенное определение, так как их функция во многом еще до конца не определена. Инфламасомы являются ключевыми структурами индукции стерильного воспаления [23].

Уже на ранних этапах беременности – первый триместр, зарегистрирована транскрипция генов NLRP1, NLRP3, NLRP4, каспазы-1 и ИЛ-1 $\beta$  в цитотрофобласте человека, децидуальных стромальных клетках и децидуальных эндотелиальных клетках, стимулированных липополисахаридом (ЛПС) [24]. Авторы также показали, что в цитотрофобласте и децидуальных стромальных клетках ЛПС повышал экспрессию мРНК, каспазы-1 и ИЛ-1 $\beta$  специфически положительно регулировал NLRP3. ЛПС повышал секрецию ИЛ-1 $\beta$  из клеток цитотрофобласта первого триместра и децидуальных стромальных, но не эндотелиальных клеток. Эти данные позволяют говорить, что клетки цитотрофобласта и децидуальные стромальные клетки участвуют как в иммунной защите, так и в продукции цитокинов. Известно также, что именно под влиянием ИЛ-1 $\beta$  эпителиальные клетки матки экспрессируют интегрины и другие молекулы адгезии, что обеспечивает первичную фиксацию бластоцисты [2]. С современных позиций можно говорить о том, что подобные события могут быть индуцированы эндогенными лигандами TLR-4, на который лигируется ЛПС. На этом пути становится понятной роль стерильного воспаления, обеспечивающего нормальное течение беременности, связанных с инфекцией спонтанных аборт, выкидышей, преждевременных родов. Несомненно и то, что ход стерильного воспаления также может быть нарушен и проявляться повышением уровня воспаления, изменением спектра секретлируемых продуктов, что характерно как для преэклампсии, так и преждевременных родов.

**Роль стерильного воспаления при некоторых осложнениях беременности. Преэклампсия.** Необходимым компонентом преэклампсии (ПЭ) является воспаление. Однако его тип и характер до сих пор не установлены. Введение понятия стерильного воспаления во многом расширяет наши знания в отношении формы воспаления при данном осложнении беременности. Преэклампсия, в особенности ранняя форма, связана с дефицитом утеро-плацентарного кровотока, связанного с нарушенной инвазией фетального трофобласта в спиральные артерии, недостаточного их ремоделирования и, как следствие этого, уменьшенной плацентарной перфузии и появления гипоксии/ишемии в утеро-плацентарном пространстве. Локальная депривация (недо-

статочность) кислорода и нутриентов связана с повышенной гибелью клеток трофобласта [25, 26]. Освобождающиеся при этом медиаторы воспаления индуцируют активацию эндотелиальных клеток и системное материнское воспаление, характеризующееся повышенным уровнем таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ) [27, 28]. Поскольку воспаление протекает в условиях отсутствия микробной инфекции, оно характеризуется как стерильное воспаление [14].

Трофобласт содержит многочисленные алармины, включая АТФ, мочевую кислоту, протеин из группы высокоподвижных белков [high-mobility group box 1, HMGB1], интерлейкин-1 $\alpha$ , фетальную ДНК, которые могут индуцировать стерильный воспалительный ответ [29]. Эти алармины, освобождаясь в материнскую циркуляцию как свободные медиаторы при гибели трофобласта или как часть синцитиотрофобластных микровезикул, поглощаются фагоцитами, индуцируя воспалительный ответ, характеризующийся повышенной адгезией моноцитов к эндотелиальным клеткам [30]. Форма гибели синцитиотрофобласта также важна для индукции активации: иммунной системы, эндотелиальных клеток. Так гипоксия запускает преимущественно некроз и в меньшей степени апоптоз в плацентарном синцитиотрофобласте [31]. Пироптоз, а также ферроптоз, также зарегистрированы в плаценте при ПЭ. Эти данные позволяют предполагать, что патологический некроз трофобласта, наблюдаемый при ПЭ, индуцирует воспалительные механизмы, отличные от тех, которые наблюдаются при нормальной беременности. В подтверждение этого можно привести данные A.S. Aly и соавт. [32], показавших, что синцитиотрофобластные микровезикулы при ПЭ индуцируют большее количество супероксид радикала в нейтрофилах, чем в контроле. Нами ранее было показано, что плацентарные экстракты при нормальной беременности тормозят генерацию супероксид радикала в нейтрофилах.

