



<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.738>

Взаимосвязь иммуногормональных показателей с повышенным содержанием цитотоксических лимфоцитов у женщин с невынашиванием беременности в ранние сроки, проживающих на Севере

А.В. Самодова, К.О. Пашинская, Л.В. Губкина, С.Н. Балашова, Л.К. Добродеева
ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики
имени академика Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук»;
Россия, 163020 Архангельск, Никольский проспект, д. 20

Для контактов: Анна Васильевна Самодова, e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Резюме

Цель: выявить взаимосвязь иммуногормональных показателей с повышенным содержанием цитотоксических Т-лимфоцитов в периферической венозной крови у женщин репродуктивного возраста с невынашиванием беременности в ранние сроки 3–6 недель, проживающих на Европейском Севере Российской Федерации (РФ).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное наблюдательное исследование, обследованы 107 женщин репродуктивного возраста 20–30 лет, проживающих на Европейском Севере РФ (Архангельская область, 64°33' с. ш.): 55 практически здоровых женщин на момент обследования, у которых в анамнезе беременность завершилась в срок рождением здорового ребенка, и 52 пациентки с одним невынашиванием беременности в ранние сроки 3–6 недель. Изучены гемограмма, содержание лимфоцитов с рецепторами CD3+CD8+, CD4+, CD10+, CD16+, CD56+, CD3+CD16+CD56+, CD3-CD16+CD56+, концентрации sCD16, sCD56, цитокинов – интерлейкинов (англ. interleukin, IL) IL-1 β , IL-6, IL-10, фактора некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor-alpha, TNF- α), интерферона гамма (англ. interferon gamma, IFN- γ), иммуноглобулинов классов А, М, G, Е, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), уровни половых гормонов – фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, прогестерона, эстрадиола, тестостерона. Анализ результатов проводили с помощью

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

описательной статистики, сравнительного и логистического регрессионного анализов, вычислены значения отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) и 95 % доверительного интервала.

Результаты. У 65,39 % женщин с невынашиванием беременности на ранних сроках определены повышенные уровни цитотоксических Т-лимфоцитов, сочетающиеся с высокими концентрациями натуральных киллеров (57,69 %), sCD56 и sCD16 (98,08 %). В периферической венозной крови пациенток выявлены дегенеративные формы клеток крови с токсогенной зернистостью, апоптозом ядер, вакуолизацией цитоплазмы, а также гипохромные эритроциты, эхиноциты, акантоциты, агрегация эритроцитов и тромбоцитов, что свидетельствует о подавлении функциональной активности клеток костного мозга и является неблагоприятными признаками течения беременности.

Заключение. В качестве иммуногормональных показателей, ассоциированных с повышенным уровнем цитотоксических лимфоцитов у женщин с невынашиванием беременности, выявлено высокое содержание натуральных киллеров, зрелых Т-лимфоцитов, лимфоцитов, способных к пролиферации, повышенные концентрации sCD16, sCD56, эндотелина-1 на фоне более низких уровней ФСГ, ЛГ.

Ключевые слова: цитотоксические Т-лимфоциты, натуральные киллеры, зрелые Т-лимфоциты, эндотелин-1, цитокины, иммуноглобулины, половые гормоны, невынашивание беременности, Север

Для цитирования: Самодова А.В., Пашинская К.О., Губкина Л.В., Балашова С.Н., Добродеева Л.К. Взаимосвязь иммуногормональных показателей с повышенным содержанием цитотоксических лимфоцитов у женщин с невынашиванием беременности в ранние сроки, проживающих на Севере. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2026;[принятая рукопись]. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.738>.

The relationship between immunohormonal parameters and increased cytotoxic lymphocyte levels in women with early pregnancy loss living in the North

Anna V. Samodova, Kseniya O. Pashinskaya, Lubov V. Gubkina, Svetlana N. Balashova,
Lilia K. Dobrodeeva

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 20 Nikolsky Avenue, Arkhangelsk 163020, Russia

Corresponding author: Anna V. Samodova, e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Abstract

Aim: to reveal a relationship between immunohormonal parameters and increased cytotoxic T-lymphocyte levels in peripheral venous blood in women of reproductive age with early miscarriage at 3–6 weeks, living in the European North of the Russian Federation.

Materials and Methods. A retrospective observational study was conducted, 107 women of reproductive age 20–30 years old living in the European North of the Russian Federation (Arkhangelsk region, 64°33' s) were examined: 55 of them were practically healthy women at the time of examination, with a history of term pregnancy and birth of a healthy child, and 52 patients with single miscarriage in the early stages of 3–6 weeks. The hemogram, count of lymphocytes with CD3+CD8+, CD4+, CD10+, CD16+, CD56+, CD3+CD16+CD56+, CD3-CD16+CD56+ receptors, level of sCD16, sCD56, cytokines such as interleukins (IL) IL-1 β , IL-6, IL-10, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interferon gamma (IFN- γ), immunoglobulins of classes A, M, G, E, circulating immune complexes (CIC), levels of sex hormones – follicle-stimulating (FSH) and luteinizing (LH) hormones, prolactin, progesterone, estradiol, testosterone were assessed. The data were analyzed using descriptive statistics, comparative and logistic regression analyses, with odds ratio (OR), relative risk (RR), and 95 % confidence interval calculated.

Results. 65.39 % of women with early miscarriages had elevated levels of cytotoxic T-lymphocytes, combined with high count of natural killer (57.69 %) cells, sCD56, and sCD16 (98.08%). In the peripheral venous blood of the patients, degenerative forms of blood cells with toxogenic granularity, nuclear apoptosis, and cytosolic vacuolization were detected, as well as hypochromic erythrocytes, echinocytes, acanthocytes, and aggregation of erythrocytes and platelets, evidencing about suppressed bone marrow cell functional activity as an unfavorable sign of pregnancy course.

Conclusion. The immunohormonal parameters associated with increased levels of cytotoxic lymphocytes in women with miscarriage included high level of natural killers, mature T-lymphocytes, proliferative lymphocytes, increased concentrations of sCD16, sCD56, and endothelin-1 along with lower levels of FSH and LH.

Keywords: cytotoxic T-lymphocytes, natural killers, mature T-lymphocytes, endothelin-1, cytokines, immunoglobulins, sex hormones, miscarriage, The North

For citation: Samodova A.V., Pashinskaya K.O., Gubkina L.V., Balashova S.N., Dobrodeeva L.K. The relationship between immunohormonal parameters and increased cytotoxic lymphocyte levels in women with early pregnancy loss living in the North. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2026;[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.738>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?
Высокое содержание цитотоксических клеток и натуральных киллеров в периферической венозной крови и в эндометрии у женщин коррелирует с ранними потерями беременности и может объясняться дисрегуляцией иммунной системы матери.	High levels of cytotoxic cells and natural killers in peripheral venous blood and endometrial tissue in women correlate with early pregnancy loss and may be due to dysregulated maternal immune system.
Что нового дает статья?	What are the new findings?
У женщин с невынашиванием беременности на ранних сроках, проживающих на Севере, выявлено повышение содержания цитотоксических лимфоцитов (65,39 %), к которым относятся высокие уровни натуральных киллеров, зрелых Т-лимфоцитов, лимфоцитов, способных к пролиферации, концентрации свободных рецепторов sCD16, sCD56, эндотелина-1 на фоне более низкого содержания фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормона.	In women with early pregnancy loss, living in the North, increased cytotoxic lymphocyte level (65.39 %) was revealed, primarily presented as high level of natural killers, mature T-lymphocytes capable of proliferation, concentration of free receptors sCD16, sCD56, endothelin-1 along with lower levels of follicle-stimulating (FSH) and luteinizing (LH) hormones.
В периферической венозной крови у женщин с невынашиванием беременности выявлены дегенеративные формы нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов с токсогенной зернистостью, апоптозом ядер, вакуолизацией цитоплазмы, а также изменённые по форме, структуре и размерам эритроциты (гипохромные, эхиноциты, акантоциты), агрегация эритроцитов и тромбоцитов, что свидетельствует о подавлении функциональной активности клеток костного мозга, снижении сопротивляемости организма и являются неблагоприятными признаками течения беременности.	In peripheral venous blood, women with miscarriages have degenerative forms of neutrophilic granulocytes, lymphocytes, and monocytes with toxogenic granularity, nuclear apoptosis, and cytoplasmic vacuolization as well as erythrocytes with altered shape, structure, and size (hypochromic, echinocytes, and acanthocytes), in parallel with erythrocyte and platelet aggregation, thereby evidencing about suppressed bone marrow cell functional activity, decreased host resistance being an unfavorable sign of pregnancy course.
В анамнезе у женщин с невынашиванием беременности на ранних сроках с повышенным уровнем цитотоксических Т-лимфоцитов преобладают кисты и опухоли яичников (36,54 %), эндометриоз (26,92 %), миома матки (23,08 %), а также заболевания щитовидной железы (26,92 %), крови, снижение гемоглобина (23,08 %), аллергические заболевания (21,15 %) и заболевания молочных желез (17,31 %).	In the medical history of women with early miscarriages having increased level of cytotoxic T-lymphocytes, cysts and ovarian tumors predominate (36.54 %), endometriosis (26.92 %), uterine fibroids (23.08 %), as well as diseases of the thyroid gland (26.92 %), blood, and decreased hemoglobin (23.08 %), allergic diseases (21.15 %), and diseases of the mammary glands (17.31 %).
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
При разработке и реализации мер по охране репродуктивного здоровья женщин, проживающих в условиях Севера, следует принимать во внимание иммунно-гормональные особенности женщин.	While developing and implementing measures to protect the reproductive health of women living in the North, it is important to take into account their immuno-hormonal characteristics.
Особое внимание требуется уделить иммуногормональным показателям, ассоциированным с невынашиванием беременности у женщин на ранних сроках: повышенное содержание цитотоксических Т-	Special attention should be paid to immune-hormonal parameters associated with early miscarriage in women: increased levels of cytotoxic T-lymphocytes, natural killer cells, endothelin-1, prolactin, IgE, interferon-gamma (IFN- γ), and

