

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья  
УДК 618.39-079.6

doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-27-38

3.1.4. Акушерство и гинекология  
(медицинские науки)

### **РОЛЬ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ**

\*Ольга Геннадьевна Тишкова<sup>1</sup>, Людмила Васильевна Дикарева<sup>1</sup>,  
Дмитрий Давидович Теплый<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

<sup>2</sup>Астраханский государственный университет, Астрахань, Россия

**Аннотация.** Несмотря на уже известные патогенетические факторы и механизмы невынашивания беременности, около 50 % подобных случаев продолжают оставаться неуточненными или идиопатическими. В последние годы активно обсуждается роль оксидативного стресса в патогенезе развития многих заболеваний, в том числе женской репродуктивной системы и осложнений беременности. Цель обзора – проанализировать и предоставить информацию о роли процессов свободно-радикального окисления в развитии и течении беременности как в норме, так и при невынашивании, а также о возможном использовании в практической медицине биомаркеров оксидативного стресса для оценки характера патологического процесса и эффективности проводимого лечения. Понимание процессов повреждения клеток, вызванных оксидативным стрессом, может не только оказать неоценимую помощь в разработке персонализированного подхода к каждому конкретному случаю невынашивания беременности, но и расширить как научные, так и клинические знания в этой области медицины.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, оксидативный стресс, активные формы кислорода, биомаркеры оксидативного стресса, антиоксидантная система

**Для цитирования:** Тишкова О. Г., Дикарева Л. В., Теплый Д. Д. Роль процессов свободно-радикального окисления в патогенезе невынашивания беременности ранних сроков // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 1. С. 27–38. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-27-38.

## SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

### **THE ROLE OF FREE-RADICAL OXIDATION PROCESSES IN THE PATHOGENESIS OF EARLY MISCARRIAGE**

Olga G. Tishkova<sup>1</sup>, Lyudmila V. Dikareva<sup>1</sup>, Dmitry D. Teplyy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup>Astrakhan State University

**Abstract:** Currently, despite the already known pathogenic factors and mechanisms of miscarriage, about 50 % of ones continue to be unspecified or idiopathic. In recent years, the role of oxidative stress in the pathogenesis of many diseases, including the female reproductive system and pregnancy complications, has been actively discussed. The purpose of the review is to analyze and provide information on the role of free-radical oxidation processes in the development and course of a pregnancy, both in normal and in miscarriage, as well as on the possible use of oxidative stress biomarkers in practical medicine, in order to assess the nature of the pathological process and the effectiveness of treatment. Understanding the processes of cell damage caused by oxidative stress can provide invaluable assistance not only in developing a personalized approach to each specific case of miscarriage, but also to expand knowledge, both scientific and clinical in this area of medicine.

\* © Тишкова О. Г., Дикарева Л. В., Теплый Д. Д., 2023

**Keywords:** miscarriage, oxidative stress, reactive oxygen species, oxidative stress biomarkers, antioxidant system

**For citation:** Tishkova O. G., Dikareva L. V., Tepliy D. D. The role of free-radical oxidation processes in the pathogenesis of early miscarriage. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (1): 27–38. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-27-38. (In Russ.).

На фоне демографического кризиса, когда коэффициент рождаемости неуклонно снижается, проблема невынашивания беременности (НБ) приобретает не только медицинский, но социально-экономический характер. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, показатель частоты НБ остается стабильно высоким и составляет 15–25 %, при относительном риске 15,3 % (ДИ 12,5–18,7) всех клинически подтвержденных беременностей [1]. НБ является не только предиктором риска развития ряда акушерских осложнений, таких как преждевременная отслойка плаценты, привычное невынашивание и мертворождение, но и повышает риск развития психических и соматических заболеваний [2, 3, 4, 5].

Причинами НБ могут стать хромосомные aberrации, анатомические аномалии матки, иммунологические нарушения, инфекционные заболевания, эндокринопатии, различные формы тромбофилий, синдром поликистозных яичников, фрагментация ДНК сперматозоидов [6, 7, 8]. Однако у 50–60 % женщин причину НБ определить не удается, такие варианты классифицируют как идиопатические [9]. В последние годы особый научный интерес представляет роль оксидативного стресса (ОС) в патогенезе осложнений беременности, а также оценка и прогностическая ценность биомаркеров ОС [10].

Цель обзора – проанализировать и предоставить информацию о роли процессов свободно-радикального окисления в развитии и течении беременности как в норме, так и при невынашивании, а также о возможном использовании в практической медицине биомаркеров ОС, с целью оценки характера патологического процесса и эффективности проводимого лечения.

Материалом для исследования послужили результаты систематических обзоров, мета-анализов, рандомизированных и диагностических исследований, имеющих доказательства участия ОС и активных форм кислорода (АФК) в развитии патологических процессов, осложняющих течение нормальной беременности. Было проанализировано 506 источников литературы в базах данных PubMed ( $n = 389$ ) и eLibrary ( $n = 117$ ), из них 128 – полнотекстовая рукопись за последние 5 лет. В обзор было включено 59 источников литературы, которые отвечали запросам поиска и имели убедительную доказательную базу.

Представим результаты проведенного анализа. Необходимым условием для нормального эмбриогенеза и органогенеза на ранних стадиях развития является аэробное дыхание, которое позволяет увеличить производство аденозинтрифосфата для развития эмбриона [11]. Однако аэробный метаболизм неразрывно связан с образованием АФК. АФК являются продуктом клеточного метаболизма, продуцируемого ферментативными и неферментативными реакциями, включая реакцию кислорода с органическими соединениями, происходящими в митохондриях, пероксисомах и эндоплазматическом ретикулуме [12]. Кроме того, АФК могут продуцироваться в результате метаболизма арахидоновой кислоты, эндотелиальной NO-синтазы и ксантиноксидазы, а также эндотелиальными клетками, нейтрофилами, макрофагами и миелопероксидазами [13, 14, 15].

Термин «активные формы кислорода» включает в себя свободные радикалы (СР), несущие неспаренный электрон, и их нерадикальные промежуточные соединения. К наиболее распространенным СР относят: супероксид анион-радикал ( $\bullet\text{O}_2^-$ ), гидроксильный радикал ( $\bullet\text{OH}$ ), алкоксильный радикал ( $\text{RO}\bullet$ ), пероксильный радикал ( $\text{RO}_2\bullet$ ), оксид азота ( $\text{NO}\bullet$ ), пероксинитрит ( $\text{ONOO}^-$ ), к нерадикальным промежуточным соединениям – перекись водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), синглетный кислород ( $^1\text{O}_2$ ), хлорноватистую кислоту ( $\text{HClO}$ ), органические перекиси, альдегиды, озон ( $\text{O}_3$ ) [16]. Около 90 % АФК образуется за счет утечки электронов в цепи переноса в результате активного митохондриального окислительного фосфорилирования [17].

В физиологических уровнях АФК регулируют широкий спектр клеточных функций. Базовые уровни АФК поддерживают нормальное функционирование клеток и гомеостаз: модулируют клеточный цикл и пролиферацию, активируют ангиогенез, фагоцитоз, антиоксидантные гены и провоспалительные цитокины [16]. Низкие физиологические уровни АФК необходимы для самообновления стволовых клеток, в то время как высокие активируют пролиферацию, дифференцировку, старение и апоптоз клеток [18, 19, 20].

СР нестабильны и высокореактивны, но они могут стать стабильными, приобретая электроны от липидов, нуклеиновых кислот, белков, углеводов или близлежащих молекул. В случаях, когда образование СР превышает уровни, необходимые для передачи сигналов и трансдукции клеток, может

произойти неизбирательное повреждение белков, липидов, ДНК и как следствие, развитие ОС [16].

