Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 4. С. 72-77.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 4. P. 72-77

Обзор литературы
УДК: 616.98-055.26:612.017
DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-4-72-77

ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БЕРЕМЕННЫХ

Индира Венеровна Сахаутдинова¹, Игорь Сергеевич Засядкин²,
Ирина Маратовна Таюпова³, Альфия Рашитовна Хайбуллина⁴

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

¹ indira2172@yandex.ru

² zasyadkin.is@bashkortostan.ru

³ tyupova_im@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9434-1441>

⁴ alfiyahabullina@mail.ru

Аннотация

Введение. Продолжающаяся пандемия, вызванная новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, требует разработки эффективных методов диагностики, лечения и профилактики заболевания. Особенно актуальной проблема является в акушерской практике. В настоящее время влияние SARS-CoV-2 на течение беременности, роды и состояние новорожденных остается малоизученным. **Цель исследования** – изучить данные зарубежных и отечественных источников литературы о состоянии иммунной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19 во время беременности, влияние ее на перинатальные исходы. **Материалы и методы.** Поиск научных публикаций осуществлялся по ключевым словам в наукометрических базах данных Web of Science, Scopus, Medline (2004–2021 гг.) и российских профильных журналах по акушерству и гинекологии (2019–2021 гг.). Особое внимание было уделено влиянию инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, на формирование иммунного ответа у беременных, в частности, про- и противовоспалительным цитокинам. **Результаты и обсуждение.** Иммунологические взаимоотношения в системе мать – плод являются достаточно сложными и на сегодняшний день не могут считаться до конца изученными. Инфекционные заболевания во время гестации в силу иммунотолерантности организма протекают зачастую в более тяжелой форме, чем вне беременности, а наличие сопутствующих соматических заболеваний только усугубляет клиническую картину. Анализ показал, насколько важна роль местных защитных факторов при новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, а особенно системы цитокинового профиля – одного из ведущих факторов иммунопатогенеза. В начальных стадиях инфекционного процесса отмечается увеличение продукции провоспалительных цитокинов в формировании защиты организма при неблагоприятном течении инфекционного генеза, что может способствовать купированию воспаления при SARS-CoV-2. В большинстве случаев появление осложнений при тяжелых формах инфицирования сопровождается синдромом системного противовоспалительного ответа, поэтому важной задачей является оценка цитокиновой регуляции во время беременности. **Заключение.** Подробное изучение цитокинового профиля позволит выявить дисбаланс функциональной активности иммунокомпетентных клеток и поможет сформулировать прогнозируемые критерии, влияющие на купирование воспаления при SARS-CoV-2 в зависимости от степени тяжести заболевания и срока беременности, а также спрогнозировать длительность сохранения иммунного ответа.

Ключевые слова: COVID-19, беременность, иммунная система, цитокиновый профиль, интерлейкины.

Для цитирования: Сахаутдинова И.В., Засядкин И.С., Таюпова И.М., Хайбуллина А.Р. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на иммунологический статус беременных. Уральский медицинский журнал. 2022;21(4):72-77. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-72-77>

@ Сахаутдинова И.В., Засядкин И.С., Таюпова И.М., Хайбуллина А.Р.

@ Sakhautdinova I.V., Zasyadkin I.S., Tyupova I.M., Khaibullina A.R.

EFFECT OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 ON THE IMMUNOLOGICAL STATUS OF PREGNANT WOMENI. V. Sakhautdinova¹, I. S. Zasyadkin², I. M. Tayupova³, A. R. Khaibullina⁴

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

¹ indira2172@yandex.ru² zasyadkin.is@bashkortostan.ru³ tayupova_im@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9434-1441>⁴ alfiyahabullina@mail.ru**Abstract**