**Индукторы стерильного воспаления при преэклампсии.** Изучение индукторов стерильного воспаления при ПЭ показало, что их экспрессия/секреция, содержание в сыворотке крови повышены при данной патологии. Так, например, повышенный уровень внеклеточной фетальной ДНК коррелирует со степенью ухудшения плацентарной перфузии [33]. Фетальная ДНК, в том числе митохондриальная, запускает воспаление через толл-подобный рецептор 9 (TLR-9) [34]. Мочевая кислота (МК) при нормальных концентрациях, являясь классическим антиоксидантом, при повышенной концентрации > 260–360 мкмоль/л, входя в клетки через уратные транспортеры, начина-

ет оказывать прооксидантное действие. Мочевая кислота, действуя через ТПП-4, способна активировать инфламасомы и, в частности NLRP3 [35]. Активация инфламасом снижает уровень аутофагии – процесса деградации поврежденных органелл и рециклинга клеточного метаболизма. Это реализуется через следующие механизмы: снижение продукции АФК, удаления поврежденных митохондрий, деградации ASC агрегатов и секвестрации про-ИЛ-1 $\beta$  [36]. С другой стороны, блокада аутофагии усиливает активацию инфламасом через аккумуляцию АФК-генерирующих митохондрий [17]. Другими словами, между инфламасомами и аутофагией существуют сложные взаимосвязи, обеспечивающие внутриклеточный гомеостаз, так необходимый для нормального течения беременности. Здесь мы отметим, что при ПЭ аутофагия ингибируется [37]. Гиперурикемия оказывает неблагоприятное действие на все звенья, повреждаемые при ПЭ: плаценту, снижая плацентарную активность эндотелиальной NO синтазы, периферические сосуды, оказывая вазоконстрикторный эффект, почки [38]. Более того, проникая через плаценту к плоду, может оказывать неблагоприятное действие и на плод в результате ее длительного воздействия, поскольку ее повышение при ПЭ наблюдается уже в первом триместре [39].

Важным индуктором стерильного воспаления, функции которого интенсивно изучаются при различной патологии, и в частности при ПЭ, является протеин-1 из группы высокоподвижных белков [high-mobility group box1, HMGB1]. Протеин-1 является 25кДа негистонным протеином с цитокин-подобной активностью вне клетки. Внутри ядра он участвует в репликации ДНК, транскрипции и хромосомной стабилизации [40]. Освобождение протеина-1 во внеклеточное пространство осуществляется активно (секреция) и пассивно при повреждении клеток, в том числе гипоксией, что приводит к развитию стерильного воспаления. Его уровень при ПЭ в плазме крови повышен [41]. Он действует как сигнал опасности через ТПП-2, 4 и 9, экспрессируемые плацентой. Являясь алармином, участвует в индукции стерильного воспаления при плацентарной гипоксии через следующие механизмы [14]:

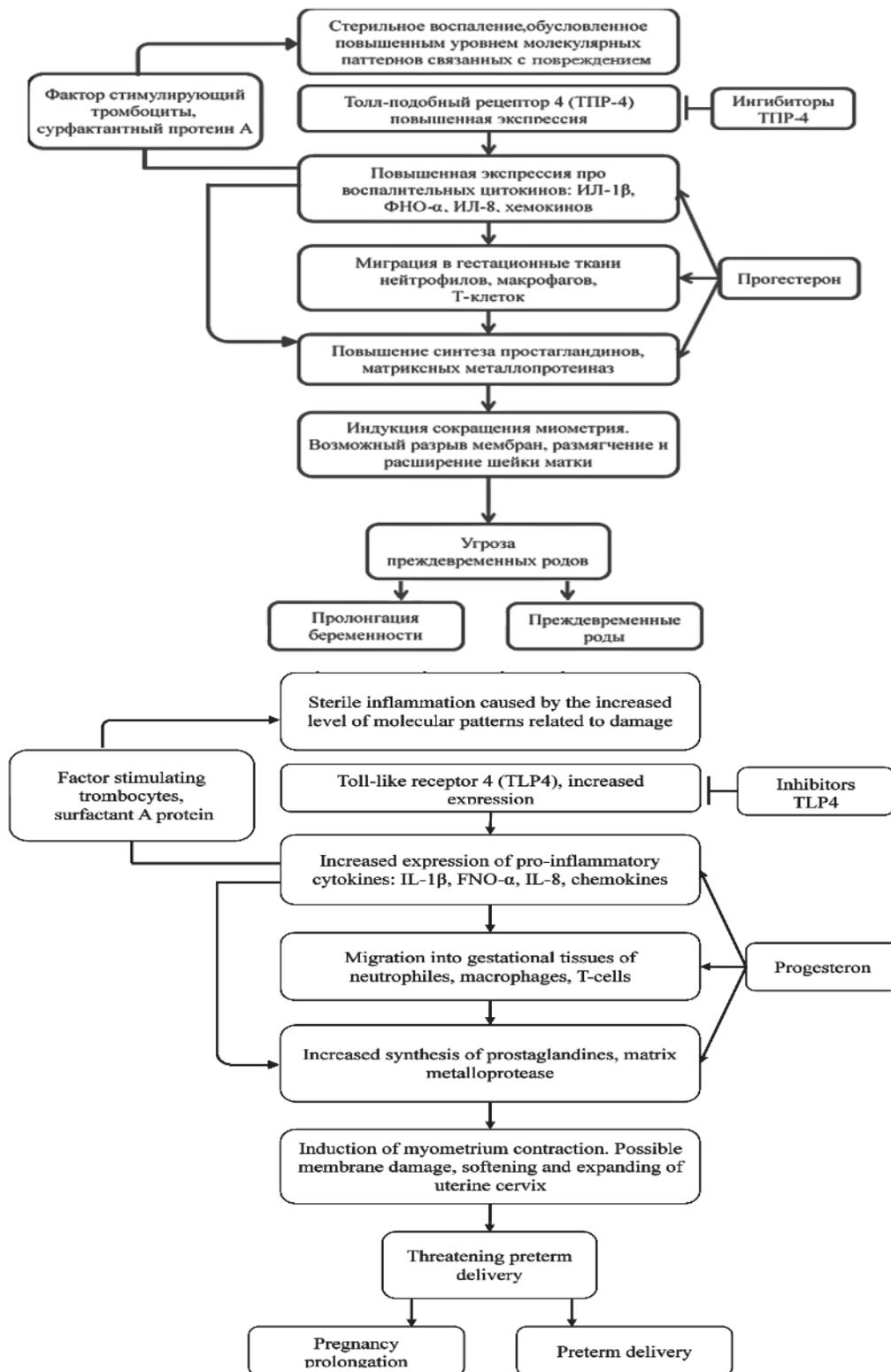
- освобождается в материнскую циркуляцию как результат гибели трофобласта;
- повышаясь системно и локально в плаценте при ПЭ;
- способен индуцировать воспалительный процесс через паттерны, распознающие рецепторы (pattern – recognition receptors – PRPs), обильно представленные в утероплацентарном компартменте при ПЭ.