Между образованием и элиминацией АФК в организме существует динамический баланс, который поддерживается ферментативной и неферментативной антиоксидантной системой (АОС) [21].

Все ферментативные антиоксиданты (АО) имеют в своей основе переходный металл, способный принимать различную валентность по мере переноса электронов в процессе детоксикации. В эту группу включены: супероксиддисмутаза (СОД) и ее формы: медь, цинковая форма (Cu- и Zn-СОД), марганцевая форма (Mn-СОД), железосодержащий изофермент (Fe-СОД), экстрацеллюлярная высокомолекулярная форма СОД (Э-СОД), а также каталаза, глутатионзависимые ферменты, гемопротейны, трансферазы [22]. Неферментативные АО представлены молекулами, обладающими способностью быстро инактивировать радикалы и окислители [21]. Церулоплазмин, трансферрин, ферритин и альбумин являются неферментативными АО в плазме крови [23]. Природные неферментативные АО представлены витамином А, витамином Е, витамином С, полифенолами, мочевой кислотой, флавоноидами, каротиноидами, восстановленным глутатионом, билирубином и мелатонином, а также молекулами селена, цинка, меди и магния [24, 25]. В клеточной среде существуют и другие ферменты, которые поддерживают активность антиоксидантных ферментов. Например, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа поставляет восстанавливающие эквиваленты, необходимые для клеточной функции и важные для восстановления баланса окисленных АО, а ксантиндегидрогеназа продуцирует мочевую кислоту, которая в некоторых случаях является эффективным эндогенным АО [26].

Супероксид анион-радикал ( $\bullet\text{O}_2^-$ ), перекись водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) и гидроксильные радикалы ( $\bullet\text{OH}$ ) являются наиболее часто образующимися АФК в среде, богатой электронами, которая в основном встречается во внутренней мембране митохондрий и дыхательной цепи [1]. СОД, а также ее формы Cu-Mn- и Zn-СОД уравнивают ( $\bullet\text{O}_2^-$ ) путем его дисмутации в  $\text{H}_2\text{O}_2$  [27]. Затем антиоксидантные ферменты глутатионпероксидаза и каталаза превращают  $\text{H}_2\text{O}_2$  в воду. Кроме того, глутатионпероксидаза также может восстанавливать гидропероксиды липидов в воду, передавая энергию этих реактивных пероксидов восстановленному глутатиону, с образованием окисленного глутатиона. Окисленный глутатион может быть восстановлен обратно до восстановленного глутатиона с помощью фермента глутатионредуктазы через донорский электрон НАДФН (восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата) [28].

Организм должен постоянно контролировать присутствие как АФК, так и АО. Баланс между ними строго регулируется, он чрезвычайно важен для поддержания нормальных клеточных и биохимических функций. Этот баланс часто определяют как окислительно-восстановительный потенциал, любой сдвиг в ту или иную сторону может навредить как клетке, так и всему организму [10].

ОС характеризуется избыточной продукцией АФК и/или снижением уровня АО, что приводит к патофизиологическим изменениям от активации стрессовых белков до повреждения клеток, апоптоза или некроза [16]. Чрезмерное несбалансированное содержание АФК может вызывать цитотоксичность в результате изменения экспрессии генов, в том числе связанных с апоптозом [16]. Установлено, что ОС играет центральную роль в развитии многих заболеваний, включая заболевания женской репродуктивной системы и осложнения беременности [29, 30].

Многочисленные исследования продемонстрировали участие АФК в модуляции всего спектра физиологических репродуктивных функций, таких как созревание ооцитов, стероидогенез в яичниках, индукция овуляции, развитие желтого тела и лютеолиз [31, 32]. Установлено, что при неосложненной беременности уровень АФК выше, чем у небеременных женщин, в основном за счет богатой митохондриями плаценты и метаболизма пуринов, а клетки правильно нейтрализуют или уменьшают негативные эффекты АФК и поддерживают их концентрацию на безопасном уровне [33].

При физиологической беременности развитие тканей и органов плода требует поступления достаточного количества кислорода, а его реактивные формы, вырабатываемые в организме матери и плода, влияют на репликацию, дифференцировку и созревание развивающихся клеток [34]. Скорость образования АФК пропорциональна преобладающему напряжению кислорода, поэтому низкое содержание кислорода является необходимым условием нормального эмбриогенеза. Такой механизм сводит к минимуму риск повреждения ДНК, нарушение сигнальных путей и экспрессию генов АФК, генерируемых во время аэробного метаболизма. Это обусловлено тем, что у развивающегося эмбриона отсутствуют, особенно в митохондриях, механизмы предотвращения повреждений, вызванных СР, а плацентарные ткани в течение I триместра содержат низкие концентрации активных антиоксидантных ферментов и очень восприимчивы к опосредованному кислородом повреждению [27].

В ранние сроки беременности в межворсинчатом пространстве плаценты материнский кровоток еще не установлен [35]. Ремоделирование материнских спиральных артерий начинается с инвазии

клеток вневорсинчатого трофобласта (ВТ) в децидуальную оболочку сразу после имплантации бластоцисты [36]. Клетки ВТ трансформируются в эндovasкулярные трофобластические клетки и превращают спиральные артерии, отходящие от мышечного слоя, в расширенные сосуды с большим диаметром. Однако в I триместре часть клеток ВТ закупоривает эти сосуды, тем самым ограничивая приток насыщенной кислородом крови в развивающуюся плаценту [36].

Установлено, что на ранних сроках беременности (8–10 недель) парциальное давление кислорода ( $pO_2$ ) в плацентарном ложе составляет ~18 мм рт. ст. (2,5 % кислорода) [37]. Это позволяет снизить потребление кислорода митохондриями и предотвратить развитие тератогенных эффектов АФК митохондриального происхождения [38].

После завершения основных стадий органогенеза происходит процесс лизиса клеток ВТ, к зародышу поступает значительное количество кислорода, что соответствует началу фазы быстрого роста [39]. В конце I триместра уровень кислорода повышается за счет стабилизации внутриплацентарного кровообращения матери. Возможность нормального развития плода обеспечивается модуляцией индуцируемого гипоксией фактора  $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ ) и систем антиоксидантной защиты [40]. В конце I триместра, между 10 и 12 неделями, трофобластические пробки постепенно растворяются, тем самым устанавливается непрерывная низкопоточная перфузия насыщенной кислородом крови в плаценту [14, 39]. Увеличивается межворсинчатый кровоток и одновременно повышается напряжение кислорода до ~60 мм рт. ст. (8,5 % кислорода) [27]. Это увеличение уровня кислорода способствует дифференцировке трофобласта, а также созреванию плаценты [20].

Хотя повышение напряжения кислорода в межворсинчатом пространстве является физиологическим явлением, оно в некоторой степени приводит к плацентарному ОС. В конце I триместра установление материнского кровообращения связано со вспышкой ОС даже при физиологической беременности, что играет важную роль в процессе плацентации [39]. Чтобы компенсировать это увеличение ОС, происходит повышение АО, поскольку плацента адаптируется к этой новой среде с высоким содержанием кислорода [41]. Отмечается значительная активация ОС в трофобласте, связанная с началом материнского кровообращения в плаценте. Это совпадает с увеличением выработки АО глутатионпероксидазы и каталазы в плаценте при нормальной беременности. Установлено, что плацента является основным источником и регулятором образования АФК. Вполне возможно, что постепенное открытие все большего числа материнских сосудов позволяет ткани плаценты адаптироваться к увеличивающемуся напряжению кислорода. Нарушение процессов адаптации может стать причиной плацентарного ОС, который негативно влияет на синцитиотрофобласт. Например, в случаях выкидыша начало притока материнской крови к плаценте является преждевременным и дезорганизованным по сравнению с этим событием при нормальной беременности [42].