лимфоцитов, натуральных киллеров, эндотелина-1, пролактина, IgE, интерферона-гамма (IFN-γ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) IgG на фоне дефицита содержания эритроцитов, гемоглобина, фагоцитарной защиты, низких уровней ЛГ, ФСГ.	circulating immune complexes (CIC), IgG, along with decreased level of red blood cells, hemoglobin, phagocytic defense, and low magnitude of LH and FSH.
--	--

Введение / Introduction

Невынашивание беременности на ранних сроках представляет собой одну из ключевых проблем современной медицины, которое негативно сказывается на репродуктивном здоровье женщин и является причиной высокого уровня заболеваемости и смертности новорожденных [1–3]. По оценкам многих авторов, распространенность этого осложнения составляет 10–25 % от всех беременностей, и его встречаемость не уменьшается на протяжении последних лет [4–6]. Современные исследования направлены на изучение иммунологических факторов привычного невынашивания беременности. Выявлено, что одной из основных причин необъяснимых репродуктивных потерь являются нарушения в клеточных и гуморальных компонентах иммунной системы [7, 8].

Иммунные механизмы, играющие роль в успешном вынашивании беременности и благополучном послеродовом периоде, а также в предотвращении перинатальных заболеваний, остаются областью активных, но пока не до конца изученных исследований [9].

Показано, что на начальных этапах гестации децидуальные NK-клетки являются важными участниками множества физиологических процессов, таких как децидуализация, успешная имплантация эмбриона и обеспечение иммунной толерантности [10]. Нарушения в цитотоксической активности этих клеток могут приводить к самопроизвольным абортam, однако, точные механизмы, регулирующие их цитотоксичность, до сих пор не установлены [11].

Нетрадиционная подгруппа цитотоксических Т-клеток CD11c+CD8+ значительно активируется в случаях ранней потери беременности. Эти клетки способствуют нарушению иммунной регуляции и ингибируют инвазию трофобласта, секретируя гранзим В, перфорин, CD107a, фактор некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor-alpha, TNF-α) и интерферон гамма (англ. interferon gamma, IFN-γ). Показана роль нарушения регуляции CD11c+CD8+ Т-клеток на границе мать-плод при ранней потере беременности, что указывает на их потенциал изучаемых клеток в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней для лечения изучаемой патологии. Так, в условиях *in vivo* с использованием мышей, склонных к выкидышу, и модели активации CD11c+CD8+ Т-клеток, подтверждается повышенная резорбция эмбриона и снижение инфильтрации трофобласта [12, 13].

Имеются сведения, что повышенное содержание натуральных киллеров и цитотоксических клеток в венозной крови и эндометрии ассоциировано с высоким риском прерывания беременности на ранних сроках [9, 13, 14] и может объясняться дисрегуляцией иммунной системы матери. Активация цитотоксических клеток приводит к нарушению иммунологической толерантности по отношению к плоду, что, в свою очередь, может спровоцировать преждевременное прерывание беременности [15]. На сегодняшний день конкретный механизм, лежащий в основе активизации цитотоксических клеток и натуральных киллеров при невынашивании беременности на ранних сроках, остается до конца неизученным.

Немаловажной проблемой является и то, что у жителей Севера Российской Федерации (РФ) выше уровень цитотоксических клеток (CD8+) в среднем у 22,73 % и натуральных киллеров (CD16+) у 53,8 % взрослых практически здоровых людей по сравнению с общепринятыми физиологическими нормами. Это связано с воздействием экстремальных климатогеографических факторов, которые влияют на иммунологическую реактивность [16–18].

Цель: выявить взаимосвязь иммуногормональных показателей с повышенным содержанием цитотоксических Т-лимфоцитов в периферической венозной крови у женщин репродуктивного возраста с невынашиванием беременности в ранние сроки 3–6 недель, проживающих на Европейском Севере РФ.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование по типу случай-контроль, обследовано 107 женщин репродуктивного возраста 20–30 лет, проживающих на Европейском Севере РФ (Архангельская область, 64°33' с.ш.).

Обследование проводили в утренние часы (8.00–10.00) с согласия женщин в фолликулярную фазу (на 5–7 день менструального цикла), в соответствии с документом «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» [19].

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: возраст от 20 до 30 лет; женщины, родившиеся и длительно проживающие на Европейском Севере РФ; одно невынашивание беременности в ранние сроки 3–6 недель по данным анамнеза, или практически здоровые женщины на момент обследования, у которых беременность закончилась в срок рождением здорового ребенка; на момент обследования отсутствие острых, обострения хронических заболеваний по

результатам анализа анкетирования, медицинской документации и жалоб на недомогание; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: возраст младше 20 и старше 30 лет; женщины с серьезными соматическими и аутоиммунными заболеваниями, пороками развития половых органов, хромосомными перестройками, генетическими аномалиями плода, выраженными эндокринными нарушениями, с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП); женщины, проходившие экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), или принимавшие гормональные препараты и контрацептивы.

Группы обследованных / Study groups

Для выяснения вопроса является ли повышенное содержание цитотоксических лимфоцитов фактором риска невынашивания беременности сформированы основная и контрольная группы сравнения (**рис. 1**). О действии фактора делали вывод на основе оценки иммуногормонального статуса у женщин с невынашиванием беременности и физиологически протекающей беременности в зависимости от уровня цитотоксических Т-лимфоцитов ($0,2-0,6 \times 10^9$ кл/л).

Основная группа: 45 женщин, имевшие одно невынашивание беременности в ранние сроки 3–6 недель по данным анамнеза; содержание цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ в крови выше физиологических пределов ($> 0,6 \times 10^9$ кл/л).

Контрольная группа: 34 женщины, на момент обследования у которых беременность закончилась в срок рождением здорового ребенка; содержание цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ в крови в пределах физиологической нормы ($< 0,6 \times 10^9$ кл/л).

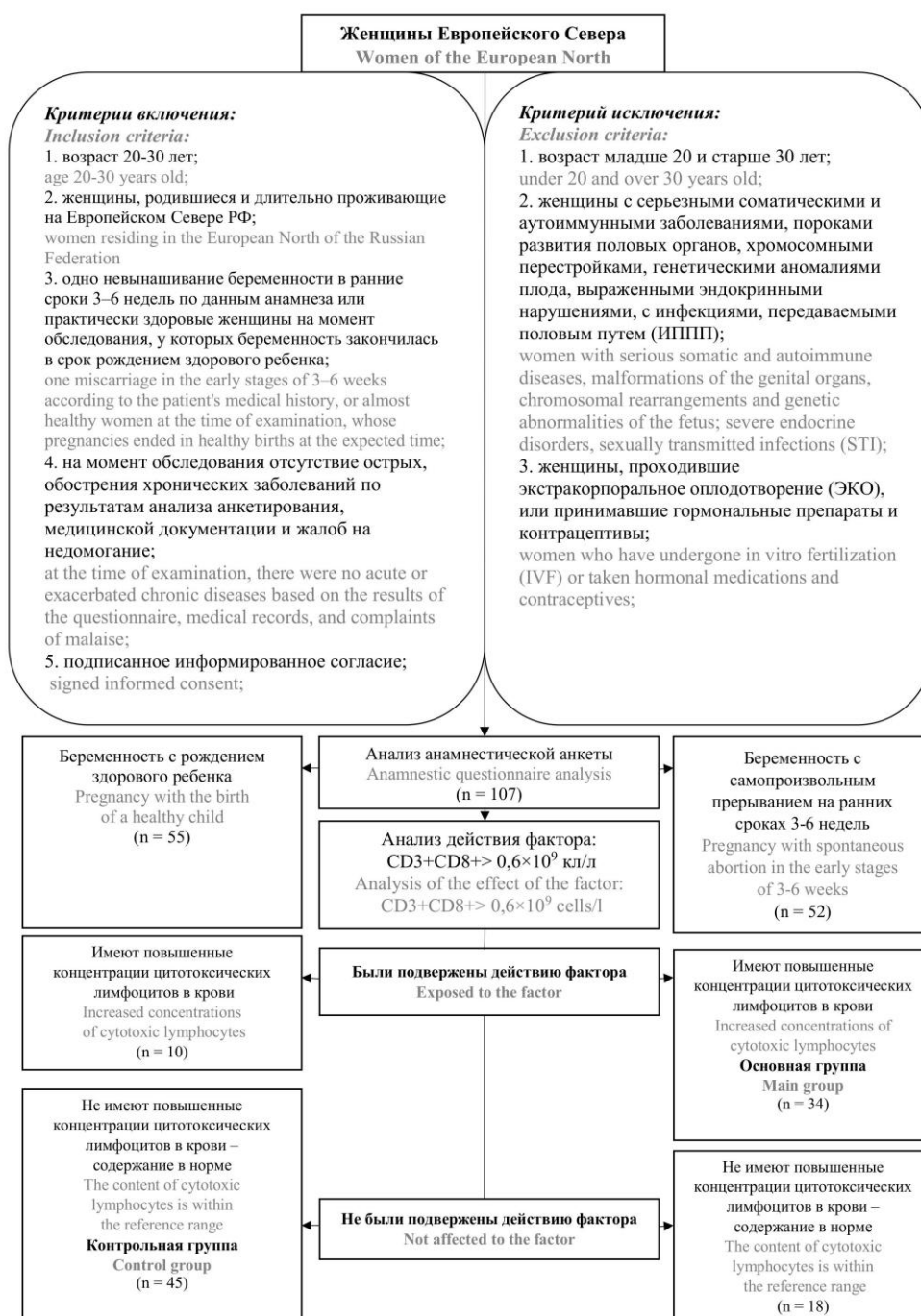


Рисунок 1. Дизайн исследования «случай-контроль» женщин Европейского Севера с невынашиванием и физиологическим течением беременности в зависимости от уровня цитотоксических лимфоцитов.

