

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • Том 13 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначена для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Антимикробные пептиды в патологии беременных, зараженных TORCH-инфекциями

Г.В. Нариманова, И.Д. Шахвердиева, И.А. Керимова, Г.А. Джафарова

Азербайджанский медицинский университет;

Азербайджан, AZ 1078 Баку, ул. Братьев Мардановых, д. 100

Для контактов: Гюльзар Видадиевна Нариманова, e-mail: narimanovagulzar@gmail.com

Резюме

Введение. Анализ на TORCH-инфекции проводится для одновременного выявления в организме нескольких распространенных инфекций: токсоплазмоз (*Toxoplasmosis*), другие инфекции (*Others* – сифилис, гепатит В, ветряная оспа, вирус Эпштейна-Барр, парвовирус и некоторые другие), краснуха (*Rubella*), цитомегаловирус (*Cytomegalovirus*) и вирус простого герпеса (*Herpes simplex virus*). Инфицирование TORCH-инфекциями во время беременности приводит к усилению синтеза компонентов врожденной иммунной системы, в том числе антимикробных пептидов (АМП).

Цель исследования: изучение содержания некоторых АМП – лактоферрина, дефензина, эндотоксина, BPI (*bactericidal/permeability-increasing protein*) и гепсидина в сыворотке крови беременных с TORCH-инфекциями.

Материалы и методы. В основную группу вошли 40 беременных с TORCH-инфекциями, у 33 из которых беременность продолжилась до родоразрешения, а у 7 женщин в конце I триместра произошел выкидыш. Группой сравнения послужили 29 беременных, незараженных TORCH-инфекциями. Кровь на анализ содержания АМП у всех беременных отбирали в I триместре, а у женщин с продолжавшейся беременностью – еще и в III триместре. Контрольную группу составили 19 практически здоровых небеременных. Содержание АМП в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Инфицирование TORCH-инфекциями при беременности сопровождается повышением содержания лактоферрина, дефензина, гепсидина, BPI и эндотоксина, наиболее выраженным в I триместре беременности. Наблюдаемое в III триместре снижение уровней АМП можно рассматривать как результат проведенного антивирусного лечения, которое предотвращает иммунологическое отторжение эмбриона и способствует нормальному течению беременности.

Заключение. Повышение содержания АМП отражает усиление врожденного иммунитета и является одним из патогенетических звеньев спонтанного прерывания беременности.

Ключевые слова: TORCH-инфекции, беременность, лактоферрин, дефензин, эндотоксин, *bactericidal/permeability-increasing protein*, BPI, гепсидин

Статья поступила: 26.01.2019; в доработанном виде: 22.05.2019; принята к печати: 16.08.2019.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Нариманова Г.В., Шахвердиева И.Д., Керимова И.А., Джафарова Г.А. Антимикробные пептиды в патологии беременных, зараженных TORCH-инфекциями. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(3):197–203. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.197-203.

Antimicrobial peptides in pregnant women with TORCH infections

Gulzar V. Narimanova, Ilakha D. Shakhverdieva, Ilkhama A. Kerimova, Gulnara A. Jafarova

Azerbaijan Medical University; 100 Bratiev Mardanovkyh St., Baku AZ 1078, Azerbaijan

Corresponding author: Gulzar V. Narimanova, e-mail: narimanovagulzar@gmail.com

Abstract

Introduction. Analysis for TORCH infections is ordered to simultaneously detect several common infections: Toxoplasmosis, Other infections (syphilis, hepatitis B, chickenpox, Epstein-Barr virus, parvovirus and some others), Rubella, Cytomegalovirus and Herpes simplex virus. Contracting a TORCH infection in pregnancy triggers the synthesis of immune factors including antimicrobial peptides (AMPs).

Aim: to determine the levels of AMPs – lactoferrin, defensin, endotoxin, BPI (bactericidal/permeability-increasing protein) and hepcidin – in the blood serum of pregnant women with TORCH infections.