Introduction. The ongoing pandemic caused by the new coronavirus infection SARS-CoV-2 requires the development of effective methods of diagnosis, treatment and prevention of the disease. The problem is particularly urgent in obstetric practice. Currently, the effect of SARS-CoV-2 on the course of pregnancy, delivery and the condition of newborns is poorly studied. **The aim of the investigation** was to review the foreign and domestic literature data on the immune system status of novel coronavirus infection COVID-19 during pregnancy, its effect on perinatal outcomes. **Materials and Methods.** Scientific publications were searched by keywords in Web of Science, Scopus, and Medline (2020–2021) and Russian specialized journals in obstetrics and gynecology (2019–2021) science databases. Particular attention was paid to the effect of COVID-19 infection caused by SARS-CoV-2 on the formation of the immune response in pregnant women, in particular pro- and anti-inflammatory cytokines. **Results and Discussion.** Immunological interactions in the maternal-placental-fetal system are quite complex and cannot be considered fully understood to date. Infectious diseases during gestation, due to the immune tolerance of the body, are often more severe than outside pregnancy, and the presence of associated somatic diseases only aggravates the clinical picture. The analysis showed the importance of the role of local protective factors in the new SARS-CoV-2 coronavirus infection, and especially of the cytokine profile system, one of the leading factors of immunopathogenesis. In the initial stages of the infectious process, there is an increase in the production of pro-inflammatory cytokines in the formation of the body's defense in adverse infectious genesis, which may contribute to the tipping of inflammation in SARS-CoV-2. In the majority of cases, the occurrence of severe infection complications is accompanied by a systemic anti-inflammatory response syndrome; therefore, the evaluation of cytokine regulation during pregnancy is an important task. **Conclusion.** A detailed study of the cytokine profile will reveal an imbalance in the functional activity of immunocompetent cells and help to formulate predictive criteria affecting the resolution of inflammation in SARS-CoV-2, depending on the severity of the disease and gestational age, as well as predict the duration of immune response maintenance.

Key words: COVID-19, pregnancy, immune system, cytokine profile, interleukins.

For citation:

Sakhautdinova I.V., Zasyadkin I.S., Tayupova I.M., Khaibullina A.R. Effect of a new coronavirus infection COVID-19 on the immunological status of pregnant women. Ural medical journal. 2022;21(4):72-77. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-72-77>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время продолжается пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, что заставляет ученых всего мира проводить дальнейшее детальное изучение данного возбудителя. Ввиду того что история нового вируса существует непродолжительное время, данные об инфекции, в частности о клиническом течении, иммунологических изменениях, состоянии системы гемостаза, возможных осложнениях у инфицированных беременных и состоянии новорожденных детей, родившихся от инфицированных матерей, недостаточны и зачастую противоречивы [1, 2]. Особый интерес вызывают иммунологические исследования, освещающие возможные патофизиологические механизмы инфекции SARS-CoV-2, которые могут быть использованы в дальнейших разработках эффективных протоко-

лов диагностики и лечения при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Цель исследования – изучить данные зарубежных и отечественных источников литературы о состоянии иммунной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19 во время беременности, влияние ее на перинатальные исходы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для осуществления поставленной цели был проведен анализ научных публикаций, посвященных новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, в наукометрических базах данных Web of Science, Scopus, Medline (2004–2021 гг.) и российских профильных журналах по акушерству и гинекологии (2019–2021 гг.). Особое внимание было уделено влиянию инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, на формирова-

ние иммунного ответа у беременных, в частности, про- и противовоспалительным цитокинам.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Передача SARS-CoV-2 преимущественно осуществляется воздушно-капельным путем от человека к человеку, а также при тесном контакте с зараженным или предметами, которыми пользовался инфицированный [3]. В среднем инкубационный период заболевания составляет около пяти дней, варьируя от 1 до 14 дней [4]. Клинически инфекция SARS-CoV-2 может протекать как бессимптомно, так и с развитием тяжелой дыхательной недостаточности [3, 5].

В большинстве случаев при SARS-CoV-2 клинические проявления во время беременности имеют сходство с общепопуляционной картиной, но во время гестации повышен риск развития тяжелой пневмонии, тромбозов, полиорганной недостаточности, увеличивается вероятность интенсивной терапии [6, 7, 8].

Ввиду физиологических особенностей у беременных повышается восприимчивость к респираторным заболеваниям, что значительно увеличивает риск развития дыхательных нарушений с необходимостью в последующем эндотрахеальной интубации [2, 9, 10].