Установлено, что беременность усиливает ОС, в основном вызванный нормальной системной воспалительной реакцией, что приводит к увеличению количества циркулирующих АФК [43]. Также для ранних сроков беременности характерно повышение уровня полиморфно-ядерных лейкоцитов, которые, в свою очередь, способствуют ОС из-за образования ( $\bullet O_2^-$ ) из этих примированных лейкоцитов [44]. Еще одним источником образования ( $\bullet O_2^-$ ) при ранней и доношенной беременности является НАДФН-оксидаза, обнаруженная в полиморфно-ядерных лейкоцитах. Данные свидетельствуют о том, что НАДФН-оксидаза является основным источником образования ( $\bullet O_2^-$ ) до 10 недель беременности, когда ворсинки хориона подвергаются относительной гипоксии [43].

Чрезмерный плацентарный ОС на ранних сроках беременности может являться фактором патогенеза НБ, преэклампсии, гестационного сахарного диабета (ГСД), задержки роста и аномалий развития плода [45].

Важным инструментом измерения ОС и эффективности проводимого лечения являются окислительные биомаркеры [46].

Для оценки ОС во время беременности была создана панель биомаркеров ОС. Общие биомаркеры, измеряемые в исследованиях ОС, включают в себя супероксид анион-радикал ( $\bullet O_2^-$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ), гидроксильные радикалы (ОН $\cdot$ ), пероксильные радикалы (ROO $\cdot$ ), малоновый диальдегид (МДА), акролеин, изопростаны в качестве маркеров АФК-опосредованного повреждения липидов мембран, карбонильные группы как продукты окислительных модификаций белков, 8-гидроксигуанозина (8-OHG) продукт повреждения мРНК и 8-гидроксидеоксигуанозина (8-OHdG) как биомаркер окислительного повреждения ДНК.

Перекисное окисление липидов возникает в результате воздействия АФК и вызывает нарушение двойного липидного слоя мембраны, что приводит к способности инактивировать связанные с мембраной рецепторы и ферменты, увеличивая проницаемость тканей.

При определении маркеров ОС и АО у пациенток с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) установлено, что уровень  $H_2O_2$  в плазме значительно выше ( $10,2 \pm 1,47$  нмоль/мл) у пациенток с ПНБ по сравнению с женщинами с нормальной беременностью ( $8,11 \pm 1,14$  нмоль/мл;  $p < 0,001$ ). Уровень ( $\bullet O_2\cdot^-$ ) и МДА, как в плазме крови, так и в хорионе, оказался статистически выше у женщин с ПНБ ( $p < 0,001$  и  $p < 0,0001$ , соответственно). В результате исследования установлено статистически значимое снижение активности антиоксидантных ферментов как в плазме, так и в плацентарных тканях у пациенток с ПНБ по сравнению с женщинами с нормальной беременностью [46].

В исследовании Y.A. Al-Sheikh сообщалось о значительном увеличении ( $\bullet O_2\cdot^-$ ) в образцах плазмы и плацентарной ткани у пациенток с ПНБ по сравнению с женщинами с нормальной беременностью ( $45,2 \pm 6,10$  нмоль/мл против  $35,3 \pm 5,45$  нмоль/мл, для плацентарной ткани  $5,93 \pm 0,78$  мкмоль/мг и  $4,67 \pm 0,62$  мкмоль/мг, соответственно). Исследователи также отмечали значимое повышение уровня МДА при ПНБ по сравнению с женщинами с нормальной беременностью ( $334 \pm 45,8$  нмоль/г и  $258 \pm 35,7$  нмоль/г) [47].

В работе K. Ramandeep было установлено повышение уровня МДА в сыворотке крови у женщин с самопроизвольным выкидышем, где показатель составил  $6,846 \pm 1,5$  нмоль/мл, а в группе контроля –  $4,588 \pm 1,17$  нмоль/мл ( $p < 0,0001$ ) [48].

В исследованиях M. El-Far обнаружено, что уровень МДА значительно повышен в сыворотке крови у женщин с идиопатическими рецидивирующими абортами на фоне значительного снижения уровня АО. В результате исследования автор пришел к выводу, что возможное окислительное повреждение из-за повышенного образования АФК и снижение антиоксидантной защиты могут стать причиной повторяющихся выкидышей [49].

S. Torkzahrani, изучая уровень МДА и общей антиоксидантной активности, получил результаты, где уровень МДА оказался значительно выше у женщин со спонтанным абортом ( $4,35 \pm 1,47$  мкмоль/л) по сравнению со здоровыми беременными женщинами ( $3,42 \pm 1,68$  мкмоль/л,  $p = 0,026$ ), а уровень антиоксидантной активности значительно снижен ( $552,34 \pm 212,79$  против  $1003,23 \pm 1168,68$  Ед/мл,  $p = 0,040$ ). При этом показатели уровней мочевой кислоты и билирубина между группами не различались [50].

В работе J. Nempstock было показано, что морфологические и иммуногистохимические маркеры клеточного стресса и повреждения, включая экспрессию белка теплового шока 70 и перекисное окисление липидов, повышены в тканях, полученных при замершей беременности, по сравнению с контролем [42].

Тканевые маркеры окислительного стресса МДА и 8-изопростан значительно повышены у беременных с ГСД. К такому выводу пришла группа ученых, указав, что плацентарное высвобождение 8-изопростана в 2 раза выше у женщин с ГСД ( $p < 0,001$ ) по сравнению со здоровыми беременными, как и повышенные уровни содержания карбонильных групп белков и активность СОД в плацентах, полученных от женщин с ГСД ( $p < 0,04$  и  $p < 0,004$ , соответственно). А вот в активности глутатионпероксидазы значимых различий установлено не было [51].

Аминокислоты, как свободные, так и содержащиеся в белках, являются мишенью для окислительного повреждения. Прямое окисление боковых цепей приводит к образованию карбонильных групп (альдегидов и кетонов), а пролин, аргенин, лизин и треонин особенно уязвимы для атаки АФК [52].

В результате исследований уровня МДА и карбонильных групп белков у пациенток с диагнозом «Незривающаяся беременность» было установлено повышение уровня МДА в аспирационной жидкости, полученной из полости матки, более чем в 2 раза, а уровня карбонильных групп белков почти в 3 раза по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ , соответственно). В сыворотке крови уровень карбонильных групп белков оказался статистически выше у пациенток с незривающейся беременностью, где показатель составил  $55,9 \pm 0,23$  нмоль/мг, в группе контроля  $32,2 \pm 0,82$  нмоль/мг ( $p < 0,05$ ). В ходе дальнейшего исследования, с целью оценки состояния локального гомеостаза и эффективности антиоксидантной терапии проводилось определение уровня карбонильных групп белков в менструальных выделениях исследуемых групп. Установлено, что у практически здоровых женщин, средний показатель содержания карбонильных групп белков составляет  $3,1$  нмоль/мг, а у женщин, перенесших потерю плода, в восстановленном менструальном цикле –  $24,2$  нмоль/мг. Авторами был сделан вывод о том, что определение уровня карбонильных групп белков в менструальных выделениях на этапе прегравидарной подготовки может оказаться эффективным критерием оценки проводимой терапии [53].