Materials and methods. The main group included 40 pregnant women with TORCH infections; in 33 of those, pregnancy continued until full-term delivery, and 7 women had miscarriages at the end of the first trimester. The comparison group consisted of 29 pregnant women free of TORCH infections. Blood for AMP measurement was taken in all pregnant women in the first trimester and in women with an ongoing pregnancy also in the III trimester. The control group consisted of 19 healthy non-pregnant women. Serum AMP was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. In pregnant women with TORCH infections, there was an increase in the serum levels of lactoferrin, defensin, hepcidin, BPI, and endotoxin; the increase was most pronounced in the first trimester of pregnancy. The decrease in AMP levels observed in the III trimester could be due to the antiviral treatment given to the patients in order to prevent the immunological rejection of the embryo and maintain the normal course of pregnancy.

Conclusion. The increased level of AMPs reflects the enhanced activity of the immune system and represents one of the pathogenetic links of spontaneous abortion.

Key words: TORCH infections, pregnancy, lactoferrin, defensin, endotoxin, bactericidal/permeability-increasing protein, BPI, hepcidin

Received: 26.01.2019; **in the revised form:** 22.05.2019; **accepted:** 16.08.2019.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Narimanova G.V., Shakhverdieva I.D., Kerimova I.A., Jafarova G.A. Antimicrobial peptides in pregnant women with TORCH infections. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcja = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):197–203. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.197-203.

Введение / Introduction

Для одновременного выявления в организме нескольких распространенных инфекций проводят анализ на TORCH-инфекции: токсоплазмоз (Toxoplasmosis), другие инфекции (Others – сифилис, гепатит В, ветряная оспа, вирус Эпштейна-Барр, парвовирус и некоторые другие), краснуха (Rubella), цитомегаловирус (Cytomegalovirus) и вирус простого герпеса (Herpes simplex virus). Во время беременности TORCH-инфекции, повреждая системы и органы матери и плода, особенно его центральную нервную

систему, могут привести раннему выкидышу, даже мертворождению и врожденным уродствам ребенка. При всех врожденных аномалиях плода доля перинатальных инфекций составляет примерно 2–3 %. Иногда при беременности TORCH-инфекции в I триместре являются причинами прерывания беременности [1–4].

TORCH-инфекции приводят к нарушению защитных антимикробных механизмов тканевых барьеров, в том числе в хорионе, плаценте, в слизистой влагалища и цервикального канала беременной [5, 6].

Антимикробные пептиды (АМП) являются одними из важных биологически активных компонентов, которые локализируются на поверхности клеток слизистых, в том числе и женских половых путей. Они играют важную роль в защите от инвазии различных бактерий, которые встречаются во всех репродуктивных органах женщины [7–9]. Кроме этого, при беременности АМП являются основными факторами защиты плода от вторгающихся бактерий, которые способны переходить через слизистую оболочку шейки матки [1].

Как известно, при внедрении микроорганизмов ответная реакция врожденного иммунитета инициируется быстрее, чем система приобретенного иммунитета [5, 10]. Основными факторами врожденного иммунитета являются АМП, которые оказывают противовирусное и антибактериальное действие. Они, являясь также иммуномодуляторами, играют важную роль в защите организма от различных инфекций [11–13].

АМП синтезируются в клетках эпителия и макрофагах, в том числе в нейтрофилах. Изменение синтеза АМП при TORCH-инфекциях может привести к спонтанному аборт, а также преждевременным родам. Изучение уровня АМП дает возможность прогнозировать и предупреждать развитие патологии беременности [2, 3, 5, 8].

Лактоферрин, эндотоксин, гепсидин, BPI (bactericidal/permeability-increasing protein) и дефензины являются распространёнными и наиболее изученными антимикробными протеинами. Лактоферрин разрушает и лизирует внешнюю мембрану различных микроорганизмов и оказывает противовирусную, антибактериальную и антипротозойную активность в слизи влагалища [10, 14]. BPI проявляет сильную антимикробную активность в отношении грамотрицательных бактерий. За счет высокой аффинности к бактериальным полисахаридам BPI оказывает эндотоксин-нейтрализующую активность [15].