Figure 1. Case-control study design for women in the European North with miscarriages and physiological pregnancies, depending on cytotoxic lymphocytes level.

Методы исследования / Study methods

Гематологические показатели в образцах венозной крови оценивали с применением гематологического анализатора Sysmex XS-500i (Sysmex Corporation, Япония) и при микроскопировании мазков крови, окрашенных по методу Романовского-Гимзе. По методу

А. Воупп производили выделение из крови лимфоцитов с последующим иммунофенотипированием для определения субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+, CD3+CD8+, CD10+, CD16+, CD56+, CD3+CD16+CD56+, CD3-CD16+CD56+, CD19+, CD23+, CD25+, CD62L+, CD71+, HLADRII, CD95+ методами непрямой иммунопероксидазной реакции и проточной цитометрии. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе Evolis (Bio-RAD, Германия) с применением диагностических наборов в сыворотке крови определяли концентрации свободных рецепторов sCD16, sCD56 (Elisa Kit, США), цитокинов – интерлейкинов (англ. interleukin, IL) IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ (Bender MedSystems, Германия), иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA, IgE (Seramun Diagnostica GmbH, Германия), половых гормонов – фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормона, пролактина, прогестерона, эстрадиола, тестостерона методом ИФА (Вектор Бест, Россия). Фотометрическая оценка концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) выполнена в результате проведения реакции преципитации при инкубации сыворотки крови с растворами полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000) различной концентрации (3,5, 4,0 и 7,5 %).

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическую обработку данных выполняли с применением программных пакетов Microsoft Excel 2010 и Statistica 21.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения анализируемых параметров оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка ($p > 0,05$ – данные нормально распределены). В рамках описательной статистики анализируемые данные охарактеризованы посредством среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), размаха (R) и коэффициента вариации (W). Значимость различий между группами определяли с помощью критерия t-Стьюдента. Для сравнения частот в основной и контрольной группах применяли точный критерий Фишера. Различия считали значимыми при значении $p < 0,05$. Рассчитан коэффициент отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительными интервалами (ДИ) с целью выявления и обоснования показателей риска невынашивания беременности на ранних сроках 3–6 недель у женщин, проживающих на Европейском Севере РФ. При ОШ > 1 выше, а при ОШ < 1 ниже вероятность неблагоприятного исхода при воздействии фактора риска.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Клинико-anamnestическая характеристика / Clinical and anamnestic characteristics

Пациентки основной группы были сопоставимы ($p > 0,05$) с женщинами контрольной группы по возрасту и ИМТ. У пациенток основной группы в структуре гинекологических

заболеваний первое место занимали кисты и опухоли яичников (35,29 %), второе место – эндометриоз (26,47 %), третье – миома матки (23,53 %). Также выявлены перенесенные заболевания других органов: аллергические заболевания (20,58 %), заболевания крови, снижение гемоглобина (17,65 %) и заболевания молочных желез (8,82 %) и щитовидной железы (8,82 %) (**табл. 1**). Наличие определенных гинекологических заболеваний у женщин может быть ассоциировано с риском невынашивания беременности [20].

У женщин контрольной группы достоверно реже встречаются гинекологические и соматические заболевания (**табл. 1**). Однако, встречаемость невынашивания беременности без гинекологических заболеваний может быть достаточно высока. Неразвивающаяся беременность на раннем сроке обусловлена одновременно инфекционными, гормональными, иммунными нарушениями в системе гомеостаза [20].

Таблица 1. Характеристика обследованных женщин.

Table 1. Characteristics of women examined.

Параметр Parameter	Контрольная группа Control group n = 45	Основная группа Main group n = 34	p
Физиологические и антропометрические параметры Physiological and anthropometric parameters M ± m			Критерий Стьюдента Student criterion
Возраст, лет Age, years	23,70 ± 0,47	25,92 ± 0,85	p > 0,05
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	22,30 ± 0,47	25,18 ± 0,74	p > 0,05
Соматическая и гинекологическая патология Somatic and gynecological pathology %, (n)			Критерий Фишера Fisher criterion
Кисты и опухоли яичников Ovarian cysts and tumors	–	35,29 (12)	p < 0,001
Эндометриоз Endometriosis	2,22 (1)	26,47 (9)	p < 0,001
Миома матки Uterine fibroids	–	23,53 (8)	p < 0,001
Аллергические заболевания Allergic diseases	4,44 (2)	20,58 (7)	p < 0,001
Заболевания шейки матки Cervical diseases	2,22 (1)	17,65 (6)	p < 0,001
Заболевание крови, снижение гемоглобина Blood disease, low hemoglobin levels	4,44 (2)	17,65 (6)	p < 0,001
Заболевание щитовидной железы Thyroid disease	4,44 (2)	8,82 (3)	p < 0,001
Заболевание молочных желез Breast disease	2,22 (1)	8,82 (3)	p < 0,001

Отсутствие заболеваний No diseases	80,0 (36)	–	
Исходы беременностей Pregnancy outcomes %, (n)			Критерий Фишера Fisher criterion
Роды живым плодом Giving birth to a live fetus	100,0 (45)	–	p < 0,001
Выкидыш Miscarriage	–	70,59 (24)	p < 0,001
Замершая беременность Missed miscarriage	–	29,41 (10)	p < 0,001

Иммуногормональный профиль / Immunohormonal profile

Среди пациенток основной группы повышенные уровни цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3+CD8+$) $> 0,6 \times 10^9$ кл/л сочетались с высокими концентрациями (выше физиологических пределов) NK-клеток ($CD3-CD16+CD56+$) и Т-NK клеток ($CD3+CD16+CD56+$) у 57,69 % пациенток ($r = 0,84$; $p = 0,001$) и повышенным содержанием сывороточных молекул адгезии – нейрональной молекулы клеточной адгезии (англ. neural cell adhesion molecule, NCAM, sCD56) и Fc-рецептора III иммуноглобулина G (sCD16) – в 98,08 % случаев ($r = 0,92$; $p = 0,001$). Кроме того, повышенные концентрации цитотоксических Т-лимфоцитов были ассоциированы со снижением содержания эритроцитов, гемоглобина в них и тромбоцитов (**табл. 2**), что свидетельствует о нарушениях в системе гемостаза и может приводить к микроциркуляторным нарушениям плацентарного кровообращения и, как следствие, к прерыванию беременности [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Увеличение содержания $CD3+CD8+$ выше физиологического предела взаимосвязано с повышением уровня лейкоцитов, нейтрофилов, зрелых Т-лимфоцитов ($CD3+$), Т-хелперов ($CD4+$), натуральных киллеров ($CD16+$), В-клеток, способных к пролиферации ($CD10+$), В-лимфоцитов ($CD19+$), активированных Т-лимфоцитов с рецептором к IL-2 ($CD25+$), с молекулой клеточной адгезии ($CD62L+$) и рецептором к программируемой клеточной гибели ($CD95+$) ($r = 0,72-0,91$; $p = 0,001$) (**табл. 2**).

Согласно результатам регрессионного анализа, содержание цитотоксических лимфоцитов ($CD3+CD8+$) у пациенток основной группы статистически значимо определяется уровнем зрелых Т-лимфоцитов $CD3+$, лимфоцитов, способных к пролиферации $CD10+$ и натуральных киллеров натуральных киллеров $CD56+$: $CD3^+CD8^+ = -0,25 + 0,22 \times CD3^+ + 0,31 \times CD10^+ + 0,35 \times CD56^+$ ($R^2 = 0,99$; $p = 0,003$).

Таблица 2. Иммуногормональный профиль женщин репродуктивного возраста 20–30 лет с невынашиванием и физиологическим течением беременности, проживающих на Европейском Севере (Архангельская область) с учетом содержания цитотоксических Т-лимфоцитов.

Table 2. Immunohormonal profile of reproductive age (20–30 years) women with miscarriage and physiological pregnancy, living in the European North (Arkhangelsk region) taking into account the cytotoxic T-lymphocyte level.