Уровень гормонов и иммунная компетентность демонстрируют значительные колебания на протяжении всей беременности. Беременность в первом триместре более подвержена риску прерывания из-за адаптивных изменений в ответ на антигены плода, однако с увеличением срока гестации происходит постепенная регуляция иммунной и эндокринной систем беременной. Начальные сроки гестации являются решающими в развитии плода, а состояние иммунной системы значительно влияет на течение беременности. Из-за физиологических изменений кардиореспираторной и иммунной систем беременность обычно рассматривается как состояние высокой восприимчивости к вирусным инфекциям, особенно к поражающим дыхательную систему, таким как SARS-CoV-2 [1, 10]. Смещение диафрагмы тяжелой маткой и увеличение веса во время беременности вызывают изменение объема легких, приводящее к уменьшению общей емкости легких и способности эффективно очищать легочные выделения [10]. Помимо этого, у беременных зачастую отмечается склонность к возникновению отека слизистой дыхательных путей вследствие высоких уровней циркулирующих эстрогена и прогестерона [11].

Опыт работы с предыдущими эпидемиями респираторного вируса показывает особенности относительно восприимчивости SARS-CoV-2 и возникающих осложнений во время гестации. Что касается других коронавирусов, то эпидемия SARS-CoV, вызванная бетакоронавирусом в 2002–2003 гг, вызвала 8442 случая заболевания и 916 случаев смерти, а исследования показали, что клинические исходы во время этой эпидемии были хуже у беременных женщин, чем у небеременных. Кроме того, у инфицированных пациенток было отмечено увеличение числа преждевременных родов и аборт [9].

Убеждения относительно восприимчивости беременных женщин к SARS-CoV-2 по сравнению с общей популяцией расходятся [13, 14]. Так, например, в исследовании Breslin N. и соавт. было показано, что у беременных женщин в 80 % случаев заболевание протекает в легкой форме, в 15 % случаев – в тяжелой, а в 5 % случаев развилось критическое состояние [15]. На основании недавно проведенного метаанализа 108 случаев зафиксировано, что частота госпитализации в отделение интенсивной терапии у беременных женщин составляла около 3 %, а частота тяжелых заболеваний, требующих искусственной вентиляции легких, – около 2 % [16]. На сегодняшний день зарегистрированы спорадические случаи материнской смертности у беременных с SARS-CoV-2 [17]. Исследование, проведенное М. Б. Овчинниковой и А. Г. Арутюнянц (2021) на 205 беременных женщинах с подтвержденным при вирусологическом исследовании SARS-CoV-2 показало, что частота критических состояний у беременных с новой коронавирусной инфекцией не превышает 0,8 %. Частота преждевременных родов составила 1,5 % от общего количества родоразрешений у инфицированных беременных, а частота выкидышей – 0,58 % от всех беременных с COVID-19 [18]. В ходе совместного исследования, проведенного врачами ВОЗ и Китая, при обследовании 147 беременных в Китае (65 подтвержденных случаев COVID-19 и 82 предполагаемых) у 8 % наблюдались тяжелые симптомы, у 1 % – критическое течение заболевания. В результате проведенных исследований был сделан следующий вывод: беременные женщины с COVID-19 не имели более высокого риска развития тяжелых симптомов. Возможно, данное заключение стало возможным из-за значительного количества беременных с бессимптомным течением заболевания [19].

С иммунологической точки зрения беременность характеризуется сильной реакцией первой линии против вирусных патогенов, опосредованной эффективной активацией естественных киллерных (NK) клеток и моноцитов [20]. Но когда первый барьер преодолен, защита второй линии оказывается дефектной из-за ослабления клеточно-опосредованного иммунитета Т-хелперами 1 типа (Th1) и физиологического перехода к доминирующей среде Т-хелперов 2 типа (Th2), что способствует общему увеличению инфекционной заболеваемости от внутриклеточных патогенов [21]. Кроме того, усиленная функция Т-регуляторных лимфоцитов (TREG), которые обычно участвуют в поддержании иммунологической толерантности матери и при имплантации во время беременности дополнительно способствуют этому сдвигу Th1/Th2 путем подавления иммунитета Th1 и Th-17 [22]. Все эти факторы должны способствовать увеличению заболеваемости и смертности беременных женщин, инфицированных SARS-CoV-2, но, как было сказано выше, этот высокий риск не был подтвержден в предварительных исследованиях [15, 16, 23].

