

УДК 618.3

DOI 10.52246/1606-8157\_2026\_31\_1\_47

## **ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-18:-137G>C НА ЛОКАЛЬНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ И РИСК ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ В I-II ТРИМЕСТРЕ**

**М. П. Грищук (Дмитриева)<sup>1,2</sup>**, кандидат медицинских наук, dr.dmitrieva@inbox.ru,  
**Е. А. Леонова<sup>1</sup>**, elizavetleonova0@gmail.com,  
**И. В. Орлов<sup>1\*</sup>**, pskovgu.orlovilya@yandex.ru,  
**Е. А. Гречиха<sup>2</sup>**, lg.27@bk.ru

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет», 180000, Россия, г. Псков, ул. Ленина, д. 1

<sup>2</sup> ГБУЗ ПО «Псковский клинический перинатальный центр», 180016, Россия, г. Псков, ул. Кузбасской дивизии, д. 22

**РЕЗЮМЕ** *Цель* – оценить влияние полиморфизма гена IL-18:-137G>C на уровень локального воспалительного ответа: фактор некроза опухоли-альфа (TNF $\alpha$ ), интерлейкины (IL-8, IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-18), состояние микробиоценоза влагалища и частоту осложнений в ранние сроки гестации.

*Материал и методы.* Представлены промежуточные результаты когортного проспективного исследования, куда были включены 125 беременных в сроке 11–13 недель и 6 дней. В сроке 11–13 недель методом полимеразной цепной реакции был определен генотип полиморфизма IL-18:-137G>C. В 16–17 недель методом иммуноферментного анализа оценивали концентрацию цитокинов (TNF $\alpha$ , IL8, IL18, IL-1, IL-6, IL-10) в нижнем отделе репродуктивного тракта беременных, а также при помощи метода полимеразной цепной реакции в реальном времени («Фемофлор-16», Россия) произвели оценку состава влагалищной микрофлоры. Статистический анализ был проведен с использованием непараметрических критериев с поправкой Бенджамина – Хохберга (FDR < 0,05).

*Результаты и обсуждение.* Генотип CC ассоциирован с гипервоспалительным фенотипом: у первобеременных носителей генотипа CC уровни TNF $\alpha$ , IL-6 и IL-18 были достоверно выше (в 5,3; 28 и 3,5 раза соответственно,  $p < 0,01$ , FDR < 0,05), а уровень IL-10 – ниже ( $p < 0,01$ ) по сравнению с носителями GG. У повторнобеременных с генотипом CC достоверно снижалось только содержание IL-10 ( $p < 0,01$ ). У первобеременных с CC также выявлено резкое увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов (Gardnerella/Prevotella/Porphyromonas – в 100 раз, Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium – в 1000 раз, Atopobium vaginae – в 100 раз;  $p < 0,01$ , FDR < 0,05). Носители генотипа CC имели наибольший риск осложнений в I–II триместре беременности: угрозу прерывания беременности (у 53,8 % первобеременных,  $p = 0,009$ ), анемии (у 61,5 %,  $p = 0,003$ ), бактериального вагиноза (у 36,4 % повторнобеременных,  $p = 0,002$ ).

*Заключение.* Полиморфизм гена IL-18:-137G>C является значимым предиктором нарушений микробиоценоза и развития акушерских осложнений в I–II триместре беременности. Наиболее неблагоприятный профиль ассоциирован с генотипом CC, особенно у первобеременных. Выявление данного полиморфизма на ранних сроках гестации может способствовать формированию групп риска и реализации персонализированных подходов к профилактике осложнений.

**Ключевые слова:** полиморфизм гена IL-18:-137G>C, беременность, цитокины, микробиоценоз влагалища, осложнения беременности, преждевременные роды.

**EFFECT OF IL-18:-137G>C GENE POLYMORPHISM ON LOCAL RESCUE RESPONSE AND RISK OF COMPLICATED PREGNANCY IN I-II TRIMESTERS**

M. P. Grishchuk (Dmitrieva), E. A. Leonova, I. V. Orlov, E. A. Grechikha

**ABSTRACT** *The aim* of this study is to evaluate the impact of IL-18:-137G>C gene polymorphism on the local inflammatory response, specifically tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ), interleukins (IL-8, IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, and IL-18), vaginal microbiocenosis, and the incidence of complications during early pregnancy.