Параметр Parameter	Референсный диапазон Reference range	Контрольная группа Control group M ± m n = 45	Основная группа Main group M ± m n = 34
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+, 10 ⁹ кл/л CD3+CD8+ cytotoxic T lymphocytes, 10 ⁹ cells/L	0,2–0,4	0,27 ± 0,01	0,67 ± 0,06***
Натуральные киллеры CD3- CD16+CD56+, 10 ⁹ кл/л Natural killer cells CD3-CD16+CD56+, 10 ⁹ cells/L	0,4–1,0	0,11 ± 0,02	0,25 ± 0,02***
Т-натуральные киллеры CD3+CD16+CD56+, 10 ⁹ кл/л CD3-CD16+CD56+ natural killer cells, 10 ⁹ cells/L	0,1–0,5	0,29 ± 0,05	0,49 ± 0,08**
Натуральные киллеры CD16+, 10 ⁹ кл/л CD16+ natural killer cells, 10 ⁹ cells/L	0,03–0,5	0,24 ± 0,02	0,57 ± 0,04***
Растворимая молекула иммуноглобулина Fc-рецептора III sCD16, нг/мл Soluble Fc-receptor III immunoglobulin molecule sCD16, ng/ml	> 5,0	3,33 ± 1,07	8,15 ± 1,65***
Натуральные киллеры CD56+, 10 ⁹ кл/л CD56+ natural killer cells, 10 ⁹ cells/L	0,1–0,5	0,27 ± 0,03	0,89 ± 0,07***
Нейрональная молекула клеточной адгезии sCD56, нг/мл Neural cell adhesion molecule sCD56, ng/ml	> 50,0	26,02 ± 2,61	53,45 ± 4,65***
Эритроциты, ×10 ¹² кл/л Red blood cells, ×10 ¹² cells/L	3,7–4,7	4,49 ± 0,03	3,54 ± 0,14**
Тромбоциты, ×10 ⁹ кл/л Platelets, ×10 ⁹ cells/L	180,0–320,0	238,86 ± 5,13	217,95 ± 10,06**
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	120,0–140,0	129,25 ± 1,03	115,50 ± 1,81*
Лейкоциты, ×10 ⁹ кл/л Leukocytes, ×10 ⁹ cells/L	4,0–8,0	4,34 ± 0,15	6,4 ± 0,24***
Нейтрофильные гранулоциты, ×10 ⁹ кл/л Neutrophilic granulocytes, ×10 ⁹ cells/L	2,0–6,0	2,33 ± 0,09	2,99 ± 0,15***
Палочкоядерные нейтрофилы, ×10 ⁹ кл/л Band neutrophils, ×10 ⁹ cells/L	0,3–1,0	0,17 ± 0,03	0,19 ± 0,03

Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9$ кл/л Segmented neutrophils, $\times 10^9$ cells/L	0,5–5,0	2,15 $\pm$ 0,09	2,80 $\pm$ 0,17***
Моноциты, $\times 10^9$ кл/л Monocytes, 10^9 cells/L	0,09–0,6	0,31 $\pm$ 0,02	0,19 $\pm$ 0,04***
Эозинофилы, $\times 10^9$ кл/л Eosinophils, $\times 10^9$ cells/L	0,02–0,3	0,10 $\pm$ 0,01	0,10 $\pm$ 0,02
Базофилы, $\times 10^9$ кл/л Basophils, $\times 10^9$ cells/L	0–0,5	0,03 $\pm$ 0,01	0,09 $\pm$ 0,02***
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л Lymphocytes, $\times 10^9$ cells/L	1,5–4,0	4,34 $\pm$ 0,15	6,40 $\pm$ 0,24***
Процент активных фагоцитов, % Percentage of active phagocytes, %	от 50,0	61,15 $\pm$ 1,70	53,42 $\pm$ 1,93**
Фагоцитарное число, ед./кл. Phagocytic number, units/cell	4–9	4,79 $\pm$ 0,39	3,54 $\pm$ 0,15**
Зрелые Т-лимфоциты CD3+, $\times 10^9$ кл/л Mature CD3+ T lymphocytes, $\times 10^9$ cells/L	1,0–2,0	0,36 $\pm$ 0,02	0,94 $\pm$ 0,07***
В-клетки, способные к пролиферации CD10+, $\times 10^9$ кл/л B-cells capable of proliferation CD10+, $\times 10^9$ cells/L	0,05–0,6	0,23 $\pm$ 0,02	0,89 $\pm$ 0,08***
Т-хелперы CD4+, $\times 10^9$ кл/л CD4+ T-helpers, 10^9 cells/L	0,4–0,8	0,36 $\pm$ 0,02	0,94 $\pm$ 0,07***
Т-лимфоциты с рецептором к интерлейкину-2 CD25+, $\times 10^9$ кл/л Interleukin-2 receptor CD25+ T-lymphocytes, $\times 10^9$ cells/L	0,5–1,0	0,30 $\pm$ 0,02	0,64 $\pm$ 0,03***
Т-лимфоциты с рецептором к трансферрину CD71+, $\times 10^9$ кл/л CD71+ transferrin receptor T-lymphocytes, 10^9 cells/L	0,5–0,1	0,29 $\pm$ 0,02	0,47 $\pm$ 0,01**
В-лимфоциты с рецептором CD19+, $\times 10^9$ кл/л CD19+ receptor B-lymphocytes, $\times 10^9$ cells/L	0,1–0,5	0,32 $\pm$ 0,03	0,62 $\pm$ 0,05***
Fc-рецептор для IgE CD23+, $\times 10^9$ кл/л CD23+ IgE Fc-receptor cells, 10^9 cells/L	0,1–0,5	0,24 $\pm$ 0,02	0,70 $\pm$ 0,06***
Молекула межклеточной адгезии CD62L+, $\times 10^9$ кл/л CD62L+ intercellular adhesion molecule cells, $\times 10^9$ cells/L	0,1–0,5	0,45 $\pm$ 0,05	0,82 $\pm$ 0,10***
Клетки, программируемые к клеточной гибели с рецептором CD95+, $\times 10^9$ кл/л CD95+ receptor cells programmed for cell death, $\times 10^9$ cells/L	0,5–1,12	0,25 $\pm$ 0,02	0,44 $\pm$ 0,03**
Интерлейкин-10, пг/мл Interleukin-10, pg/ml	1,0–10,0	5,11 $\pm$ 1,22	3,39 $\pm$ 0,91*
Интерлейкин-6, пг/мл Interleukin-6, pg/ml	1,0–10,0	2,69 $\pm$ 0,41	0,66 $\pm$ 0,13***
Интерферон-гамма, пг/мл Interferon-gamma, pg/ml	1,5–20,0	6,52 $\pm$ 1,47	11,47 $\pm$ 3,91***
Интерлейкин-1 β , пг/мл	0,2–5,0	4,96 $\pm$ 0,53	2,31 $\pm$ 0,43***

Interleukin-1 β , pg/ml			
Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл Tumor necrosis factor-alpha, pg/ml	0,5–20,0	6,42 $\pm$ 0,98	3,02 $\pm$ 1,11***
Иммуноглобулин А, г/л Immunoglobulin A, g/L	1,2–5,4	11,21 $\pm$ 0,23	11,01 $\pm$ 0,25
Иммуноглобулин Е, МЕ/мл Immunoglobulin E, IU/ml	20,0–100,0	30,13 $\pm$ 13,03	88,25 $\pm$ 26,25***
Иммуноглобулин М, г/л Immunoglobulin M, g/L	0,7–2,2	1,45 $\pm$ 0,33	0,50 $\pm$ 0,11***
Иммуноглобулин G IgG, г/л Immunoglobulin G IgG, g/L	7,0–26,0	15,43 $\pm$ 0,29	2,86 $\pm$ 0,18***
Циркулирующие иммунные комплексы с IgA, г/л IgA-bearing circulating immune complexes, g/L	0,6–3,6	1,24 $\pm$ 0,32	1,38 $\pm$ 0,37
Циркулирующие иммунные комплексы с IgM, г/л IgM-bearing circulating immune complexes, g/L	0,6–3,6	1,35 $\pm$ 0,38	1,50 $\pm$ 0,32
Циркулирующие иммунные комплексы с IgG, г/л IgG-bearing circulating immune complexes, g/L	0,6–3,6	7,23 $\pm$ 1,72	14,32 $\pm$ 1,54***
Эндотелин-1, фмоль/мл Endothelin-1, fmol/ml	0,1–1,0	1,10 $\pm$ 0,25	2,69 $\pm$ 0,41***
Лютеинизирующий гормон, мкМЕ/мл Luteinizing hormone, μ IU/ml	2,0–17,0	24,85 $\pm$ 7,89	7,81 $\pm$ 1,13***
Фолликулостимулирующий гормон, мкМЕ/мл Follicle-stimulating hormone, μ IU/ml	2,0–12,0	20,09 $\pm$ 1,82	4,91 $\pm$ 1,33***
Тестостерон, нмоль/л Testosterone, nmol/L	до 4,6	1,28 $\pm$ 0,12	1,06 $\pm$ 0,50
Пролактин, мМЕ/л Prolactin, mIU/L	60,0–600,0	225,68 $\pm$ 24,18	290,20 $\pm$ 21,08**
Прогестерон, нмоль/л Progesterone, nmol/L	0,1–6,4	14,68 $\pm$ 0,48	2,70 $\pm$ 0,38***
Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/L	138,0–640,0	279,59 $\pm$ 34,26	359,88 $\pm$ 33,50*