Цитокины Th1-типа обладают бактерицидной и провоспалительной функцией и включают в себя IL-1 α , IL-1 β , IL-6 и IL-12; в то время как цитокины

Th2-типа являются противовоспалительными, к ним относят IL-4, IL-10, IL-13 и TGF- β [24]. Цель этого сдвига состоит в том, чтобы вызвать состояние иммунологической толерантности к плоду и плаценте посредством подавления физиологического отторжения чужеродного в организме. Беременность протекает вместе со специфическим иммуноадаптивным процессом, обеспечивающим правильную имплантацию плодного яйца [25]. Повышенная выработка различных противовоспалительных цитокинов, таких как IL-4 и IL-10, обеспечивает иммунно-толерантную среду для эмбриона [26]. С другой стороны, было обнаружено, что измененная экспрессия провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 и TNF- α , связана с увеличением частоты осложнений беременности, таких как выкидыш и преждевременные роды. Однако провоспалительные процессы также необходимы для физиологических событий, таких как инвазия плаценты и роды [27]. Таким образом, баланс между про- и противовоспалительными цитокинами необходим для здоровой беременности [28, 29].

Период беременности характеризуется повышенной восприимчивостью к внутриклеточным патогенным инфекциям, в частности вирусам [9, 17]. В то же время воспалительный каскад хозяина играет первостепенную роль в патогенезе тяжелых и смертельных осложнений инфекции SARS-CoV-2, и этот каскад более выражен у небеременных женщин по сравнению с беременными [30], следовательно, данный факт способствует более благоприятному течению SARS-CoV-2 во время гестации [15, 23].

Тапасан А. с соавт. (2021) провели сравнение показателей цитокинового профиля беременных с подтвержденной инфекцией COVID-19 (основная группа, $n = 90$) с контрольной группой беременных, соответствующих по гестационному возрасту ($n = 90$), без признаков COVID-19. В основной группе были значительно более высокие показатели ИФН γ и ИЛ-6 ($p < 0,05$), а также чаще встречались осложнения гестации. Были более высокие показатели скорости оседания эритроцитов, содержания С-реактивного белка, прокальцитонина, ферритина, D-димера, лактатдегидрогеназы. В группе беременных без признаков COVID-19 отмечались значительно более высокие значения IL-2, IL-10 и IL-17 ($p < 0,05$) показателей гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, лимфоцитов [31].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Song Y, Zhang M, Yin L, Wang K, Zhou Y, Zhou M, Lu Y. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus. *Int. J. Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106080. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106080>
2. Гончарова М.А., Петров Ю.А. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2: влияние на течение беременности. *Главный врач.* 2020;4(74):27–31.
3. Шамшева О.В. Новый коронавирус COVID-19 (SARS-CoV-2). *Детские инфекции.* 2020;1:5–6.
4. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O [et al]. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;91:264–266. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>
5. Wang C, Zhou YH, Yang HX, Poon LC. Intrauterine vertical transmission of SARS-CoV-2: what we know so far. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020;55(6):724–725. <https://doi.org/10.1002/uog.22045>

Измененный уровень IL-2 связан с различными акушерскими осложнениями, такими как потеря беременности и преэклампсия [32, 33]. Повышенные уровни IL-2 наблюдаются при SARS-CoV-2, и это увеличение происходит параллельно с тяжестью заболевания [34]. Однако в исследовании Тапасан А. с соавт. (2021) у беременных с инфекцией COVID-19 были обнаружены значительно более низкие уровни IL-2, и эта разница была более выраженной в первом и втором триместре [31].

Избыточная продукция IL-6 связана с неблагоприятными исходами беременности, такими как преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек и хориоамнионит [34]. Кроме того, повышенный уровень IL-6 наблюдается в тяжелых случаях SARS-CoV-2 и рассматривается как один из ключевых участников «цитокинового шторма» [35–37]. В этой группе беременных были обнаружены значительно более высокие уровни IL-6, и между триместрами беременности не наблюдалось существенной разницы [36, 37].