В то время как белки, липиды и РНК, имеющие окислительные повреждения, обычно подвергаются деградации и переработке, повреждения ДНК крайне неблагоприятны для клетки и требуют восстановления с целью сохранения целостности генома [54].

ДНК подвергается атаке АФК либо в результате реакций с азотистыми основаниями ДНК, либо с сахарами дезоксирибозы. Влияние на сахарные фрагменты могут вызывать разрывы цепей, тогда как атаки на гистоновые белки могут приводить к перекрестным связям, которые мешают фолдингу

хроматина, репарации ДНК и транскрипции. Вследствие этого может возникнуть мутация или аберрантная экспрессия генов. Эффекты АФК проявляют себя модификацией внутри генома. Значит, неправильно восстановленная ДНК представляет собой серьезную проблему для клеток в основном из-за изменений генетической информации, а также связанных с ними мутагенеза и клеточного апоптоза [55]. В настоящее время идентифицировано около 100 окислительных повреждений ДНК, которые составляют самую большую группу всех типов повреждений [56]. Митохондриальная ДНК особенно уязвима к воздействию АФК. Это обусловлено ее близким расположением к месту образования точек кислородных радикалов из цепи переноса электронов, отсутствием защиты гистонов и минимальных механизмов репарации. Следовательно, повреждение митохондриальной ДНК возможно и происходит даже в нормальных условиях, а мутации встречаются в 5–10 раз чаще, чем в ядерной ДНК.

В первую очередь, АФК повреждают гуанин, который наиболее восприимчив к ОС из-за наименьшего окислительно-восстановительного потенциала [57]. Продукты окисления гуанина 8-оксо-7,8-дигидро-8-оксогуанин (8-oxodG) и 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) представляют собой наиболее распространенное окислительное повреждение ДНК в геноме и приобретают все большее значение как биомаркеры ОС [57].

Подсчитано, что ежедневно в ДНК на клетку может образовываться до 100 000 повреждений 8-oxodG. Хотя сам по себе 8-oxodG не вызывает структурных изменений в ДНК, он может служить лигандом для оксогуанингликозилазы 1 и влиять на регуляцию экспрессии генов [58].

Исследование Т.Н. Hung показало, что у здоровых беременных уровень 8-OHdG в моче увеличивается в III триместре и возвращается к физиологическому уровню после родов. Кроме того, увеличиваются и другие биомаркеры ОС, таких как глутатионпероксидаза и СОД [58].

Учитывая новые данные, уровень 8-OHdG в моче может стать важным маркером осложнений беременности, связанных с заболеваниями щитовидной железы. Кроме того, повышенный уровень (O<sub>2</sub>•-) и NO вовремя гестации усиливает дисфункцию эндокринной системы, а повышение концентрации (O<sub>2</sub>•-) в амниотической жидкости отрицательно коррелирует с массой тела и оценкой по шкале Апгар у новорожденных [13].

Эффективность антиоксидантной защиты обеспечивает другую половину прооксидантно-антиоксидантного баланса, который определяет окислительный статус ткани. В работе G. Tempfer и соавторов установлена связь полиморфизма ферментов, детоксицирующих АФК, в частности полиморфизма гена, кодирующего эндотелиальную синтазу NO с повышенным риском идиопатического выкидыша [59].

В заключение необходимо отметить, что для правильного развития эмбриона необходимо, чтобы специфические сигнальные события, которые регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток, происходили в правильном месте и в нужное время. Кроме того, основываясь на понимании патофизиологической роли АФК в развитии патологических процессов, следует понимать, что ОС играет важную роль в этиопатогенезе НБ на ранних сроках.

Анализ литературы показал, что в настоящее время ОС активно изучается как отечественными, так и зарубежными исследователями. Изучены не только АФК, но и сигнальные пути, чувствительные к нарушениям эндогенного окислительно-восстановительного состояния как у животных, так и у человека. Описан большой спектр пассивных и активных эффектов, которые могут влиять на окислительно-восстановительную передачу сигналов и окислительно-восстановительный стресс. Определены биомаркеры ОС, позволяющие проводить оценку состояния организма как в норме, так и при патологии. Однако исследования механизмов свободно-радикального окисления в патогенезе НБ ранних сроков остаются разрозненными и не отражают в полной мере значимость этого процесса в эмбриогенезе и возможность использования биомаркеров ОС в диагностике и лечении НБ. Будущие исследования в этой области необходимы для уточнения пределов окислительно-восстановительного окна, выше которого АФК становятся повреждающими, а также установления новых регуляторов плацентарной васкуляризации и ангиогенеза.

Дальнейшее изучение влияния окислительно-восстановительных процессов как эндогенной, так и экзогенной этиологии на раннее развитие беременности, а также разработка новых подходов к диагностике НБ на основе комплексного изучения биомаркеров ОС являются перспективным направлением для снижения перинатальных потерь.

**Раскрытие информации.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список литературы

1. Ghosh J., Papadopoulou A., Devall A. J., Jeffery H. C., Beeson L. E., Do V., Price M. J., Tobias A., Tunçalp Ö., Lavelanet A., Gülmezoglu A. M., Coomarasamy A., Gallos I. D. Methods for managing miscarriage : a network meta-analysis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2021. Vol. 6, no 6. P. 12602. doi: 10.1002/14651858.CD012602.pub2.
2. Barinov S. V., Artymuk N. V., Novikova O. N., Shamina I. V., Tirskaya Y. I., Belinina A. A., Lazareva O. V., Borisova T. V., Stepanov S. S., Di Renzo G. C. Analysis of risk factors and predictors of pregnancy loss and strategies for the management of cervical insufficiency in pregnant women at a high risk of preterm birth // *The Journal of Maternal - Fetal and Neonatal Medicine.* 2021. Vol. 34, no. 13. P. 2071–2079. doi: 10.1080/14767058.2019.165619.
3. DiTosto J. D., Liu C., Wall-Wieler E., Gibbs R. S., Girsan A. I., El-Sayed Y. Y., Butwick A. J., Carmichael S. L. Risk factors for postpartum readmission among women after having a stillbirth // *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021. Vol. 3, no. 4:100345. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100345.
4. Delia I. C., Abad C., Rojas D., Toledo F., Vázquez C. M., Mate A., Sobrevia L., Marín R. Oxidative stress : Normal pregnancy versus preeclampsia // *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease.* 2020. Vol. 1866, no. 2: 165354. doi:10.1016/j.bbadis.2018.12.005.
5. Moafi F., Momeni M., Tayeba M., Rahimi S., Hajnasiri H. Spiritual Intelligence and Post-abortion Depression // *Journal Religion and health.* 2021. Vol. 60, no. 1. P. 326–334. doi: 10.1007/s10943-018-0705-0.
6. Emily C., Morgan N., Smath P., Staphanie A., Hamilton S. Potential genetic causes of miscarriage in euploid pregnancies : a systematic review // *Human Reproduction Update.* 2019. Vol. 25, no. 4. P. 452–472. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz015>.
7. Turocy J. M., Rackow B. W. Uterine factor in recurrent pregnancy loss // *Semin Perinatol.* 2019. Vol. 43, no. 2. P. 74–79. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.003.
8. Kieffer T. E. C., Laskewitz A., Scherjon S. A., Faas M. M., Prins J. R. Memory T Cells in Pregnancy // *Frontiers Immunology.* 2019. Vol. 10. P. 625–649. doi: 10.3389/fimmu.2019.00625.
9. Larsen E. C., Christiansen O. B., Kolte A. M., Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage // *BMC Medicine.* 2013. Vol. 11. P. 154–163. doi: 10.1186/1741-7015-11-154.
10. Gupta S., Agarwal A., Banerjee J., Alvarez J. G. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss : a systematic review // *Obstetrical Gynecological Survey.* 2007. Vol. 62, no. 5. P. 335–347. doi: 10.1097/01.ogx.0000261644.89300.
11. Leisegang K., Henkel R., Samanta L., Agarwal A. Oxidants, Antioxidants and Impact of the Oxidative Status in Male Reproduction // *Academic Press.* 2019. Vol. 11. P. 3–8. doi:10.1016/B978-0-12-812501-4.00001-8.
12. Dunnill C., Patton T., Brennan J., Barrett J., Dryden M., Cooke J., Leaper D., Georgopoulos N. T. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing : the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process // *International Wound Journal.* 2015. Vol. 14, no. 1. P. 89–96. doi: 10.1111/iwj.12557.
13. Simon-Szabo Z., Fogarasi E., Nemes-Nagy E., Denes L., Croitoru M., Szabo B. Oxidative stress and peripartum outcomes (Review) // *Experimental and therapeutic medicine.* 2021. Vol. 22, no. 1. P. 771. doi: 10.3892/etm.2021.10203.
14. Luis A., Sandalio L. M., Corpas F. J., Palma J. M., Barroso J. B. Reactive oxygen species and reactive nitrogen species in peroxisomes. Production, scavenging, and role in cell signaling // *Plant Physiology.* 2006. Vol. 141, no. 2. P. 330–335. doi:10.1104/pp.106.078204.
15. Koyani C. N., Flemmig J., Malle E., Arnhold J. Myeloperoxidase scavenges peroxynitrite : A novel anti-inflammatory action of the heme enzyme // *Archives Biochemistry and Biophysics.* 2015. Vol. 571. P. 1–9. doi: 10.1016/j.abb.2015.02.028.
16. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life // *Plant Physiology.* 2006. Vol. 141, no. 2. P. 312–322. doi: 10.1104/pp.106.077073.
17. Jastroch M., Divakaruni A. S., Mookerjee S., Treberg J. R., Brand M. D. Mitochondrial proton and electron leaks // *Essays in Biochemistry.* 2010. Vol. 47. P. 53–67. doi: 10.1042/bse0470053.
18. Schröder K. Redox Control of Angiogenesis // *Antioxid Redox Signal.* 2019. Vol. 30, no. 7. P. 960–971. doi: 10.1089/ars.2017.7429.