Дефензины проявляют бактерицидное действие не только на грамотрицательные и грамположительные бактерии, но также на грибы, вирусы и простейшие. По данным литературы, у беременных с риском преждевременных родов до 32 нед гестации наблюдается увеличение содержания α -дефензинов [16]. Повышение концентрации дефензинов в амниотической жидкости и крови беременной с TORCH-инфекциями является показателем хориоамнионита, который приводит к преждевременным родам и разрушению амниотической оболочки [10, 13, 16, 17].

Эндотоксин является самым ранним и мощным медиатором инфицирования различных патогенных микроорганизмов, поэтому быстрое и количественное определение его присутствия дает врачам важнейший инструмент в определении возможной причины и степени тяжести септического процесса [18].

Гепсидин играет существенную роль в повышении естественной резистентности организма к инфекции. Кроме того, во время инфекционного процесса,

снижая доступность железа микроорганизмам, проявляет бактерицидную активность [19].

Цель исследования: изучение содержания некоторых АМП – лактоферрина, дефензина, эндотоксина, BPI и гепсидина в сыворотке крови беременных с TORCH-инфекциями.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено аналитическое, наблюдательное, рандомизированное, проспективное, продольное клиническое (лабораторное) исследование. В данной работе проанализировано содержание некоторых АМП (лактоферрин, эндотоксин, гепсидин, BPI и дефензины) в сыворотке крови последовательно в I (8–12 нед) и III (28–40 нед) триместрах беременности. Содержание АМП в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем фирмы Cloud-Clone Corp (США) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 303+ (США).

Группы сравнения

Основную группу составили 40 беременных с TORCH-инфекциями, у 33 из которых беременность продолжилась до родоразрешения, а у 7 женщин в конце I триместра произошел выкидыш. Группой сравнения послужили 29 беременных, незараженных TORCH-инфекциями. Кровь на анализ содержания АМП у всех беременных отбирали в I триместре, а у женщин с продолжавшейся беременностью – еще и в III триместре. Контрольную группу составили 19 практически здоровых небеременных женщин.

Этические аспекты

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствуют этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Методы статистического анализа

Статистическую обработку данных выполняли в программе SPSS Statistics 20 (IBM, США), при помощи Microsoft Excel XP, Windows 2013; использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Вычислены средние значения показателей (M), стандартные ошибки (m), минимальные (min) и максимальные (max) значения рядов. Статистически значимыми считали различия между группами при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Содержание АМП в сыворотке крови беременных во все периоды беременности повышалось (табл. 1). Так, в группе беременных без TORCH-инфекций в I триместре установлено статистически значимое повышение содержания лактоферрина, эндотоксина и дефензина соответственно на 75,2 % ($p < 0,001$),

47,2 % ($p = 0,026$) и 49,2 % ($p = 0,003$) по сравнению с контролем, а в III триместре – на 52 % ($p = 0,009$), 20,6 % и 6,1 %. Наблюдалась также тенденция к повышению концентрации BPI в I триместре на 27 %, а в III триместре она повышалась на 48,8 % ($p = 0,008$) по отношению к контролю.

В группе беременных с TORCH-инфекциями, у которых беременность длилась до родоразрешения, в I триместре обнаружено повышение уровня лактоферрина на 31,5 % по сравнению с беременными без TORCH-инфекций ($p = 0,001$). У этих пациенток в III триместре выявлено снижение значений лактоферрина на 13,2 % по отношению к группе сравнения и на

42,7 % ($p < 0,001$) по сравнению с данными I триместра (табл. 1).

У беременных с TORCH-инфекциями, у которых впоследствии произошел выкидыш, повышение содержания лактоферрина в I триместре составило 54,7 % ($p = 0,009$), т. е. было более выражено, чем у беременных без TORCH-инфекций.