Трофобласты ворсинок плаценты, естественные клетки-киллеры матки и децидуальные моноциты являются основными продуцентами IL-10 во время беременности. Поскольку это противовоспалительный цитокин, он в основном участвует в иммунотолерантных стадиях беременности [38]. Было обнаружено, что ранняя выработка IL-10 у инфицированных COVID-19 лиц связана с плохим прогнозом [39]. Снижение уровня IL-10 при беременности COVID-19 может быть одним из факторов, лежащих в основе нарушения иммунной толерантности в этой популяции, в частности, это может быть связано с потерей беременности [40, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, оказывает неоднозначное влияние на иммунную систему, в частности, на цитокиновый профиль беременных, варьирующий в зависимости от триместров беременности, а уровни цитокинов коррелируют с тяжестью заболевания. Вместе с тем имеющихся исследований явно недостаточно, данные о количественных изменениях цитокинов носят противоречивый характер. В то же время уровни цитокинов могут быть использованы для оценки прогноза течения и исхода беременности у женщин с подтвержденным SARS-CoV-2. Очевидно, что ведение беременных с SARS-CoV-2 должно носить индивидуальный характер, исходить из состояния матери и плода, срока гестации, осложнений беременности, течения инфекционного процесса.

6. Galang RR, Chang K, Strid P, Snead MC, Woodworth KR, House LD, Perez M [et al]. Severe coronavirus infections in pregnancy: A systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2020;136:262–272.
7. Takemoto MLS, Menezes MO, Andreucci CB, Knobel R, Sousa LAR, Katz L, et al. Maternal mortality and COVID-19. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2020;1–7. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1786056>
8. Juusela A, Nazir M, Gimovsky M. Two cases of coronavirus 2019 – related cardiomyopathy in pregnancy. *American J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2). <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100113>
9. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases and review of the literature. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2019;52(3):501–503.
10. Mahase E. Covid-19: most patients require mechanical ventilation in first 24 hours of critical care. *BMJ* 2020;368:m1201. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1201>
11. Liu H, Wang L, Zhao SJ, et al. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol.* 2020;139:103122. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>.
12. Phoswa WN, Khaliq OP. Is pregnancy a risk factor of COVID-19? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;S0301–2115(20):30433–30434. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.058>
13. Maleki DP, Kolahdooz F, Sadoughi F, Moazzami B, Chaichian S, Asemi Z. COVID-19 and pregnancy: a review of current knowledge. *Infez Med.* 2020;28(suppl 1):46–51.
14. Rajewska A, Mikołajek-Bedner W, Lebdowicz-Knul J, Sokołowska M, Kwiatkowski S, Torbé A. COVID-19 and pregnancy – where are we now? A review. *J Perinat Med.* 2020;48(5):428–434. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0132>
15. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020;100118. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100118>
16. Zaigham M, Andersson O. Maternal and Perinatal Outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(7):823–829. <https://doi.org/10.1111/aogs.13867>
17. Karami P, Naghavi M, Feyzi A, Aghamohammadi M, Sadegh Novin M, Mobaeni A. Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: a case report with clinical, radiological, and histopathological findings *Travel Med Infect Dis.* 2020:101665. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101665>
18. Овчинникова М.Б., Арутюнянц А.Г. Актуальные вопросы акушерской службы в условиях пандемии COVID-19 на территории с низкой плотностью населения. *Практическая медицина.* 2021;19(1):110–114, <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-1-110-114>
19. Zhang L, Jiang Y, Wei M, Cheng BH [et al]. Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province. *Zhonghua Fu Chan KeZaZhi.* 2020;55:166–171.
20. Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *BestPract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013;27(6):791–802. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.08.001>
21. Aghaeepour N, Ganio EA, Mcilwain D, Tsai SA, Tingle M, Van Gassen S. An immune clock of human pregnancy. *Sci Immunol.* 2017;2(15):eaan2946. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aan2946>