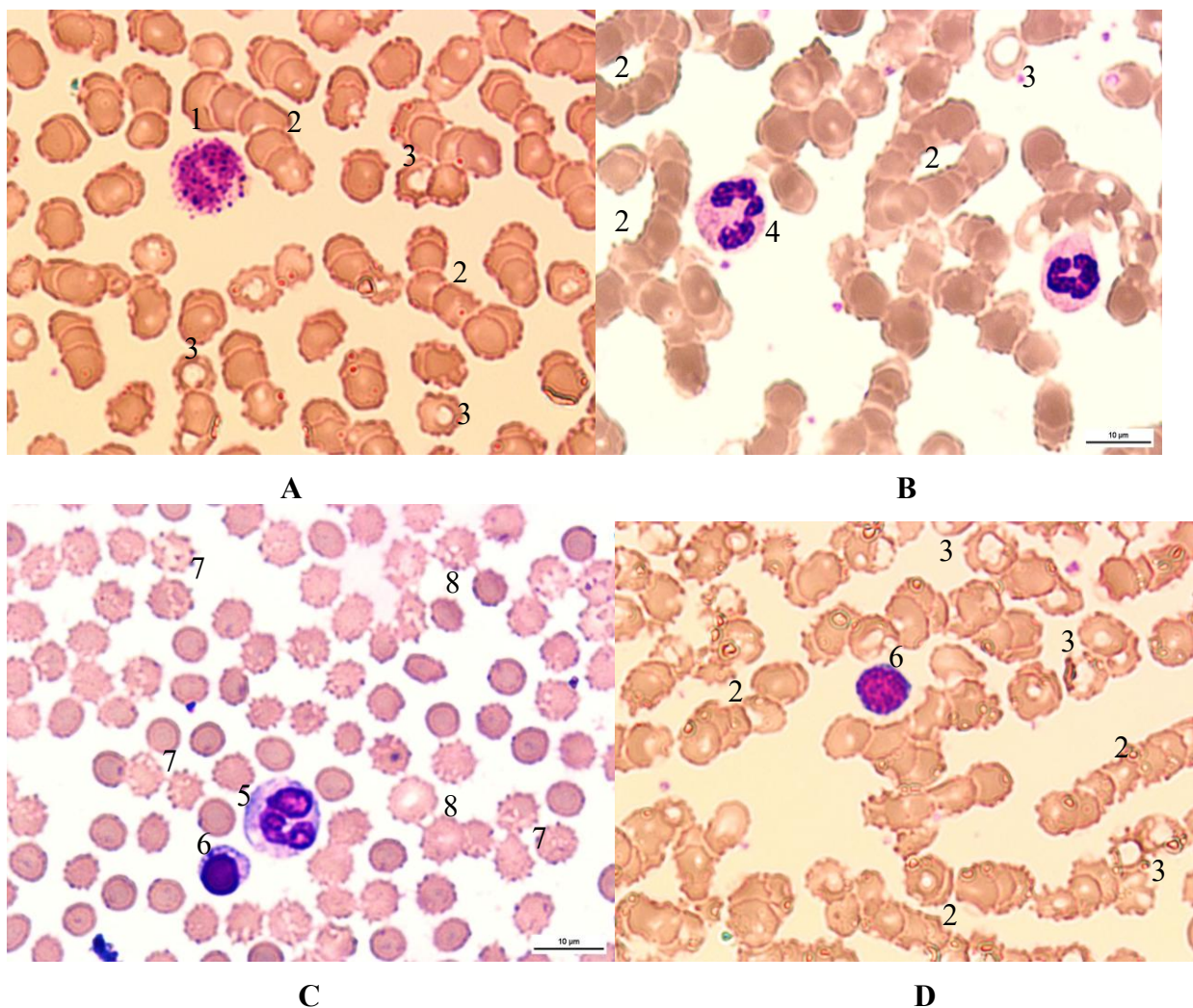
Примечание: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ – значимость различий по сравнению с контрольной группой.

Note: *** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$ – significance of differences compared to control group.

Нейтрофильные гранулоциты, циркулирующие в кровеносном русле, осуществляют защиту против бактериальных инфекций благодаря своей способности к фагоцитозу. Увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов в периферической венозной крови свидетельствует о первичном дефекте в процессе гранулоцитопоза. Сегментоядерные нейтрофилы, будучи высокореактивными к физиологическим сдвигам, могут служить индикатором аутоиммунных процессов у беременных и играть роль в патогенезе

невынашивания. Их повышенная активность ассоциируется с ранними признаками угрозы прерывания беременности [21].

В отличие от практически здоровых женщин контрольной группы с физиологическим содержанием CD3+CD8+ в периферической венозной крови, у 88,23 % пациенток основной группы с повышенным уровнем цитотоксических Т-лимфоцитов выявлено появление дегенеративных форм нейтрофильных гранулоцитов (рис. 2А, 2В, 2Е), лимфоцитов (рис. 2С, 2Д, 2Н) и моноцитов (рис. 2F) с токсогенной зернистостью, апоптозом ядер, вакуолизацией цитоплазмы, а также измененных по форме, структуре и размерам эритроцитов (гипохромных, эхиноцитов, акантоцитов) (рис. 2А, 2В, 2С, 2Д, 2F, 2G, 2Н), обнаружена агрегация эритроцитов и тромбоцитов (рис. 2А, 2В, 2Д, 2Е, 2F). Данные свидетельствуют о морфофункциональных изменениях клеток крови, являющихся неблагоприятными признаками неразвивающейся беременности [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.].



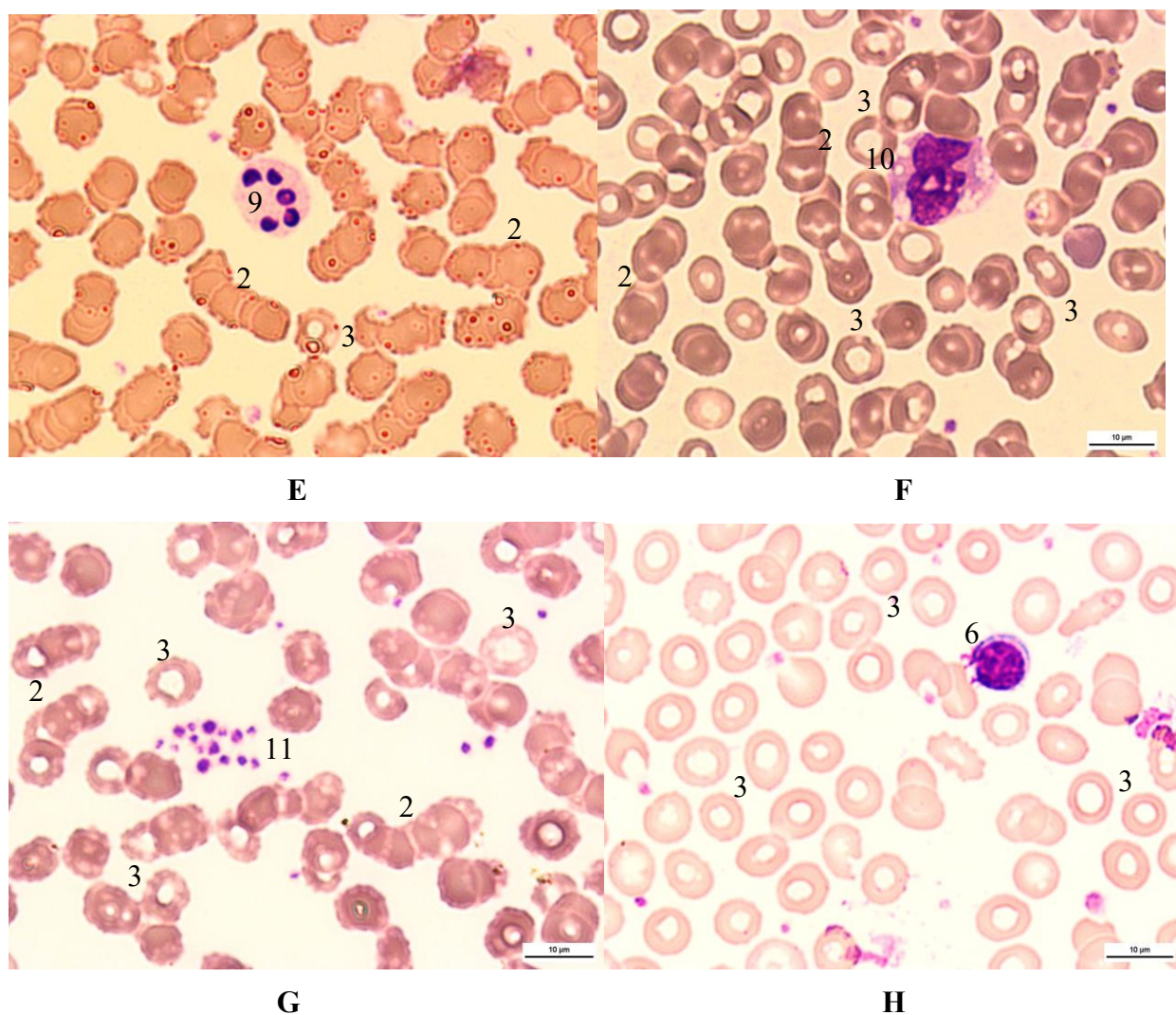


Рисунок 2. Особенности периферической венозной крови у женщин Европейского Севера с невынашиванием беременности в ранние сроки с повышенным уровнем цитотоксических Т-лимфоцитов.

Примечание: 1 – дегрануляция нейтрофильного гранулоцита; 2 – агрегация эритроцитов; 3 – гипохромные эритроциты; 4 – токсическая зернистость нейтрофильного гранулоцита; 5 – вакуолизация цитоплазмы нейтрофильного гранулоцита; 6 – токсическая зернистость цитоплазмы лимфоцита; 7 – эхиноциты; 8 – акантоциты; 9 – фрагментация ядра; 10 – вакуолизация цитоплазмы моноцита; 11 – агрегация тромбоцитов; окраска по Романовскому-Гимзе, $\times 1000$.

Figure 2. Features of peripheral venous blood cells in women with early miscarriages and elevated cytotoxic T-lymphocyte levels living in the European North.