19. Villamor E., Moreno L., Mohammed R., Pérez-Vizcaíno F., Cogolludo A. Reactive oxygen species as mediators of oxygen signaling during fetal-to-neonatal circulatory transition // *Free Radical Biology Medicine*. 2019. Vol. 142. P. 82–96. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.008.
20. Yang Z., Min Z., Yu B. Reactive oxygen species and immune regulation // *International Reviews of Immunology*. 2020. Vol. 39, no. 6. P. 292–298. doi: 10.1080/08830185.2020.1768251.
21. Бадмаева С. Е., Теплый Д. Л. Активность антиоксидантных систем и интенсивность процессов перекисидации у животных на фоне бальнеотерапии // *Астраханский медицинский журнал*. 2019. Т. 14, № 3. С. 58–66. doi:10/17021/2019.14.3.58.66.
22. Mirończuk-Chodakowska I., Witkowska A. M., Zujko M. E. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body // *Advances Medical Sciences*. 2018. Vol 63, no. 1. P. 68–78. doi: 10.1016/j.advms.2017.05.005.
23. Al-Gubory K. H., Fowler K. H., Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes // *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2010. Vol. 42, no. 10. P.1634-1650. doi: 10.1016/j.biocel.2010.06.001.
24. Aboul-Soud M. A., Al-Othman A. M., El-Desoky G. E., Al-Othman Z. A., Yusuf K., Ahmad J., Al-Khedhairi A. A. Hepatoprotective effects of vitamin E/selenium against malathion-induced injuries on the antioxidant status and apoptosis-related gene expression in rats // *The Journal Toxicological Sciences*. 2011. Vol. 36, no. 3. P. 285–296. doi: 10.2131/jts.36.285.
25. Maruhashi T., Kihara Y., Higashi Y. Bilirubin and Endothelial Function // *Journal of Atherosclerosis and thrombosis*. 2019. Vol. 26, no. 8. P. 688–696. doi: 10.5551/jat.RV17035.
26. Battelli M. G., Bortolotti M., Polito L., Bolognesi A. The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome // *Biochimica et Biophysica Acta- Molecular Basis of Disease*. 2018. Vol. 1864, no. 8. P. 2557–2565. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.05.003.
27. Watson M. E., Palmer E., Burton G. J. Variations in expression of copper/zinc superoxide dismutase in villous trophoblast of the human placenta with gestational age // *Placenta*. 1997. Vol. 18, no. 4. P. 295–299. doi: 10.1016/s0143-4004(97)80064-1.
28. Ghneim H. K., Al-Sheikh Y. A., Alshebly M. M., Aboul-Soud M. A. Superoxide dismutase activity and gene expression levels in Saudi women with recurrent miscarriage // *Molecular Medicine Reports*. 2016. Vol. 13, no. 3. P. 2606–2612. doi: 10.3892/mmr.2016.4807.
29. Agarwal A., Gupta S., Sharma R. K. Role of oxidative stress in female reproduction // *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2005. Vol. 14, no. 28. P. 28–35. doi: 10.1186/1477-7827-3-28.
30. Moore T. A., Ahmad I. M., Schmid K. K., Berger A. M., Ruiz R. J., Pickler R., Zimmerman M. C. Oxidative Stress Levels Throughout Pregnancy, at Birth, and in the Neonate // *Biological Research for nursing*. 2019. Vol. 21, no. 5. P. 485–494. doi: 10.1177/1099800419858670.
31. Al-Gubory K. H., Garrel C., Faure P., Sugino N. Roles of antioxidant enzymes in corpus luteum rescue from reactive oxygen species-induced oxidative stress // *Reproductive Biomedicine Online*. 2012. Vol. 25, no. 6. P. 551–560. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.08.004.
32. Lu J., Wang Z., Cao J., Chen Y., Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction // *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018. Vol.16, no. 1. P. 80–87. doi: 10.1186/s12958-018-0391-5.
33. Lappas M., Hiden U., Desoye G., Froehlich J., Hauguel-de Mouzon S., Jawerbaum A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus // *Antioxid Redox Signal*. 2011. Vol. 15, no. 12. P. 3061–4100. doi: 10.1089/ars.2010.3765.
34. Toboła-Wróbel K., Pietryga M., Dydowicz P., Napierała M., Brażert J., Florek E. Association of Oxidative Stress on Pregnancy // *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020. Vol. 2020. P. 12. doi: 10.1155/2020/6398520.
35. Pereira R. D., De Long N. E., Wang R. C., Yazdi F. T., Holloway A. C., Raha S. Angiogenesis in the placenta : the role of reactive oxygen species signaling // *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. P. 814543. doi: 10.1155/2015/814543.
36. Burton G. J., Jauniaux E., Watson A. L. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy : the Boyd collection revisited // *American Journal of Obstetrics Gynecology*. 1999. Vol. 181. P. 718–724. doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70518-1.
37. Cindrova-Davies T., van Patot M. T., Gardner L., Jauniaux E., Burton G. J., Charnock-Jones D. S. Energy status and HIF signalling in chorionic villi show no evidence of hypoxic stress during human early placental development // *Molecular Human Reproduction*. 2015. Vol. 2, № 3. P. 296–308. doi:10.1093/molehr/gau105.
38. Burton G. J., Yung H. W., Murray A. J. Mitochondrial-Endoplasmic reticulum interactions in the trophoblast : Stress and senescence // *Placenta*. 2017. Vol. 52. P. 146–155.
39. Jauniaux E., Hempstock J., Greenwold N., Burton G. J. Trophoblastic Oxidative Stress in Relation to Temporal and Regional Differences in Maternal Placental Blood Flow in Normal and Abnormal Early Pregnancies // *The American Journal of Pathology*. 2003. Vol. 162, no. 1. P. 115–125. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63803-5.
40. Mirthe H. M., Schoots H. M., Gordijn J. S., Scherjon S. A., Harry van Goor, Hillebrands J.-L. Oxidative stress in placental pathology // *Placenta*. 2018. Vol. 69. P. 153–161. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.03.003.
41. Pereira A. C., Martel F. Oxidative stress in pregnancy and fertility pathologies // *Cell Biology Toxicology*. 2014. Vol. 30, no. 5. P. 301–312. doi: 10.1007/s10565-014-9285-2.