Повышение лактоферрина у беременных с TORCH-инфекциями можно рассматривать как компенсаторный механизм, который обеспечивает защиту плода от инфицирования микроорганизмами.

У беременных с TORCH-инфекциями в I триместре наблюдали статистически значимое увеличение

Таблица 1. Уровень антимикробных пептидов в крови обследованных женщин ($M \pm m$).

Table 1. The level of antimicrobial peptides in the blood of the examined women ($M \pm m$).

Показатели Parameters	Здоровые небеременные Healthy non- pregnant (n = 19)	Здоровые беременные Healthy pregnant (n = 29)		Беременные с TORCH-инфекциями Pregnant TORCH infected		
				Рожавшие Full time pregnancy (n = 33)		Выкидыш Miscarriage (n = 7)
		I триместр I trimester	III триместр III trimester	I триместр I trimester	III триместр III trimester	I триместр I trimester
Лактоферрин, пг/мл Lactoferrin, pg/ml min–max	0,761 $\pm$ 0,041 0,34–0,98	1,332 $\pm$ 0,075 0,51–1,97 $p_1 < 0,001$	1,156 $\pm$ 0,103 0,25–2,3 $p_1 = 0,009$	1,752 $\pm$ 0,090 0,86–2,55 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$	1,004 $\pm$ 0,051 0,45–1,48 $p_1 = 0,004$ $p_3 < 0,001$	2,061 $\pm$ 0,250 1,11–2,91 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,009$
Эндотоксин, пг/мл Endotoxin, pg/ml min–max	0,213 $\pm$ 0,043 0,02–0,69	0,313 $\pm$ 0,035 0,16–1,16 $p_1 = 0,026$	0,256 $\pm$ 0,021 0,08–0,45	0,347 $\pm$ 0,017 0,19–0,55 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,023$	0,245 $\pm$ 0,011 0,13–0,35 $p_3 < 0,001$	0,949 $\pm$ 0,229 0,29–1,69 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,003$
Гепсидин, пг/мл Hepcidin, pg/ml min–max	10,39 $\pm$ 0,72 2,3–13,2	9,29 $\pm$ 0,28 4,9–11,2 $p_1 = 0,017$	8,37 $\pm$ 0,63 1,9–14,3 $p_1 = 0,044$	14,28 $\pm$ 0,81 7,8–22,5 $p_1 = 0,018$ $p_2 < 0,001$	10,68 $\pm$ 0,52 3,5–15,9 $p_2 = 0,009$ $p_3 = 0,003$	24,47 $\pm$ 3,42 14,9–37,6 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,007$
BPI, пг/мл BPI, pg/ml min–max	0,333 $\pm$ 0,088 0,04–1,51	0,422 $\pm$ 0,072 0,04–1,95	0,495 $\pm$ 0,043 0,18–0,86 $p_1 = 0,008$	1,260 $\pm$ 0,150 0,02–2,54 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,788 $\pm$ 0,177 0,18–3,47 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,039$	1,721 $\pm$ 0,380 0,26–2,72 $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,002$
Дефензин, пг/мл Defensin, pg/ml min–max	57,3 $\pm$ 4,6 31,4–85,6	85,4 $\pm$ 5,4 33,4–123,8 $p_1 = 0,003$	60,8 $\pm$ 4,7 19,2–103,2	118,6 $\pm$ 6,4 60,4–178,0 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$	66,3 $\pm$ 3,2 33,7–95,7 $p_3 < 0,001$	235,6 $\pm$ 51,8 89,4–426,0 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,003$ $p_3 = 0,044$

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми небеременными; p_2 – статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми беременными; p_3 – статистическая значимость различий по сравнению со значениями в I триместре у женщин с TORCH-инфекциями, родившими в нормальный срок.

Note: p_1 – statistical significance of the differences as compared to healthy non-pregnant women; p_2 – statistical significance of the differences as compared to healthy pregnant women; p_3 – statistical significance of the differences as compared to the first trimester values in women with TORCH infections who gave birth after full term pregnancy.