Note: 1 – neutrophil granulocyte degranulation; 2 – erythrocyte aggregation; 3 – hypochromic erythrocytes; 4 – toxic granularity of a neutrophilic granulocyte; 5 – vacuolization of the cytoplasm of a neutrophilic granulocyte; 6 – toxic granularity of the cytoplasm of a lymphocyte; 7 – echinocytes; 8 – acanthocytes; 9 – fragmentation of the nucleus; 10 – vacuolization of the monocyte cytoplasm; 11 – platelet aggregation; Romanovsky-Giemsa staining, $\times 1000$.

Высокий уровень цитотоксических лимфоцитов CD8⁺ и NK-клеток CD56⁺ в организме беременной является причиной, вызывающей повреждение эмбриона и способствующей его преждевременному отторжению [21].

У пациенток основной группы повышенные уровни цитотоксических Т-лимфоцитов были взаимосвязаны со снижением процента активных фагоцитов и фагоцитарного числа (табл. 2), что приводит к нарушению клиренса ЦИК из организма и усугубляет иммунопатологическое состояние женщины с непрогрессирующей беременностью [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Действительно, у обследованных женщин с повышенным содержанием цитотоксических Т-лимфоцитов выявлен высокий уровень ЦИК с IgG ($r = 0,87$; $p = 0,001$) (табл. 2). Есть единичные сведения о повышении уровня ЦИК при привычном невынашивании беременности [26]. Образование иммунных комплексов является физиологической реакцией и важным механизмом поддержания гомеостаза. В результате связывания антигена с антителом и взаимодействия между Fc-структурами наблюдается адгезия комплексов к клеткам крови с последующим их лизисом.

Повышенное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов у пациенток основной группы было ассоциировано с повышенным уровнем эндотелина-1 ($r = 0,89$; $p = 0,001$) и более высокими концентрациями провоспалительного цитокина IFN- γ ($r = 0,56$; $p = 0,034$), IgE ($r = 0,65$; $p = 0,013$), пролактина ($r = 0,52$; $p = 0,038$), кортизола ($r = 0,55$; $p = 0,035$) и низким уровнем ЛГ и ФСГ ($r = 0,60$; $p = 0,01$) (табл. 2).

Наличие повышенных концентраций эндотелина-1 в крови у женщин с невынашиванием беременности свидетельствует о возможном формировании эндотелиальной дисфункции. Обладая мощным вазоконстрикторным эффектом, эндотелин-1 влияет на структурную перестройку стенок кровеносных сосудов, индуцирует гипертензивные реакции, активирует синтез цитокинов и может приводить к нарушению маточно-плацентарного кровотока. Патологические изменения в эндотелии инициируют каскад реакций, включающий усиление адгезии и агрегации тромбоцитов. Это создает условия для формирования внутрисосудистых тромбов в системе матки и плаценты, что может привести к развитию антифосфолипидного синдрома [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Эндотелин-1 вызывает антинатрийуретический эффект, сужая артерии почечных клубочков и оказывая прямое констрикторное действие на стенки всех типов сосудов, как артерий, так и вен, активно участвует в аутопаракринной регуляции секреции альдостерона, адреномедулина и вазопрессина. Его действие также приводит к временной вазодилатации, опосредованной усиленным высвобождением оксида азота (NO) из эндотелиальных клеток,

и метаболическим нарушениям [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.]. При недостаточной вазодилатации и ухудшении кровоснабжения органов и тканей показано повышение концентрации молекул адгезии [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Исследователями выявлено, что взаимодействие агрегатов с эндотелиоцитами инициирует каскад биохимических процессов. Это приводит к активному синтезу биологически активных веществ, влияющих на метаболизм оксида азота и концентрации провоспалительных цитокинов [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

По мнению ряда авторов, увеличение уровня натуральных киллеров в венозной крови и эндометрии вызывает усиленную выработку провоспалительных цитокинов и уменьшение концентрации регуляторных цитокинов [32]. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов активирует протромбиназу, что способствует формированию гематом и тромбов в зоне расположения плаценты, и становится причиной выкидыша [32]. Повышение уровня IFN- γ может ингибировать овуляцию и вызывать ранние потери беременности [33]. IFN- γ играет центральную роль в регуляции иммунной системы, стимулируя уровни цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, макрофагов и подавляя активность В-лимфоцитов. При повышенных концентрациях провоспалительного IFN- γ прогнозируется высокий риск невынашивания и патологии беременности [34]. Увеличение концентрации IFN- γ может быть причиной чрезмерной активации гипоталамо-гипофизарной системы [35].

В свою очередь, цитокины, продуцируемые Т-хелперами 2-го типа (англ. T-helper 2 cells, Th2), такие как IL-10, IL-4, способствуют физиологическому протеканию беременности. Исследования показали, что прогестерон стимулирует выработку цитокинов IL-10 и IL-4, которые способствуют активации фермента анандамидгидролазы (англ. fatty acid amide hydrolase, FAAH), участвующего в превращении эндогенных каннабиноидов, низкая активность которого связана с нарушением гестационного процесса. У пациенток с невынашиванием беременности в децидуальной оболочке отмечается одновременное увеличение концентрации провоспалительного цитокина IFN- γ и снижение уровня противовоспалительного IL-10 [36, 37].

Среди значимых эффекторных функций IgE-антител выделяется IgE-зависимая цитотоксичность. Механизм ее реализации включает активацию мощного потенциала вазомоторных аминов и антителозависимой цитотоксичности базофилов, эозинофилов, макрофагов, тромбоцитов, которая происходит при взаимодействии IgE с CD23-рецепторами, экспрессируемыми на мембране указанных клеток [38]. В результате запускается каскад реакций, приводящих к высвобождению лейкотриенов, лизосомальных ферментов, протеаз, простагландинов и активных форм кислорода, которые оказывают

цитотоксическое действие на клетки-мишени [39]. IgE способны распознавать конформационные эпитопы антигенных белков и инициировать иммунный ответ даже при крайне низких концентрациях антигена, что отличает их от большинства других классов иммуноглобулинов, преимущественно взаимодействующих с линейными эпитопами [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

У женщин с невынашиванием беременности повышенный уровень IgE может указывать на присутствие аутоантител к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ). Известно, что антитела к ХГЧ связаны с повышенным риском ранних выкидышей, развитием хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания, плацентарной недостаточностью и других патологических состояний беременности [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

По данным А.А. Лариной (2013), повышение уровня пролактина отмечается у каждой десятой женщины, сталкивающейся с невынашиванием беременности. Избыточное количество этого гормона способно вызывать сбои в менструальном цикле и приводить к затруднению зачатия [42]. В рамках нашего исследования, у 14,71 % женщин с невынашиванием беременности на ранних сроках установлено одновременно повышенные уровни содержания цитотоксических лимфоцитов и высокие концентрации пролактина (превышающие 600 мМЕ/л). Повышенный уровень пролактина является гормональным маркером гиперпролактинемической недостаточности яичников, обуславливая нарушение поддержки желтого тела гипофизом и потерю беременности [0]. Повышенные концентрации пролактина у женщин, проживающих на северных территориях, могут привести к недостаточности желтого тела, ановуляторным циклам и бесплодию. Известно, что гиперпродукция пролактина снижает уровни гонадотропинов, блокируя рецепторы ЛГ и ФСГ в гонадах и матке, вызывая преждевременный регресс желтого тела в яичниках.

Женщины с гиперпролактинемией часто сталкиваются с невынашиванием беременности на ранних сроках. Это связано не только с недостатком прогестерона, но и с нарушением секреции ФСГ, ЛГ, тиреотропного гормона (ТТГ), а также с гиперсекрецией андрогенов надпочечниками, таких как дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С) и 17-ОН прогестерон [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Действительно, более высокие концентрации пролактина ассоциированы со снижением уровней ФСГ, ЛГ, прогестерона. Учитывая, что пролактин оказывает угнетающее влияние на гипоталамо-гипофизарную регуляцию, можно предполагать значимое увеличение его концентрации в изучаемой патологии.

Во время беременности наблюдается физиологическое повышение концентрации кортизола, что обусловлено комплексным взаимодействием нескольких факторов. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также значительный вклад эндокринной функции плаценты, приводят к существенному увеличению синтеза этого гормона. В результате, уровень кортизола в плазме крови беременных может достигать значений, в 3–4 раза превышающих обычные референсные интервалы [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Согласно результатам логистического регрессионного анализа, повышенный уровень цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ статистически значимо ассоциирован с повышенными шансами невынашивания беременности в ранние сроки у женщин, проживающих на Европейском Севере (ОШ = 4,77; 95 % ДИ = 1,73–13,16). Это позволяет рассматривать данный показатель в качестве потенциального фактора риска и кандидата в предикторы, что требует подтверждения в проспективных когортных исследованиях.

Заключение / Conclusion

Установлено сочетание повышенных уровней цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) с концентрациями выше физиологических пределов NK-клеток (CD3-CD16+CD56+), Т-NK клеток (CD3+CD16+CD56+) в 57,69 % случаев и повышенными уровнями sCD56 и sCD16 в 98,08 % у женщин с невынашиванием беременности на ранних сроках 3–6 недель, проживающих на Европейском Севере.

С повышенным уровнем цитотоксических лимфоцитов у женщин с невынашиванием беременности ассоциированы иммуногормональные показатели: высокое содержание зрелых Т-лимфоцитов, лимфоцитов, способных к пролиферации, натуральных киллеров, повышенные концентрации sCD16, sCD56, эндотелина-1 на фоне более низких уровней ФСГ, ЛГ.