42. Hempstock J., Jauniaux E., Greenwold N., Burton G. J. The contribution of placental oxidative stress to early pregnancy failure // *Human Pathology*. 2003. Vol. 34, no. 12. P. 1265–1275. doi: 10.1016/j.humpath.2003.08.006.
43. Hernandez I., Fournier T., Chissey A., Therond P., Slama A., Beaudoux J. L., Zerrad-Saadi A. NADPH oxidase is the major source of placental superoxide in early pregnancy : association with MAPK pathway activation // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, no. 1. P. 1–2. doi:10.1038/s41598-019-50417-4.
44. Ogawa K., Jwa S. C., Morisaki N., Sago H. Risk factors and clinical outcomes for placenta accreta spectrum with or without placenta previa // *Archives of Gynecol. Obstetrics*. 2021. Vol. 305. P. 607–615. doi: 10.1007/s00404-021-06189-2.
45. Aouache R., Biquard L., Vaiman D., Miralles F. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, no. 5. P. 1496–1525. doi: 10.3390/ijms19051496.
46. Perrone S., Laschi E., Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn // *Free Radic Biol Med*. 2019. Vol. 142. P. 23–31. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.034.
47. Al-Sheikh Y. A., Ghneim H. K., Alharbi A. F., Alshebly M. M., Aljaser F. S., Aboul-Soud M. A-M. Molecular and biochemical investigations of key antioxidant/oxidant molecules in Saudi patients with recurrent miscarriage // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019. Vol. 18, no. 6. P. 4450–4460. doi: 10.3892/etm.2019.8082.
48. Ramandeep K., Kapil G., Harkiran K. Correlation of enhanced oxidative stress with altered thyroid profile : Probable role in spontaneous abortion // *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2017. Vol. 7, no. 1. P. 20–25. doi: 10.4103/2229-516X.198514. PMID: 28251103.
49. El-Far M., El-Sayed I. H., El-Motwally Ael-G., Hashem I. A., Bakry N. Tumor necrosis factor-alpha and oxidant status are essential participating factors in unexplained recurrent spontaneous abortions // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2007. Vol. 45, no. 7. P. 879–883. doi: 10.1515/CCLM.2007.138.
50. Torkzahrani S., Ataei P. J., Hedayati M., Khodakarim S., Sheikhan Z., Khoramabadi M., Sadrae A. Oxidative stress markers in early pregnancy loss : a case-control study // *Int. J. Women's Health Rep. Sci*. 2019. Vol. 7. P. 61–66. doi: 10.15296/ijwhr.2019.10.
51. Urbaniak S. K., Boguszewska K., Szewczuk M., Kaźmierczak-Barańska J., Karwowski B. T. 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine (8-oxodG) and 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) as a Potential Biomarker for Gestational Diabetes Mellitus // (GDM) Development. *Molecules*. 2020. Vol. 25, no. 1. P. 202–208. doi: 10.3390/molecules25010202.
52. Dalle-Donne R., Rossi D., Giustarini A., Milzani R. Colombo Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress // *Clinica Chimica Acta*. 2003. Vol. 329, no. 1–2. P. 23–38. doi:10.1016/S0009-8981(03)00003-2.
53. Тишкова О. Г., Дикарева Л. В., Аюпова А. К., Теплый Д. Л. Новый подход к оценке эффективности прегравидарной подготовки у женщин с ранними потерями плода в анамнезе // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018. Т. 1, № 1-1. С. 25–28. doi.org/10.14300/mnnc.2018.13007.
54. Radak Z., Boldogh I. 8-Oxo-7,8-dihydroguanine : links to gene expression, aging, and defense against oxidative stress // *Free radical biology and medicine*. 2010. Vol. 15, no. 49 (4). P. 587–596. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.05.008.
55. Valavanidis A., Vlachogianni T., Fiotakis C.J. 8-hydroxy-2' - deoxyguanosine (8-OHdG) : A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis // *Journal Environmental science and health C Environ. Carcinogenesis and Ecotoxicology reviews*. 2009. Vol. 27, no. 2. P. 120–139. doi: 10.1080/10590500902885684.
56. Ba X., Boldogh R. 8-Oxoguanine DNA glycosylase 1 : Beyond repair of the oxidatively modified base lesions // *Redox Biology*. 2018. Vol. 14. P. 669–678. doi: 10.1016/j.redox.2017.11.008.
57. Cadet J., Wagner J. R. DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation // *Cold Spring Harbor Perspectives Biology*. 2013. Vol. 1, no. 5 (2). P. a012559. doi: 10.1101/cshperspect.a012559.
58. Hung T. H., Lo L. M., Chiu T. H., Li M. J., Yeh Y. L., Chen S. F., Hsieh T. T. A longitudinal study of oxidative stress and antioxidant status in women with uncomplicated pregnancies throughout gestation // *Scientific Reports*. 2010. Vol. 17, no. 4. P. 401–409. doi: 10.1177/1933719109359704.
59. Tempfer C., Unfried G., Zeillinger R., Hefler L., Nagele F., Huber J. C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage // *Human Reproduction*. 2001. Vol. 16, no. 8. P. 1644–1647. doi: 10.1093/humrep/16.8.1644.

## References

1. Ghosh J., Papadopoulou A., Devall A.J., Jeffery H.C., Beeson L.E., Do V., Price M.J., Tobias A., Tunçalp Ö., Lavelanet A., Gülmezoglu A.M., Coomarasamy A., Gallos I.D. Methods for managing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6 (6): 12602. doi: 10.1002/14651858.CD012602.pub2.
2. Barinov S.V., Artymuk N.V., Novikova O.N., Shamina I.V., Tirsakaya Y.I., Belinina A.A., Lazareva O.V., Borisova T.V., Stepanov S.S., Di Renzo G.C. Analysis of risk factors and predictors of pregnancy loss and strategies for the management of cervical insufficiency in pregnant women at a high risk of preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2021;34 (13):2071-2079. doi: 10.1080/14767058.2019.165619.
3. DiTosto J.D., Liu C., Wall-Wieler E., Gibbs R.S., Girsan A.I., El-Sayed Y.Y., Butwick A.J., Carmichael S.L. Risk factors for postpartum readmission among women after having a stillbirth. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*. 2021; 3 (4): 100345. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100345.