содержания эндотоксина на 63,1 % по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и на 10,8 % по отношению к группе сравнения ($p = 0,023$). В III триместре содержание эндотоксина достоверно не отличалось от данных контрольной группы и группы сравнения: в III триместре уровень эндотоксина понижался на 29,2 % по сравнению с результатами I триместра ($p < 0,001$). При этом в группе с выкидышами концентрация эндотоксина была значительно выше (в 2,7 раза) показателей у беременных с TORCH-инфекцией с нормальным течением беременности ($p = 0,003$).

Как видно из полученных данных (табл. 1), у беременных с TORCH-инфекциями в I триместре уровень дефензина в 2,1 раза достоверно повышался по сравнению с контролем ($p < 0,001$), но в III триместре его содержание приближалось к значениям в контроле. В этой группе пациенток уровень дефензина в I триместре был на 38,8 % выше по сравнению с беременными без TORCH-инфекций ($p = 0,001$), а в III триместре его содержание снизилось на 44,1 % ($p < 0,001$).

У беременных с последующим выкидышем уровень дефензина в I триместре был выше в 2 раза по отношению к данным пациенток с TORCH-инфекциями, у которых беременность длилась до родоразрешения ($p = 0,044$); при этом значения дефензина были выше в 2,8 раза по сравнению с группой беременных, незараженных TORCH-инфекциями ($p = 0,003$).

Концентрация ВРІ у беременных с TORCH-инфекциями с нормальным течением беременности была увеличена во все периоды беременности по отношению к группе беременных, незараженных TORCH-инфекциями: в I триместре – в 3 раза ($p < 0,001$), в III триместре – в 3,6 раза ($p < 0,001$). Установлено повышение на 36,1 % уровня ВРІ по сравнению с группой беременных с TORCH-инфекциями, у которых беременность длилась до родоразрешения; следует отметить, что полученный результат не было статистически значимым.

В последнее время большое внимание уделяется изучению гепсидина как антимикробного пептида. Результаты исследований доказывают его противовирусную активность. У беременных с TORCH-инфекциями выявлено достоверное повышение его содержания в сыворотке крови: в I триместре – на 53,8 % ($p < 0,001$), в III триместре – на 27,6 % ($p = 0,009$) по отношению к группе беременных, незараженных TORCH-инфекциями; при этом наблюдали снижение концентрации гепсидина на 25,2 % ($p = 0,003$) по сравнению с его значениями в I триместре, что может быть связано с повышенной потребностью матери в железе. Наиболее высокие величины гепсидина выявлены у беременных с выкидышем: его содержание было увеличено в 2,6 раза по сравнению с беременными без TORCH-инфекций ($p < 0,001$) и на 71,3 % по отношению к показателям женщин с нормальным течением беременности ($p = 0,007$).

Имеются данные о том, что АМР в амниотической жидкости защищают плод от вторжения внутриутробных инфекций, обеспечивая химический барьер для восходящих инфекций [20]. В литературе в основном изучена роль АМР в амниотической жидкости при различных внутриутробных инфекциях [12, 17]. Очень мало работ по комплексному изучению АМР в крови у беременных с TORCH-инфекциями [5, 7]. В некоторых работах указано, что у беременных с внутриутробной инфекцией в амниотической жидкости были обнаружены высокие концентрации лактоферрина, ВРІ и дефензина [7, 15, 20]. Лактоферрин обнаружен в амнионе, шейке матки, слизистой пробке и плаценте [22]. Экспрессия лактоферрина в околоплодных водах увеличивается на протяжении всей беременности [15, 21, 23].

ВРІ помогает подавлять провоспалительные реакции, вызванные проникновением и повреждением бактериальных мембран путем связывания и нейтрализации бактериальных липополисахаридов [15].