**Преждевременные роды.** Роды являются кульминацией воспалительного каскада во время беременно-

сти, когда лейкоциты, мигрировавшие в шейку матки, плодные оболочки продуцируют широкий спектр утеро-трофинов, цитокинов, хемокинов, матриксных металлопротеиназ, ведущих к размягчению шейки матки, разрыву плодных мембран, интенсификации сокращения миометрия. Патологическое воспаление запускает пути, ведущие к преждевременным родам, независимо от инфекции [42]. Алармины являются важными кандидатами, способными запускать стерильное воспаление, триггера преждевременных родов. По данным R. Romero [43], стерильное интра-амниотическое воспаление наблюдается значительно чаще, чем интра-амниотическое, связанное с микробами у женщин с преждевременными родами и интактными мембранами. У женщин с угрозой преждевременных родов в сыворотке и гестационных тканях повышается содержание-экспрессия таких аларминов, как фетальная ДНК [44], HMGB1 [45], интерлейкин-1 [46]. Это повышение различных аларминов, возможно, является связью между различными причинами преждевременных родов, тканевым повреждением и гибелью клеток, инициирующих провоспалительный и про-родовой ответ. Эти причины включают плацентарное старение, нарушение толерантности к плоду, шеечную недостаточность, кровотечения, гипоксию/ишемию.

#### ***Стерильные триггеры преждевременных родов.***

При преждевременных родах (ПР) эндогенные лиганды в данной статье рассматриваются на примере лигандов ТПП-4 как наиболее изученных. Они экспрессируются и секретируются гестационными тканями. Так, например, фетальные мембраны (амнион и хорион), экспрессирующие ТПП-4, являются источником таких DAMP, как HMGB1, белок теплового шока 70, что ведет к активации ТПП-4, ЯФкВ, секреции провоспалительных цитокинов, хемокинов, матриксных металлопротеиназ, способных запускать разрыв фетальных мембран [47]. Фетальные мембраны секретируют DAMP в околоплодные воды, туда же из легких плода попадают фактор активизирующий тромбоциты и сурфактантный протеин-А, способные активировать ТПП-4. В матке (децидуа и миометрий) DAMP активируют ТПП-4, что приводит к миграции в эти компартменты лейкоцитов, секреции цитокинов, простагландинов, матриксных металлопротеиназ и, как следствие этого, сокращение миометрия. В шейке матки фактор, активизирующий тромбоциты (platelet-activating factor) активирует ТПП-4, что ведет к миграции в этот компартмент лейкоцитов-нейтрофилов, макрофагов, Т-клеток, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, хемокина ИЛ-8, матриксных металлопротеиназ, что ведет к размягчению и расширению шейки матки. Другими словами, в выше-



Механизм индукции преждевременных родов при стерильном воспалении.  
 The mechanism threatening preterm delivery induction during sterile inflammation.

перечисленных маточных компартаментах при ПР возникает воспаление. Можно высказать предположение, что при локализации воспаления в плаценте индуцируется ПЭ, в то время как в фетальных мембранах и миометрии развиваются ПР. Косвенным доказательством этого могут служить данные, указывающие на то, что микробный миметик ЛПС способен индуцировать у беременных мышей как ПЭ, так и преждевременные роды. Отметим два важных обстоятельства: время введения и доза введения ЛПС. S.A. Robertson и соавт. [47] отмечают, что лиганды ТПР-4 могут переходить из околоплодных вод в миометрий, шейку матки, тем самым усиливая сокращение матки, дилатацию шейки и индукцию родов. В пользу стерильного воспаления говорит также повседневная практика, когда при угрозе преждевременных родов на фоне сокращающейся матки, но с интактными мембранами, лечение без антибиотиков в основной массе ведет к пролонгации беременности. Прямым доказательством роли стерильного воспаления в индукции преждевременных родов являются данные N. Gomez-Lopez и соавт. [48], показавших, что внутри амниотическое введение алармина HMGB1 индуцирует спонтанные преждевременные роды. Суммируя вышеприведенные данные, можно следующим образом представить роль стерильного воспаления в индукции преждевременных родов (см. рис.).

Существующие фармакологические стратегии лечения преждевременных родов направлены на ингибирование про-воспалительных медиаторов и использование токолитических агентов, супрессирующих сокращение матки. Здесь же представлено новое направление в лечении, направленное на блокаду начального узла воспалительного каскада в виде антагониста ТПР-4. В качестве такого антагониста в настоящее время испытывается налоксон или его аналоги [49]. Разрабатываются и другие лечебные подходы, где в качестве мишени используются алармины, а именно: укороченный N-терминальный домен HMGB1-10кД, нейтрализующие анти HMGB1 моноклональные антитела, вазоактивный интестинальный пептид и урокортин как ингибитор секреции этого белка, уриказу – специфический фермент, для снижения МК, анакинру-рекомбинантный антагонист ИЛ-1 рецептора, синтетические олигонуклеотиды для конкурентного связывания ТПР-9 и другие [14].