4. Delia I.C., Abad C., Rojas D., Toledo F., Vázquez C.M., Mate A., Sobrevia L., Marín R. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*. 2020; 1866 (2): 165354. doi:10.1016/j.bbadis.2018.12.005.
5. Moafi F., Momeni M., Tayeba M., Rahimi S., Hajnasiri H. Spiritual Intelligence and Post-abortion Depression. *Journal Religion and health*. 2021; 60 (1): 326–334. doi: 10.1007/s10943-018-0705-0. PMID: 30242724.
6. Emily C., Morgan N., Smath P., Staphanie A., Hamilton S. Potential genetic causes of miscarriage in euploid pregnancies: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2019; 25 (4): 452–472, doi: 10.1093/humupd/dmz015.
7. Turocy J. M., Rackow B. W. Uterine factor in recurrent pregnancy loss. *Semin Perinatol*. 2019; 43 (2): 74-79. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.003.
8. Kieffer T. E. C., Laskewitz A., Scherjon S. A., Faas M. M., Prins J. R. Memory T Cells in Pregnancy. *Frontiers Immunology*. 2019; 10: 625–649. doi: 10.3389/fimmu.2019.00625.
9. Larsen E.C., Christiansen O.B., Kolte A.M., Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage *BMC Medicine*. 2013; 11: 154-163. doi: 10.1186/1741-7015-11-154.
10. Gupta S., Agarwal A., Banerjee J., Alvarez J.G. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review. *Obstetrical Gynecological Survey*. 2007; 62 (5): 335-347. doi: 10.1097/01.ogx.0000261644.89300.
11. Leisegang K., Henkel R., Samanta L., Agarwal A. Oxidants, Antioxidants and Impact of the Oxidative Status in Male Reproduction. *Academic Press*. 2019; 11: 3-8. doi:10.1016/B978-0-12-812501-4.00001-8.
12. Dunnill C., Patton T., Brennan J., Barrett J., Dryden M., Cooke J., Leaper D., Georgopoulos N.T. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *International Wound Journal*. 2015; 14 (1): 89-96. doi: 10.1111/iwj.12557.
13. Simon-Szabo Z., Fogarasi E., Nemes-Nagy E., Denes L., Croitoru M., Szabo B. Oxidative stress and peripartum outcomes (Review). *Experimental and therapeutic medicine*. 2021; 22 (1): 771. doi: 10.3892/etm.2021.10203.
14. Luis A., Sandalio L.M., Corpas F. J., Palma J.M., Barroso J.B. Reactive oxygen species and reactive nitrogen species in peroxisomes. Production, scavenging, and role in cell signaling. *Plant Physiology*. 2006; 141 (2): 330–335. doi:10.1104/pp.106.078204.
15. Koyani C. N., Flemmig J., Malle E., Arnhold J. Myeloperoxidase scavenges peroxynitrite: A novel anti-inflammatory action of the heme enzyme. *Archives Biochemistry and Biophysics*. 2015; 571: 1-9. doi: 10.1016/j.abb.2015.02.028.
16. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiology*. 2006. Vol. 141, no. 2. P. 312-322. doi: 10.1104/pp.106.077073.
17. Jastroch M., Divakaruni A.S., Mookerjee S., Treberg J.R., Brand M.D. Mitochondrial proton and electron leaks. *Essays in Biochemistry*. 2010; 47: 53-67. doi: 10.1042/bse0470053.
18. Schröder K. Redox Control of Angiogenesis. *Antioxid Redox Signal*. 2019; 30 (7): 960-971. doi: 10.1089/ars.2017.7429.
19. Villamor E., Moreno L., Mohammed R., Pérez-Vizcaíno F., Cogolludo A. Reactive oxygen species as mediators of oxygen signaling during fetal-to-neonatal circulatory transition. *Free Radical Biology Medicine*. 2019; 142: 82-96. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.008.
20. Yang Z., Min Z., Yu B. Reactive oxygen species and immune regulation. *International Reviews of Immunology*. 2020; 39 (6): 292-298. doi: 10.1080/08830185.2020.1768251.
21. Badmaeva S. E., Teplyj D.L. The activity of antioxidant systems and the intensity of the processes of peroxidation in animals on the background of balneotherapy. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan medical journal*. 2019; 14 (3): 58-66. doi:10.17021/2019.14.3.58.66. (In Russ.).
22. Mirończuk-Chodakowska I., Witkowska A.M., Zujko M.E. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body // *Advances Medical Sciences*. 2018. Vol 63, no. 1. P.68-78. doi: 10.1016/j.advms.2017.05.005.
23. Al-Gubory K.H., Fowler K.H., Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2010; 42 (10): 1634-1650. doi: 10.1016/j.biocel.2010.06.001.
24. Aboul-Soud M.A., Al-Othman A.M., El-Desoky G.E., Al-Othman Z.A., Yusuf K., Ahmad J., Al-Khedhairi A.A. Hepatoprotective effects of vitamin E/selenium against malathion-induced injuries on the antioxidant status and apoptosis-related gene expression in rats. *The Journal Toxicological Sciences*. 2011; 36 (3): 285–296. doi: 10.2131/jts.36.285.
25. Maruhashi T., Kihara Y., Higashi Y. Bilirubin and Endothelial Function. *Journal of Atherosclerosis and thrombosis*. 2019; 26 (8): 688-696. doi: 10.5551/jat.RV17035.
26. Battelli M.G., Bortolotti M., Polito L., Bolognesi A. The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome. *Biochimica et Biophysica Acta- Molecular Basis of Disease*. 2018; 1864 (8): 2557-2565. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.05.003.
27. Watson M.E., Palmer E., Burton G.J. Variations in expression of copper/zinc superoxide dismutase in villous trophoblast of the human placenta with gestational age. *Placenta*. 1997; 18 (4): 295-299. doi: 10.1016/s0143-4004(97)80064-1.