22. Shevryev D, Tereshchenko V. Treg heterogeneity, function, and homeostasis. *Front Immunol.* 2020;10:3100. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03100>
23. Dashraath P, Jing LJW, Mei XKL, Li ML, Li S, Biswas A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;S0002–9378(20):30343–30344. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>
24. Mor G, Paulomi A, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(8):469–482.
25. Robertson S.A. Immune regulation of conception and embryo implantation-all about quality control? *J. Reprod. Immunol.* 2010;85(1):51–57.
26. Chow SS, Craig ME, Jones CA, Hall B, Catteau J, Lloyd AR, Rawlinson WD. Differences in amniotic fluid and maternal serum cytokine levels in early midtrimester women without evidence of infection. *Cytokine* 2008;44(1):78–84.
27. Raghupathy R, Kalinka J. Cytokine imbalance in pregnancy complications and its modulation. *Front Biosci* 2008;13(1):985–994.
28. Azizieh F, Dingle K, Raghupathy R, Johnson K, Vander Plas J, Ansari A. Multivariate analysis of cytokine profiles in pregnancy complications. *Am. J. Reprod. Immunol* 2018;79(3).
29. PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, Dey S, Erlebacher A, Fazleabas A, Fisher S, Golos T, Matzuk M, McCune JM. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. *Nat. Immunol* 2015;16(4):328.
30. Ghi T, di Pasquo E, Mekinian A, Calza L, Frusca T. SaSars-CoV-2 in pregnancy: Why is it better than expected? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2020;252:476–478. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.025>
31. Tanacan A, Yazihan N, Erol SA, Anuk AT, Yetiskin FDY, Biriken D [et al]. The impact of COVID-19 infection on the cytokine profile of pregnant women: A prospective case-control study. *Cytokine.* 2021;140:155431. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155431>
32. Fasouliotis SJ, Spandorfer SD, Witkin SS, Schattman G, Liu HC [et al]. Maternal serum levels of interferon- γ and interleukin-2 soluble receptor- α predict the outcome of early IVF pregnancies. *Hum. Reprod.* 2004;19(6):1357–1363.
33. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)* 2020;395(10229):1033–1034.
34. Qiu X, Zhang L, Tong Y, Qu Y, Wang H, Mu D. Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis with premature rupture of the membranes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(47):e13146. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013146>
35. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: A storm is raging. *J. Clin. Investig.* 2020;130(5):2202–2205.
36. Castelli V, Cimini A, Ferri C. Cytokine Storm in COVID-19: “When You Come Out of the Storm, You Won’t Be the Same Person Who Walked in” *Front. Immunol.* 2020;11:2132. <https://doi.org/fimmu.2020.02132>
37. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, Jammal TE, Walzer T, François B, Sève P. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmunity Rev.* 2020;19(7):102567. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102567>
38. Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, Mitchell BM. Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy. *Front. Immunol* 2014;5:253. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00253>

39. Zhao Y, Qin L, Zhang P, Li K, Liang L, Sun J, Xu B, Dai Y, Li X, Zhang C. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease. JCI insight. 2020;5(13):e139834. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.139834>
40. Asalkar M, Thakkarwad S, Rumani I, Sharma N. Prevalence of maternal mortality and clinical course of maternal deaths in covid-19 pneumonia-a cross-sectional study. J Obstet Gynaecol India. 2021;6:1-10. <https://doi.org/10.1007/s13224-021-01545-3>
41. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, et al. Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: a review of multiple biomarkers. Arch Pathol Lab Med. 2020;144(12):1465-1474. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0471-SA>

Сведения об авторах:

И. В. Сахаутдинова – доктор медицинских наук, профессор
И. С. Засядкин – ассистент кафедры
И. М. Таюпова – кандидат медицинских наук
А. Р. Хайбуллина – кандидат медицинских наук

Information about the authors

I.V. Sakhautdinova – Doctor of Medicine, Professor
I.S. Zasyadkin – Department assistant
I.M. Tayupova – MD
A.R. Khaibullina – MD

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 18.11.2021; одобрена после рецензирования 11.05.2022; принята к публикации 29.07.2022.

The article was submitted 18.11.2021; approved after reviewing 11.05.2022; accepted for publication 29.07.2022.