### Выводы

Стерильное воспаление играет важную роль при таких патологиях беременности, как преэклампсия и угроза преждевременных родов.

Представлены новые звенья патогенеза обеих патологий беременности, включающих эндогенные мо-

лекулярные паттерны, связанные с повреждением, их рецепторами и сигнальными путями.

Индукторы микробного и немикробного воспаления представлены как экзогенные и эндогенные стимуляторы, действующие через одни и те же рецепторы.

Представленные данные способствуют появлению новой формы стерильного воспаления, обусловленного аларминами.

### Литература

#### (п.п. 1–27; 28–49 см. References)

28. Щербаков В.И., Поздняков И.М., Ширинская А.В., Волков М.В. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе преждевременных родов и преэклампсии. *Росс. вестник акуш. гинекол.* 2020; 20 (2): 15-21. doi: org/10.17116/rosakush20202002.115.

### References

1. Khan R.N., Hay D.P. A clear and presents danger inflammasomes DAMPing down disorders of pregnancy. *Hum. Reprod. Update.* 2015; 21(3): 388-405.
2. Dominguez F., Yanez-Mo M., Sanchez-Madrid F., Simon C. Embryonic implantation and leukocyte transendothelial migration: different processes with similar players? *Faseb J.* 2005; 19 (9): 1056-60.
3. Shynlova O., Lee Y.H, Srihajan K., Lye A.J. Physiology uterine inflammation and labor onset; integration of endocrine and mechanical signals. *Reprod Sci.* 2013; 20 (2): 154-67.
4. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative eustress. *Redox Biol.* 2017; 11: 613-9.
5. Terzieva A., Dimitrova V., Dierov L., Dimitrova P., Zapryanova S., Hristova I., et. al. Early pregnancy human decidua is enriched with activated, fully differentiated and inflammatory gamma/delta T-cells with diverse TCR receptoires. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (3): 687.
6. Raghupathy R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. *Med. Princ. Pract.* 2013; 22(1): 8-19.
7. Cornelius D. Preeclampsia: from inflammation to immunoregulation. *Clin Med. Insights.* 2018; (11): 1-6.
8. Ramma W., Ahmed A. Is inflammation the cause of preeclampsia? *Biochem. Soc. Trans.* 2011; 39(6): 1619-27.
9. Murthi P., Pinar A., Dimitriadis E., Samuel C.S. Inflammasomes—a molecular link for altered immunoregulation and inflammation mediated vascular dysfunction in preeclampsia. *Int. J. Mol. Sci.* 2010; 21(4): 1406
10. Xiao L., Liu Y., Wang N. New paradigms in inflammatory signaling in vascular endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014; 306(3): H317-H325.
11. Koga K., Mor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *Amer. J. Reprod. Immunol.* 2010; 63(6): 587-601.
12. Lappas M. NOD1 and NOD2 regulate proinflammatory and prolabor mediators in human fetal membranes and myometrium via nuclear factor –kappaB. *Biol. Reprod.* 2013; 89(1): 14.
13. Zhang Y.Y., Chen H., Sun C., Wang H.Z., Liu W.L., Nie X.L., et. al. Expression and functional characterization of NOD2 in decidual stromal cells isolated during the first trimester of pregnancy. *Plos. One.* 2014; 9 (6): e 99612.
14. Nadeau-Vallee M., Obari D., Palacios J., Brien M., Duval C., Chemtob S. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. *Repro.* 2016; 152(6): R277-R292.
15. Roberts V.H. J., Greenwood S.L., Elliott A.S., Sibley C.P., Waters H. Purinergic receptors in human placenta: evidence for functionally active P2X4, P2X7, P2Y2, and P2X6. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006; 290(5): R1374-R1386.