Дефензины обнаружены в амниотической жидкости, хорионе, плацентарных трофобластах и экспрессируются на протяжении всей беременности. Они обычно локализируются на базальных мембранах в различных тканях плода и матери во время беременности. Есть данные о том, что у пациенток с преждевременными родами экспрессия дефензина в эмбриональных мембранах увеличивается по сравнению с пациентками с нормальным течением беременности [20].

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что инфицирование TORCH-инфекциями при беременности сопровождается повышением концентраций лактоферрина, дефензина, гепсидина, ВРІ и эндотоксина, наиболее выраженное в I триместре беременности. Повышение содержания АМР можно рассматривать как результат компенсаторной активации врожденных систем иммунной защиты организма. Несмотря на повышение уровня железа, значения гепсидина у беременных с TORCH-инфекциями оставались повышенными по отношению к группе беременных, незараженных TORCH-инфекциями. Наблюдаемое в III триместре снижение содержания АМР можно рассматривать как результат проведенного противовирусного лечения, которое предотвращает иммунологическое отторжение эмбриона и способствует нормальному течению беременности [3, 4, 7].

Заключение / Conclusion

Наиболее высокие уровни АМР наблюдали у беременных с TORCH-инфекциями, у которых после I триместра произошел выкидыш. АМР играют важную роль в развитии инфекционных и воспалительных процессов у беременных с TORCH-инфекциями. Повышение секреции АМР во время внутриутробной инфекции отражает усиление врожденного иммунитета и является одним из патогенетических звеньев спонтанного прерывания беременности.

Литература:

1. Баженова Л.Г., Ботвиньева И.А., Ренге Л.В., Полукаров А.Н. Динамика распространенности TORCH-инфекций у беременных. Оценка риска первичного инфицирования плода. *Акушерство*. 2012;(1):23–6.
2. Долгушина В.Ф., Курносенко И.В., Мезенцева Е.А. и др. Прогноз преждевременных родов у беременных женщин с внутриматочной инфекцией. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(2). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26268>.
3. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. и др. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. 196 с.
4. Новикова В.А., Пенжоян Г.А., Рыбалка Е.В. и др. Роль инфекции в преждевременном разрыве плодных оболочек. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(6):35–9.
5. Ивашова О.Н., Лебедева О.П., Пахомов С.П. и др. Антимикробные пептиды в патогенезе инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2014;63(5):73–81.
6. Du H., Han X., Zhang L. et al. Pathological change of histologic chorioamnionitis and its association with neonatal inflammation. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2015;44(12):864–7.
7. Frew L., Stock S.J. Antimicrobial peptides and pregnancy. *Reproduction*. 2011;141(6):725–35. DOI: 10.1530/REP-10-0537.
8. Horne A., Stock S., King A. Innate immunity and disorders of female reproductive tract. *Reproduction*. 2008;135(6):739–49. DOI: 10.1530/REP-07-0564.
9. King A.E., Paltoo A., Kelly R.W. et al. Expression of natural antimicrobials by human placenta and fetal membranes. *Placenta*. 2007;28(2–3):161–9. DOI: 10.1016/j.placenta.2006.01.006
10. Аleshina Г.М., Кокряков В.Н., Шамова О.В. и др. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета. *Медицинский академический журнал*. 2010;10(4):149–60.
11. Beisswenger C., Bals R. Antimicrobial peptides in lung inflammation. *Chem Immunol Allergy*. 2005;86:57–71.
12. Valore E.V., Park C.H., Igreti S.L., Ganz T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;187(3):561–8.
13. Yang Z., Kong B., Mosser D.M., Zhang X. TLRs, macrophages, and NK cells: our understandings of their functions in uterus and ovary. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(10):1442–50. DOI: 10.1016/j.intimp.2011.04.024.
14. Вальшев А.В., Вальшева И.В., Бухарин О.В. Роль лактоферрина в противомикробной защите. *Успехи современной биологии*. 2011;131(2):135–44.
15. Espinoza J., Chaiworapongsa T., Romero R. et al. Antimicrobial peptides in amniotic fluid: defensins, calprotectin and bacterial/permeability-increasing protein in patients with microbial invasion of the amniotic cavity, intra-amniotic inflammation, preterm labor and premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;13:2–21. DOI: 10.1080/jmf.13.1.2.21.
16. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Альфа-дефензины – антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции. *Иммунология*. 2008;29(5):317–20.
17. Xu J., Holzman C.B., Arvidson C.G. et al. Midpregnancy vaginal fluid defensins, bacterial vaginosis, and risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2008;112(3):524–31. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318184209b.
18. Veenstra van Nieuwenhoven A.L., Bouman A., Moes H. et al. Endotoxin-induced cytokine production of monocytes of third-trimester pregnant women compared with women in the follicular phase of the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(4):1073–7. DOI: 10.1067/mob.2003.263.
19. Hunter H.N., Fulton D.B., Ganz T., Vogel H.J. The solution structure of human hepcidin, a peptide with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem*. 2002;277(40):37597–603. DOI: 10.1074/jbc.M205305200.
20. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1500–7. DOI: 10.1056/NEJM200005183422007.
21. Pacora P.N., Gervasi M.T., Maymon E. et al. Lactoferrin in intrauterine infection, human parturition, and rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(4):904–10. DOI: 10.1067/mob.2000.108882
22. Yarbrough V.L., Winkle S., Herbst-Kralovetz M.M. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2015;21(3):353–77. DOI: 10.1093/humupd/dmu065.
23. Vogel H.J. Lactoferrin, a bird's eye view. *Biochem Cell Biol*. 2012;90(3):233–44. DOI: 10.1139/o2012-016.