28. Ghneim H.K., Al-Sheikh Y.A., Alshebly M.M., Aboul-Soud M.A. Superoxide dismutase activity and gene expression levels in Saudi women with recurrent miscarriage. *Molecular Medicine Reports*. 2016; 13 (3): 2606-2612. doi: 10.3892/mmr.2016.4807.
29. Agarwal A., Gupta S., Sharma R. K. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2005; 14 (28): 28-35. doi: 10.1186/1477-7827-3-28.
30. Moore T.A., Ahmad I.M., Schmid K.K., Berger A.M., Ruiz R.J., Pickler R., Zimmerman M.C. Oxidative Stress Levels Throughout Pregnancy, at Birth, and in the Neonate. *Biological Research for nursing*. 2019; 21 (5): 485-494. doi: 10.1177/1099800419858670.
31. Al-Gubory K.H., Garrel C, Faure P., Sugino N. Roles of antioxidant enzymes in corpus luteum rescue from reactive oxygen species-induced oxidative stress. *Reproductive Biomedicine Online*. 2012; 25 (6): 551-560. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.08.004.
32. Lu J., Wang Z., J. Cao, Chen Y., Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018; 16 (1): 80-87 doi: 10.1186/s12958-018-0391-5.
33. Lappas M., Hiden U., Desoye G., Froehlich J., Hauguel-de Mouzon S., Jawerbaum A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal*. 2011; 15 (12): 3061-4100. doi: 10.1089/ars.2010.3765.
34. Toboła-Wróbel K., Pietryga M., Dydowicz P., Napierała M., Bączert J., Florek E. Association of Oxidative Stress on Pregnancy. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020; 2020: 12. doi: 10.1155/2020/6398520.
35. Pereira R. D., De Long N. E., Wang R. C., Yazdi F. T., Holloway A. C., Raha S. Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. *BioMed Research International*. 2015; 2015: 814543. doi: 10.1155/2015/814543.
36. Burton G. J., Jauniaux E., Watson A. L. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd collection revisited. *American Journal of Obstetrics Gynecology*. 1999; 181: 718-724 doi:10.1016/S0002-9378(99)70518-1.
37. Cindrova-Davies T., van Patot M. T., Gardner L., Jauniaux E., Burton G. J., Charnock-Jones D. S. Energy status and HIF signalling in chorionic villi show no evidence of hypoxic stress during human early placental development // *Molecular Human Reproduction*. 2015; 2 (3): 296–308. doi:10.1093/molehr/gau105.
38. Burton G. J., Yung H. W., Murray A. J. Mitochondrial-Endoplasmic reticulum interactions in the trophoblast: Stress and senescence. *Placenta*. 2017; 52: 146–155.
39. Jauniaux E., Hempstock J., Greenwold N., Burton G. J. Trophoblastic Oxidative Stress in Relation to Temporal and Regional Differences in Maternal Placental Blood Flow in Normal and Abnormal Early Pregnancies // *The American Journal of Pathology*. 2003; 162 (1): 115-125. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63803-5.
40. Mirthe H.M., Schoots H. M., Gordijn J. S., Scherjon S. A., Harry van Goor, Hillebrands J.-L. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*. 2018; 69: 153-161, <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.03.003>.
41. Pereira A. C., Martel F. Oxidative stress in pregnancy and fertility pathologies // *Cell Biology Toxicology*. 2014. Vol. 30, no. 5. P. 301-312. doi: 10.1007/s10565-014-9285-2.
42. Hempstock J., Jauniaux E., Greenwold N., Burton G. J. The contribution of placental oxidative stress to early pregnancy failure. *Human Pathology*. 2003; 34 (12): 1265-1275. doi: 10.1016/j.humpath.2003.08.00.
43. Hernandez I., Fournier T., Chissey A., Therond P., Slama A., Beaudoux J. L., Zerrad-Saadi A. NADPH oxidase is the major source of placental superoxide in early pregnancy: association with MAPK pathway activation *Scientific Reports*. 2019; 9 (1): 1–2. doi:10.1038/s41598-019-50417-4.
44. Ogawa K., Jwa S. C., Morisaki N., Sago H. Risk factors and clinical outcomes for placenta accreta spectrum with or without placenta previa. *Archives of Gynecol. Obstetrics*. 2021; 305: 607-615. doi: 10.1007/s00404-021-06189-2.
45. Aouache R., Biquard L., Vaiman D., Miralles F. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19 (5): 1496-1525. doi: 10.3390/ijms19051496.
46. Perrone S., Laschi E., Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn. *Free Radic Biol Med*. 2019; 142: 23-31. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.034.
47. Al-Sheikh Y.A., Ghneim H.K., Alharbi A.F., Alshebly M.M., Aljaser F.S., Aboul-Soud M.A-M. Molecular and biochemical investigations of key antioxidant/oxidant molecules in Saudi patients with recurrent miscarriage. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019; 18 (6): 4450-4460. doi: 10.3892/etm.2019.8082.
48. Ramandeep K., Kapil G., Harkiran K. Correlation of enhanced oxidative stress with altered thyroid profile: Probable role in spontaneous abortion. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2017; 7 (1): 20-25. doi: 10.4103/2229-516X.198514. PMID: 28251103.
49. El-Far M., El-Sayed I.H., Ael-G. El-Motwally N., Hashem I. A. Tumor necrosis factor-alpha and oxidant status are essential participating factors in unexplained recurrent spontaneous abortions. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2007; 45 (7): 879-883. doi: 10.1515/CCLM.2007.138.
50. Torkzahrani S., Ataei P.J., Hedayati, M., Khodakarim S., Sheikhan Z., Khoramabadi M., Sadrae A. Oxidative stress markers in early pregnancy loss: a case-control study. *Int J Women's Health Rep Sci*. 2019; 7: 61-66 doi: 10.15296/ijwhr.2019.10.
51. Urbaniak S. K., Boguszevska K., Szewczuk M., Kaźmierczak-Barańska J., Karwowski B. T. 8-Oxo-7,8-Di-hydro-2'-Deoxyguanosine (8-oxodG) and 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) as a Potential Biomarker for Gestational Diabetes Mellitus. (GDM) Development. *Molecules*. 2020; 25 (1): 202-208. doi: 10.3390/molecules25010202.

52. Dalle-Donne R., Rossi, D. Giustarini, A. Milzani, R. Colombo Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica Chimica Acta*. 2003; 329 (1-2): 23-38. doi:10.1016/S0009-8981(03)00003-2.
53. Tishkova O. G., Dikareva L. V., Ayupova A. K., Teplyj D. L. A new approach to evaluating the effectiveness of preconception preparation in women with a history of early fetal loss. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2018; 1 (1-1): 25-28. doi.org/10.14300/mnnc.2018.13007. (In Russ.).
54. Radak Z., Boldogh I. 8-Oxo-7,8-dihydroguanine: links to gene expression, aging, and defense against oxidative stress. *Free radical biology and medicine*. 2010. Vol. 15, no. 49 (4), P. 587-596. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.05.008.
55. Valavanidis A., Vlachogianni T., Fiotakis C.J. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal Environmental science and health C Environ. Carcinogenesis and Ecotoxicology reviews*. 2009; 27 (2): 120-139. doi: 10.1080/10590500902885684.
56. Ba X., Boldogh R. 8-Oxoguanine DNA glycosylase 1: Beyond repair of the oxidatively modified base lesions. *Redox Biology*. 2018; 14: 669-678. doi: 10.1016/j.redox.2017.11.008.
57. Cadet J., Wagner J.R. DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation. *Cold Spring Harbor Perspectives Biology*. 2013; 1 (5 -2): a012559. doi: 10.1101/cshperspect.a012559.
58. Hung T.H., Lo L.M., Chiu T.H., Li M.J., Yeh Y.L., Chen S.F., Hsieh T.T. A longitudinal study of oxidative stress and antioxidant status in women with uncomplicated pregnancies throughout gestation. *Scientific Reports*. 2010; 17 (4): 401-409. doi: 10.1177/1933719109359704
59. Tempfer C., Unfried G., Zeillinger R., Hefler L., Nagele F., Huber J.C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Human Reproduction*. 2001;16 (8): 1644-1647. doi: 10.1093/humrep/16.8.1644.

### **Информация об авторах**

**О.Г. Тишкова**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: tishkov2003@mail.ru.

**Л.В. Дикарева**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, России, e-mail: dikarevalv@mail.ru.

**Д.Д. Теплый**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Совместной лаборатории по исследованию роли апоптоза в формировании нейроэндокринной системы, Астраханский государственный университет, Астрахань, Россия, e-mail: dima.teplyi@yandex.ru.

### **Information about the authors**

**O.G. Tishkova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: tishkov2003@mail.ru.

**L.V. Dikareva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: dikarevalv@mail.ru.

**D.D. Teplyi**, Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Astrakhan State University, Astrakhan, Russia, e-mail: dima.teplyi@yandex.ru.\*

---

\* Статья поступила в редакцию 27.03.2022; одобрена после рецензирования 17.01.2023; принята к публикации 27.03.2023.

The article was submitted 27.03.2022; approved after reviewing 17.01.2023; accepted for publication 27.03.2023.