16. Mijoshi H., Yamaoka K., Urabe S., Kodama M., Kudo Y. Functional expression of purinergic P2X7 receptors in pregnant rat myometrium. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010; 298(13): R117-R112.
17. Zhou R., Yazdi A.S., Menu P., Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature.* 2011; 469(7329): 221-5.
18. Hornung V., Bauernfeind F., Halle A., Samstad E.O., Kono H., Rock K.L., et. al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat. Immunol.* 2008; 9(8): 847-56.
19. Kono H., Orlowski G.M., Patel Z., Rock K.L. The IL-1 dependent inflammatory response has a substantial caspase-1-independent component that requires cathepsin C. *J. Immunol.* 2012; 128(7): 3734-40.
20. Hoffman H.M., Mueller J.L., Broide D.H., Wanderer A.A., Kolodner R.D. Mutation of a new gene encoding a putative pyrinlike protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat. Genet.* 2001; 29(3): 301-5.
21. Hoffman H.M., Vnderer A.A. Inflammasome and IL-1beta-mediated disorders. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2010; 10(4): 229-35.
22. Doherty T.A., Brydges S.D., Hoffman H.M. Autoinflammation: translating mechanism to therapy. *J. Leukoc. Biol.* 2011; 9(1): 37-47.
23. Chen G.Y., Nunez Winez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10(12): 826-37.
24. Pontillo A., Girardelli M., Agostinis C., Masat E., Bulla R., Crovella S. Bacterial LPS differently modulates inflammasome gene expression and IL-1beta secretion in trophoblast cells, decidual stromal cell, and decidual endothelial cells. *Reprod. Sci.* 2013; 20(5): 563-6.
25. Scherbakov V.I. Apoptosis in the trophoblast and its role in pregnancy complications. *Biol. Bull. Rev.* 2011; 1(4): 325-35. (in Russian)
26. Wu Z.M., Yang H., Li M., Yeh C.C., Schatz F., Lockwood C.J., et. al. Pro-inflammatory cytokine-stimulated first trimester decidual cells enhance macrophage induced apoptosis of extravillous trophoblasts. *Placenta.* 2012; 33(3): 188-94.
27. Harmon A.S., Cornelius D.S., Amaral L.M., Faulkner J.I., Cunningham M.W. J., et. al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin. Sci.* 2016; 130(6): 409-19.
28. Scherbakov V.I., Pozdnykov I.M., Shirinskaya A.V., Volkov M.V. Role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of preterm birth and preeclampsia. *Russ. Bull. Obstet. Gynecol.* 2020; 20(2): 15-21. (in Russian). doi: org/10.17116/rosakush20202002.115
29. Tsung A., Tohme S., Billiar T.R. High-mobility group box-1 in sterile inflammation. *J. Intern. Med.* 2014; 276(5): 425-43.
30. Chen Q., Stone P.R., McCowan L.M., Chamley L.W. Phagocytosis of necrotic but not apoptotic trophoblast induces endothelial cell activation. *Hypertension.* 2006; 47(1): 116-27.
31. Huppertz B., Kingdom J., Caniggia I., Desoye G., Black S., Korh H., et. al. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta.* 2003; 24(2-3): 181-90.
32. Aly A.S., Khandelwal M., Zhao J., Mehmet A.H., Sammel M.D., Parry S. Neutrophils are stimulated by syncytiotrophoblast microvillous membranes to generate superoxide radicals in women with preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 190: 252-8.
33. Vlkova B., Turna J., Celec P. Fetal DNA in maternal plasma in preeclamptic pregnancies. *Hypertension in pregnancy.* 2015; (341): 36-49.
34. Scharfe-Nugent A., Corr S.C., Carpenter S.B., Keogh L., Doyle B., Martin C., et. al. TLR9 provokes inflammation for fetal loss in response to fetal DNA: mechanism for fetal loss in preterm birth and preeclampsia. *J. Immunol.* 2012; 188(11): 5706-12.