References:

1. Bazhenova L.G., Botvinyeva I.A., Renge L.V., Polukarov A.N. The dynamics of prevalence of TORCH-infections of pregnant women. Estimation of risks in primary infections of a fetus. [Dinamika rasprostranennosti TORCH-infekcij u beremennyh. Ocenka riska pervichnogo inficirovaniya ploda]. *Akusherstvo*. 2012;(1):23–6. (In Russ.).
2. Dolgushina V.F., Kurnosenko I.V., Mezentsseva E.A. et al. Prediction of preterm labor in pregnant women with intrauterine infection. [Prognost prezhdevremennyh rodov u beremennyh zhenshchin s vnutrimatocnoy infekciej]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;(2). (In Russ.). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26268>.
3. Makarov O.V., Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V. et al. Miscarriage, infection, and innate immunity. [Nevynashivanie beremennosti, infekciya, vrozhdennyj immunitet]. *Moskva: GEOTAR-Media*, 2007. 196 s. (In Russ.).
4. Novikova V.A., Penzhoyan G.A., Rybalka E.V. et al. Role of infection in premature rupture of the membranes. [Rol' infekcii v prezhdevremennom razryve plodnyh obolochek]. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2012;12(6):35–9. (In Russ.).
5. Ivashova O.N., Lebedeva O.P., Pakhomov S.P. et al. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of infectious complications in obstetrics and gynecology. [Antimikrobnnye peptidy v patogeneze infekcionnyh oslozhenij v akusherstve i ginekologii]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2014;63(5):73–81. (In Russ.).
6. Du H., Han X., Zhang L. et al. Pathological change of histologic chorioamnionitis and its association with neonatal inflammation. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2015;44(12):864–7.
7. Frew L., Stock S.J. Antimicrobial peptides and pregnancy. *Reproduction*. 2011;141(6):725–35. DOI: 10.1530/REP-10-0537.
8. Horne A., Stock S., King A. Innate immunity and disorders of female reproductive tract. *Reproduction*. 2008;135(6):739–49. DOI: 10.1530/REP-07-0564.
9. King A.E., Paltoo A., Kelly R.W. et al. Expression of natural antimicrobials by human placenta and fetal membranes. *Placenta*. 2007;28(2–3):161–9. DOI: 10.1016/j.placenta.2006.01.006
10. Aleshina G.M., Kokryakov V.N., Shamova O.V. et al. The modern concept of antimicrobial peptides as molecular factors of immunity. [Sovremennaya koncepciya ob antimikrobnnyh peptidakh kak molekulyarnykh faktorah immuniteta]. *Medicinskij akademicheskij zhurnal*. 2010;10(4):149–60. (In Russ.).
11. Beisswenger C., Bals R. Antimicrobial peptides in lung inflammation. *Chem Immunol Allergy*. 2005;86:57–71.
12. Valore E.V., Park C.H., Igreti S.L., Ganz T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;187(3):561–8.
13. Yang Z., Kong B., Mosser D.M., Zhang X. TLRs, macrophages, and NK cells: our understandings of their functions in uterus and ovary. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(10):1442–50. DOI: 10.1016/j.intimp.2011.04.024.
14. Valyshev A.V., Valysheva I.V., Bukharin O.V. The role of lactoferrin in anti-infective protection. [Rol' laktoferrina v