Повышенный уровень цитотоксических лимфоцитов может влиять на изменение иммунологического баланса в эндометрии женщин. Развивающаяся беременность связана с увеличением содержания NK-клеток (CD3+, CD16+, CD56+), в том время как увеличение количества цитотоксических лимфоцитов (CD8+) связано с нарушением репродуктивной функции, бесплодием, невынашиванием беременности. Прерывание беременности на ранних сроках возникает в виду нарушения иммунотолерантности матери к аллоантигенам плода при увеличении содержания цитотоксических лимфоцитов.

Повышенный уровень цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ следует рассматривать в качестве потенциального фактора риска и кандидата в предикторы

невынашивания беременности в ранние сроки у женщин, проживающих на Европейском Севере с подтверждением в проспективных когортных исследованиях.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 05.03.2026. В доработанном виде: 17.07.2026. Принята к печати: 24.07.2026. Опубликована онлайн: 10.10.2026.	Received: 05.03.2026. Revision received: 17.07.2026. Accepted: 24.07.2026. Published online: 10.10.2026.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН «Регуляция состояния иммунологической реактивности женщин репродуктивного возраста, проживающих на северных и арктических территориях» (номер государственной регистрации: 125021902583-8).	The study was carried out at the N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences as part of the fundamental research program "Regulation of the Immunological Reactivity of Women of Reproductive Age Living in Northern and Arctic Territories" (State registration number: 125021902583-8).
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено и утверждено комиссией по биомедицинской этике при ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (выписка из протокола № 001 от 11.02.2025).	The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved and authorized by the Biomedical Ethics Committee at the Institute of Physical and Applied Chemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (extract from Protocol No. 001 dated February 11, 2025).
Раскрытие данных	Data sharing
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 месяцев и до 5 лет после публикации статьи. Предложения следует направлять на почтовый ящик annapoletaeva2008@yandex.ru . Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox annapoletaeva2008@yandex.ru . In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями).	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by

Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	the terms of such publishing agreement and applicable law.
--	--

Литература / References:

1. Батрак Н.В., Малышкина А.И. Факторы риска привычного невынашивания беременности. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2016;21(4):37–41.

Batrak N.V., Malyshkina A.I. Risk factors for habitual incomplete pregnancy. *Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii*. 2016;21(4):37–41. (In Russ.).

2. Волков В.Г., Ахильгова З.С. Факторы риска ранних потерь беременности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020;(1):66–72. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2020-16597>.

Volkov V.G., Akhilgova Z.S. Risk factors of early pregnancy loss. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2020;(1):66–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2020-16597>.

3. Губкина Л.В., Самодова А.В. Цитокиновая регуляция у практически здоровых женщин и пациенток с невынашиванием беременности, проживающих на территориях Европейского Севера и Арктики РФ. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2025;45(5):247–58. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20250522>.

Gubkina L.V., Samodova A.V. Cytokine regulation in practically healthy women and patients with miscarriage living in the European North and the Arctic regions of the Russian Federation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. 2025;45(5):247–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/SSMJ20250522>.

4. Можейко Л.Ф., Рубахова Н.Н. Угроза невынашивания беременности как фактор риска развития гестоза. *Рецепт*. 2007;(3):64–8.

Mozheiko L.F., Rubakhova N.N. Threat of miscarriage as a risk factor for gestosis development. *Recept*. 2007;(3):64–8. (In Russ.).

5. Левкович М.А., Линде В.А., Андреева В.О. и др. Иммуно-гормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков. *Акушерство и гинекология*. 2012;(8–1):10–4.

Levkovich M.A., Linde V.A., Andreeva V.O. et al. Immuno-hormonal interactions in the genesis of early pregnancy loss. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;(8–1):10–4. (In Russ.).

6. Карпова С.С., Рыжова Н.К., Клокова У.А. и др. Оценка рисков и прогнозирование репродуктивных исходов у женщин с отягощенным анамнезом. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2024;12(2):43–9. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2024-12-2-43-49>.

Karpova S.S., Ryzhova N.K., Klokova U.A. et al. Risk assessment and prediction of reproductive outcomes in women with a comprehensive history. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2024;12(2):43–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2024-12-2-43-49>.

7. Батрак Н.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В. Роль CD178+ моноклеарных клеток в развитии угрожающего позднего выкидыша у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре и привычным невынашиванием в анамнезе. *Акушерство и гинекология*. 2020;(5):70–7. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.5.70-77>.

Batrak N.V., Malyshkina A.I., Sotnikova N.Yu., Kroshkina N.V. The role of CD178+ mononuclear cells in the development of threatened late abortion in women with first-trimester threatened pregnancy interruption and a history of recurrent miscarriage. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;(5):70–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2020.5.70-77>.

8. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Воронин Д.Н., Куст А.В. Особенности регуляции функциональной активности периферических В-лимфоцитов у беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2021;70(4):73–9. <https://doi.org/10.17816/JOWD62675>.

Malyshkina A.I., Sotnikova N.Yu., Voronin D.N., Kust A.V. Regulation of the functional activity of peripheral B lymphocytes in pregnant women with a history of recurrent miscarriage. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2021;70(4):73–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD62675>.

9. Галкина Д.Е., Макаренко Т.А., Окладников Д.В. Иммунологические аспекты нормальной и патологически протекающей беременности. *Вестник РАМН*. 2022;77(1):13–24. <https://doi.org/10.15690/vramn1507>.

Galkina D.E., Makarenko T.A., Okladnikov D.V. Immunological aspects of normal and pathological pregnancy. *Vestnik RAMN*. 2022;77(1):13–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn1507>.

10. Жукова А.С., Ванько Л.В., Кречетова Л.В. и др. Роль тромбоцитов в формировании иммунологической толерантности при привычном выкидыше. *Доктор.Ру*. 2022;21(5):47–52. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-5-47-52>.

Zhukova A.S., Vanko L.V., Krechetova L.V. et al. The role of platelets in the formation of immunological tolerance in recurrent miscarriage. *Doktor.Ru*. 2022;21(5):47–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-5-47-52>.

11. Yang S.-L., Tan H.-X., Niu T.-T. et al. Kynurenine promotes the cytotoxicity of NK cells through aryl hydrocarbon receptor in early pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2021;143:103270. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103270>.
12. Guo L., Guo A., Guo Y. et al. Enrichment of decidual CD11c + CD8 + T cells with altered immune function in early pregnancy loss. *Nat. Commun.* 2025;16(1):66–78. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61992-8>.
13. Vieira R.M., Meagher A., Crespo A.C. et al. Human term pregnancy decidual NK cells generate distinct cytotoxic responses. *J Immunol.* 2020; 204(12):3149–9. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1901435>.
14. Гоциридзе К.Э., Кинтрая Н.П. Диагностическая значимость натуральных киллеров периферической крови при привычном невынашивании беременности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция* 2021;15(1):61–9. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.200>.
- Gotsiridze K.E., Kintraya N.P. Diagnostic significance of assessing peripheral natural killer cells in women with recurrent pregnancy loss. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021;15(1):61–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.200>.
15. Du M., Wang W., Huang L. et al. Natural killer cells in the pathogenesis of preeclampsia: a double-edged sword. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(6):1028–35. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1740675>.
16. Щёголева Л.С., Сергеева Т.Б. Содержание клеток CD8+ и CD16+ у жителей разных возрастных групп, проживающих в Арктической зоне. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: медико-биологические науки.* 2015;(1):76–83.
- Shchegoleva L.S., Sergeeva T.B. CD8 + and CD16 + t-cells content in various age groups of the inhabitants of the arctic zone. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya: mediko-biologicheskie nauki.* 2015;(1):76–83. (In Russ.).
17. Щёголева Л.С., Сергеева Т.Б., Шашкова Е.Ю. и др. Особенность иммунологической активности периферической крови у лиц разных возрастных групп приполярного региона. *Экология человека.* 2016;(8):15–20.
- Shchegoleva L.S., Sergeeva T.B., Shashkova E.Yu. et al. Peculiarity of immunological activity of peripheral blood in persons of different age groups in polar region. *Ekologiya cheloveka.* 2016;(8):15–20. (In Russ.).
18. Шашкова Е.Ю., Филиппова О.Е., Морозова О.С., Щёголева Л.С. Способ выявления повышенной клеточно-опосредованной цитотоксичности лимфоцитов у людей в условиях Арктики. *Патент РФ 2753693 С1.* 19.08.2021. Бюл. № 23. 13 с.

Shashkova E.Yu., Filippova O.E., Morozova O.S., Shchegoleva L.S. Method for identifying increased cell-mediated cytotoxicity of lymphocytes in people in Arctic conditions. *Patent RU 2753693 C1*. 19.08.2021. Bul. No. 23. 13 p. (In Russ.).

19. Всемирная медицинская ассоциация Хельсинкская декларация «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования». *Педиатрическая фармакология*. 2007;4(2):6–8.

World Medical Association Helsinki Declaration "Ethical Principles for Medical Research Involving Humans as Subjects Research". *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2007;4(2):6–8. (In Russ.).

20. Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., Малиновская В.В. и др. Корреляции в патогенезе неразвивающейся беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(4):45–54.

Kagramanova Zh.A., Lanshchakova P.E., Malinovskaya V.V. et al. Correlations in the pathogenesis by early pregnancy loss. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2021;20(4):45–54. (In Russ.).

21. Зубовская Е.Т., Вильчук К.У., Курлович И.В. и др. Диагностика нарушений иммунного механизма у женщин с осложненным течением беременности. *Медицинские новости*. 2018;(5):11–5.