35. Zheng Y., Gardner S.E., Clarc M.C.H. Cell death, damage-associated molecular patterns, and sterile inflammation in cardiovascular disease. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; (31)12: 2781-6.
36. Jabir M.S., Ritchie N.D., Li D., Bayes H.K., Tourlomausis P., Puleston D., et. al. Caspase-1 cleavage of the TLK adaptor TRIF inhibits autophagy and beta-interferon production during pseudomonas aeruginosa infection. *Cell Host Microbe.* 2014; 15(2): 214-27.
37. Nakashima A., Tsuda S., Kusabiraki T., Aoki A., Ushiyama A., Shima T., et. al. Current understanding of autophagy in pregnancy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(9): 23-42.
38. Kang D.H., Finch J., Grander J. Johnson R.J. Uric acid, endothelial dysfunction and pre-eclampsia: searching for a pathogenetic link. *J. Hypertension.* 2004; 22(2): 229-35.
39. Laughon S.K., Catov G., Powers R.W., Roberts J.M., Gandley R.E. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Amer. J. Hyperten.* 2011; 24(2): 489-95.
40. Stors M. HMGB proteins: interactions with DNA and chromatin. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010; 1799(1-2): 101-13.
41. Pradervand P.A., Clers S., Frantz J., Rotaru C., Bardy D., Waeber B., et. al. High mobility group box 1 protein (HMGB-1): a pathogenic role in pre-eclampsia? *Placenta.* 2014; 35(9): 784-6.
42. Romero R., Espinoza J., Gonsalves L.F., Kusanovic J.P., Friel L.A., Nien L.A. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2006; 11(50): 317-26.
43. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T., Korzeniewski S.J., Chaemsaitong P., Gotsch F., et. al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Amer. J. Reprod. Immunol.* 2014; 72(5): 458-74.
44. Jakobsen T.R., Clausen F.B., Rode L., Dziegiel M.N., Tabor A. High levels of fetal DNA are associated with increased risk of spontaneous preterm delivery. *Prenatal Diagnosis.* 2012; 32(9): 840-5.
45. Bredeson S., Papraconstantion J., Deford J.H., Kechichian T., Syed T.A., Saade G.R., et. al. HMGB promotes a p38MARK associated non-infections inflammatory response pathway in human fetal membranes. *PLoS ONE.* 2014; 9(12): e113799.
46. Puchner K., Iavazzo C., Gourgiotis D., Boutsikou M., Baka S., Hassiakos D., et. al. Mid-trimester amniotic fluid interleukins (IL-1beta, IL-10 and IL-18) as possible predictors of preterm delivery. *In Vivo.* 2011; 25(1): 141-8.
47. Robertson S.A., Hutchinson M.R., Rice K.S., Chin P., Moldenhane L.M., Stark M.J., et. al. Targeting toll-like receptor-4 to tackle preterm birth and fetal inflammatory injury. *Clin. Transl. Immunol.* 2020; 9(4): e1121.
48. Gomez-Lopez N., Romero P., Plazyo O., et. al. Intra-amniotic administration of HMGB-1 induces spontaneous preterm labor and birth. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 75(1): 3-7.
49. Chin P.Y., Dorian C.L., Hutchinson M.R., et. al. Novel toll-like receptor-4 antagonist (+)-naloxone protect mice from inflammation-induced preterm birth. *Sci Rep.* 2016; (6): 36112.

#### Сведения об авторах:

**Щербakov Владимир Иванович**, доктор мед. наук, науч. сотр. исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», e-mail: Shcherbakov\_VI@mail.ru;

**Поздняков Иван Михайлович**, доктор мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, гл. врач ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр», e-mail: Pozdnyakovivan@gmail.com;

**Ширинская Анна Владимировна**, канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог. ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр», женская консультация № 2, e-mail: anncharm2004@mail.ru;

**Волков Михаил Валентинович**, врач акушер-гинеколог, ГБУЗ НСО «Клинический родильный дом № 6», женская консультация, e-mail: michaelis67@mail.ru