- protivoinfekcionnoj zashchite]. *Uspekhi sovremennoj biologii*. 2011;131(2):135–44. (In Russ.).
15. Espinoza J., Chaiworapongsa T., Romero R. et al. Antimicrobial peptides in amniotic fluid: defensins, calprotectin and bacterial/permeability-increasing protein in patients with microbial invasion of the amniotic cavity, intra-amniotic inflammation, preterm labor and premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;13:2–21. DOI: 10.1080/jmf.13.1.2.21.
 16. Budikhina A.S., Pinegin B.V. Defensins – antimicrobial peptides of neutrophils: properties and functions. [Al'fa-defenziny – antimikrobnnye peptidy nejtrofilov: svoystva i funkcii]. *Immunologiya*. 2008;29(5):317–20. (In Russ.).
 17. Xu J., Holzman C.B., Arvidson C.G. et al. Midpregnancy vaginal fluid defensins, bacterial vaginosis, and risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2008;112(3):524–31. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318184209b.
 18. Veenstra van Nieuwenhoven A.L., Bouman A., Moes H. et al. Endotoxin-induced cytokine production of monocytes of third-trimester pregnant women compared with women in the follicular phase of the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(4):1073–7. DOI: 10.1067/mob.2003.263.
 19. Hunter H.N., Fulton D.B., Ganz T., Vogel H.J. The solution structure of human hepcidin, a peptide with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem*. 2002;277(40):37597–603. DOI: 10.1074/jbc.M205305200.
 20. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1500–7. DOI: 10.1056/NEJM200005183422007.
 21. Pacora P.N., Gervasi M.T., Maymon E. et al. Lactoferrin in intrauterine infection, human parturition, and rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(4):904–10. DOI: 10.1067/mob.2000.108882.
 22. Yarbrough V.L., Winkle S., Herbst-Kralovetz M.M. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2015;21(3):353–77. DOI: 10.1093/humupd/dmu065.
 23. Vogel H.J. Lactoferrin, a bird's eye view. *Biochem Cell Biol*. 2012;90(3):233–44. DOI: 10.1139/o2012-016.

Сведения об авторах:

Нариманова Гюльзар Видадиевна – ассистент кафедры биохимии, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан. E-mail: narimanovagulzar@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4265-526X>.

Шахвердиева Илаха Джамшидовна – старший лаборант научно-исследовательской лаборатории при кафедре биохимии, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3368-1124>.

Керимова Ильхама Алаевна – к.м.н., ассистент кафедры биохимии, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0665-131X>.

Джафарова Гюльнара Алышовна – к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории при кафедре, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8318-7920>.

About the authors:

Gulzar V. Narimanova – Assistant, Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan. E-mail: narimanovagulzar@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4265-526X>.

Ilakha D. Shakhverdieva – Researcher, Scientific Research Laboratory, Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3368-1124>.

Ilkhama A. Kerimova – PhD, Assistant, Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0665-131X>.

Gulnara A. Jafarova – PhD (Biology), Senior Researcher, Research Laboratory, Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8318-7920>.