Zubovskaya E.T., Vilchuk K.U., Kurlovich I.V., et al. Diagnosis of disorders of the immune mechanism in women with complicated pregnancy. *Medicinskie novosti*. 2018;(5):11–5. (In Russ.).

22. Вавилова Т.В., Костючек Д.Ф., Гайковая Л.Б. и др. Изменение иммунного статуса у женщин с непрогрессирующей беременностью. *Медицинская иммунология*. 2012;14(1–2):157–62.

Vavilova T.V., Kostiuchek D.F., Gaikovaia L.B. et al. Changes of immune status in women with missed abortion. *Medicinskaya immunologiya*. 2012;14(1–2):157–62. (In Russ.).

23. Гаспарян С.А., Чотчаева С.М., Василенко А.И. и др. Структурно-морфологические особенности тромбоцитов периферической крови при неразвивающейся беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;58(3):7–11.

Gasparyan S.A., Chotchaeva S.M., Vasilenko I.A. et al. Structural morphologic features of peripheral blood platelets in recurrent miscarriage. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2009;58(3):7–11. (In Russ.).

24. Батрак Н.В., Малышкина А.И., Крошкина Н.В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014;(12):10–14.

Batrak N.V., Malyshkina A.I., Kroshkina N.V. Recurrent miscarriage: immunological aspects. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;(12):10–14. (In Russ.).

25. Илизарова Н.А. Привычное невынашивание беременности: патоморфологический анализ эндометрия, клинические особенности и обоснование стратегии терапии: Автореф. дис... докт. мед. наук. *Новосибирск*, 2009. 47 с.

Iizarova N.A. Habitatic loss pregnancy: pathomorphological endometry analysis, clinical features and rationale of therapy strategy. Avtoref. dis... dokt. med. nauk. *Novosibirsk*, 2009. 47 p. (In Russ.).

26. Доброхотова Ю.Э., Джобавя Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность. М: *ГЭОТАР-Медиа*, 2010. 144 с.

Dobrokhotova Yu.E., Dzhobava E.M., Ozerova R.I. Non-developing pregnancy. *Moscow: GEOTAR-Media*, 2010. 144 p. (In Russ.).

27. Фомина М.П., Дивакова Т.С., Ржеуская Л.Д. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями. *Медицинские новости*. 2014;(3):63–7.

Fomina M.P., Divakova T.S., Rzhеusskaya L.D. Endothelial dysfunction and balance of angiogenic factors in pregnant women with placental disorders. *Medicinskie novosti*. 2014;(3):63–7. (In Russ.).

28. Joseph J.J., Kluwe B., Zhao S. et al. The association of aldosterone and endothelin-1 with incident diabetes among African Americans: The Jackson Heart Study. *Endocr Metab Sci*. 2023;11:100128. <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2023.100128>.

29. Robert J. Sex differences in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2023;384:117278. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117278>.

30. Wautier J.L., Wautier M.P. Vascular permeability in diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):36–45. <https://doi.org/10.3390/ijms23073645>.

31. Сидельникова В.М. Гормональные аспекты в клинике невынашивания. *РМЖ*. 2001;9(19):817–9.

Sidelnikova V.M. Hormonal aspects in the clinical picture of miscarriage. *RMZh*. 2001;9(19):817–9. (In Russ.).

32. Андреева Е.А., Хонина Н.А., Пасман Н.М., Черных Е.Р. Цитокины в регуляции овариального фолликулогенеза (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2017;23(1):8–14. <https://doi.org/10.17116/repro20172318-14>.

Andreeva E.A., Khonina N.A., Pasman N.M., Chernykh E.R. Cytokins in the regulation of ovarian folliculogenesis (a review). *Problemy reprodukcii*. 2017;23(1):8–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20172318-14>.

33. Aboagye-Mathiesen G., Toth F.D., Zdravkovic M., Ebbesen P. Functional characteristics of human trophoblast interferons. *Am J Reprod Immunol*. 1996;35(4):309–17. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1996.tb00486.x>.

34. Klimek M., Wicherek L., Popiela T.J. et al. Changes of maternal ACTH and oxytocinase plasma concentrations during the first trimester of spontaneous abortion. *Neurol Endocrinol Lett*. 2005;26(4):342–6.

35. Kimatrai M., Blanco O., Muñoz-Fernández R. et al. Contractile activity of human decidual stromal cells. II. Effect of interleukin-10. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6126–30. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0047>.

36. Ящук А.Г., Попова Е.М., Юлбарисова Р.Р., Мамаева А.В. Иммунный статус у женщин с неразвивающейся беременностью. *Российский вестник акушера гинеколога*. 2011;11(5):16–9.

Yashchuk A.G., Popova E.M., Yulbarisova R.R., Mamaeva A.V. Immune status in women with non-developing pregnancy. *Rossijskij vestnik akushera ginekologa*. 2011;11(5):16–9. (In Russ.).

37. Plevyak M., Hanna N., Mayer S. et al. Deficiency of decidual IL-10 in first trimester missed abortion: a lack of correlation with the decidual immune cell profile. *Am J Reprod Immunol*. 2002;47(4):242–50. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01060.x>.

38. Добродеева Л.К. Содержание иммуноглобулина Е в сыворотке крови у людей, проживающих на Европейской территории России. *Экология человека*. 2010;(5):3–10.

Dobrodeeva L.K. Content of immunoglobulin E in the blood serum of people living on the European territory of Russia. *Ekologiya cheloveka*. 2010;(5):3–10. (In Russ.).

39. Железникова Г.Ф. Иммуноглобулин Е: биологическая роль при инфекционных заболеваниях. *Медицинская иммунология*. 2002;4(4–5):515–34.

Zheleznikova G.F. Immunoglobulin E: biological role in infectious diseases. *Medicinskaya immunologiya*. 2002;4(4–5):515–34. (In Russ.).

40. Bogh K.L., Nielsen H., Eiwegger T. et al. IgE versus IgG4 epitopes of the peanut allergen Ara h 1 in patients with severe allergy. *Mol Immunol*. 2014;58(2):169–76. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2013.11.014>.

41. Менжинская И.В., Кашенцева М.М., Ванько Л.В., Сухих Г.Т. Иммунохимические свойства аутоантител к хорионическому гонадотропину у женщин с невынашиванием беременности. *Иммунология*. 2015;36(1):30–5.

Menzhinskaya I.V., Kashentseva M.M., Vanko L.V., Sukhikh G.T. Immunochemical properties of autoantibodies to human chorionic gonadotropin in women with miscarriage. *Immunologiya*. 2015;36(1):30–5. (In Russ.).

42. Ларина А.А., Григорян О.Р., Андреева Е.Н., Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия и беременность (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2013;(3):13–7.

Larina A.A., Grigorian O.R., Andreeva E.N, Dzeranova L.K. The hyperprolactinemia and pregnancy (a review). *Problemy reprodukcii*. 2013;(3):13–7. (In Russ).

43. Бескровный С.В., Гайворонских Д.И., Долгов Г.В. и др. Патогенетические подходы к профилактике и терапии различных форм гормонального невынашивания беременности ранних сроков. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2012;40(4):284–8.

Beskrovny S.V., Gayvoronskikh D.I., Dolgov G.V. et al. Pathogenetic approaches to prevention and therapy of different forms. of hormonal miscarriage in early pregnancy period. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2012;40(4):284–8. (In Russ.).

44. Терещенко И.В., Евстифеева Г.Б. Способ лечения невынашивания беременности в ранних сроках у женщин с первичной гиперпролактинемией. *Патент РФ 2461380 С1*. 20.09.2012. Бюл. № 26. 5 с.

Tereshchenko I.V., Evstifeeva G.B. Method of treating early miscarriage in females with primary hyperprolactinemia. *Patent RU 2461380 C1*. 20.09.2012. Bul. No. 26. 5 p. (In Russ.).

45. Голоунина О.О., Павлова М.Г., Гронская С.А. и др. Эндогенный гиперкортицизм и беременность: особенности диагностики, лечения и тактика ведения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(5):5–14. <https://doi.org/10.17116/rosakush2021210515>.

Golounina O.O., Pavlova M.G., Gronskaya S.A. et al. Cushing's syndrome and pregnancy: diagnostic, treatment and management tactics. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2021;21(5):5–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush2021210515>

Сведения об авторах / About the authors:

Самодова Анна Васильевна, к.б.н. / **Anna V. Samodova**, MD, PhD in Biology. E-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9835-8083>. Scopus Author ID: 5534446910. WoS ResearcherID: Q-5144-2017. eLibrary SPIN-code: 6469-0408.

Пашинская Ксения Олеговна, к.б.н. / **Ksenia O. Pashinskaya**, MD, PhD in Biology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6774-4598>. Scopus Author ID: 57261870200. WoS ResearcherID: AAM-3348-2020. eLibrary SPIN-code: 2201-0289.

Губкина Любовь Васильевна, к.б.н. / **Lyubov V. Gubkina**, MD, PhD in Biology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-9540>. Scopus Author ID: 57323295800. WoS ResearcherID: AAZ-5144-2020. eLibrary SPIN-code: 5112-9556.

Балашова Светлана Николаевна, к.б.н. / **Svetlana N. Balashova**, MD, PhD in Biology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4828-6485>. Scopus Author ID: 57191543951. WoS ResearcherID: Q-4942-2017. eLibrary SPIN-code: 3475-3251.

Добродеева Лилия Константиновна, д.м.н., проф. / **Lilia K. Dobrodeyeva**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>. Scopus Author ID: 6603579532. WoS ResearcherID: J-3753-2018. eLibrary SPIN-code: 4518-6925.