**Material and Methods.** The interim results of a prospective cohort study including 125 pregnant women at 11-13 weeks and 6 days of gestation are presented. At 11-13 weeks, the genotype of the IL-18:-137G>C polymorphism was determined using the polymerase chain reaction (PCR). At 16-17 weeks, cytokine concentrations (TNF $\alpha$ , IL8, IL18, IL-1, IL-6, and IL-10) were assessed in the lower reproductive tract using enzyme immunoassay (ELISA). The composition of the vaginal flora was also assessed using real-time PCR (Femoflor-16, Russia). Statistical analysis was performed using non-parametric tests with the Benjamini-Hochberg correction for multiple comparisons (FDR <0.05).

**Results and Discussion.** The CC genotype was associated with a hyperinflammatory phenotype. In first-time pregnancy, carriers of the CC genotype showed significantly higher levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-18 (5.3-, 28-, and 3.5-fold, respectively;  $p < 0.01$ ), as well as a lower level of IL-10 ( $p < 0.01$ ) compared to GG carriers. In repeat pregnancies with the CC genotype, only IL-10 levels significantly decreased ( $p < 0.01$ ). First-time pregnancies with CC showed a sharp increase in opportunistic pathogens, such as *Gardnerella/Prevotella/Porphyromonas* (by 100-fold), *Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium* (by 1,000-fold) and *Atopobium vaginae* (by 10-fold;  $p < 0.01$ ; FDR < 0.05). Carriers of the CC genotype were at the highest risk for complications in the first and second trimesters of pregnancy, including the threat of pregnancy termination (53.8% in first-time pregnancies;  $p = 0.009$ ), anemia (61.5%;  $p = 0.003$ ), and bacterial vaginosis (36.4%;  $p = 0.002$ ) in repeat pregnancies.

**Conclusion.** Polymorphism of the IL-18:-137G>C gene is a significant predictor of microbiocenosis disorders and obstetric complications during the I-II trimesters of pregnancy. The most unfavorable profile is associated with the CC genotype especially in first-time pregnant women. Identification of this polymorphism at an early stage of gestation may help identify high-risk groups and implement personalized approaches to preventing complications.

**Keywords:** IL-18:-137G>C gene polymorphism, pregnancy, cytokines, vaginal microbiocenosis, pregnancy complications, premature birth.

Преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды остаются ведущими причинами перинатальной заболеваемости и смертности [5–7, 11, 19]. Значительная доля этих осложнений ассоциирована с инфекционно-воспалительными процессами в нижних отделах репродуктивного тракта [7–9, 20–21]. Ключевую роль в инициации и поддержании локального воспалительного ответа при инфекциях половых путей играют провоспалительные цитокины, в частности интерлейкина-18 (IL-18) [13, 15, 17–19], который является мощным индуктором интерферона-гамма и других провоспалительных медиаторов, которые напрямую влияют на целостность плодных оболочек и способствуют активизации синтеза простагландинов амниотическими оболочками, тем самым иницируя преждевременную родовую деятельность [13–15, 22]. Интенсивность воспалительного ответа варьируется у разных пациенток, но все больше данных свидетельствует о том, что вариабельность обусловлена генетическими факторами, в частности полиморфизмами генов цитокинов. Одним из функционально значимых полиморфизмов, влияющих на экспрессию IL-18, является замена гу-

анина на цитозин в позиции -137 промоторной области гена IL-18:-137G>C [1–3]. Доказано, что генотип CC ассоциирован с повышенной транскриптомной активностью гена и более высокими уровнями IL-18 *in vitro* и *in vivo* при различных патологиях [4]. Однако данных о влиянии носительства различных генотипов этого полиморфизма на концентрацию IL-18 в среде влагалища у беременных, модуляции состава микробиоты и предрасположенности к таким осложнениям, как угроза прерывания беременности, все еще недостаточно. Следовательно, изучение влияния полиморфизма гена IL-18:-137G>C, состояния микробиоценоза влагалища представляет собой актуальную задачу, решение которой может способствовать развитию персонализированных подходов к прогнозированию рисков и профилактике неблагоприятных акушерских исходов.

Цель научного исследования – оценить влияние полиморфизма гена IL-18:-137G>C на уровень локального воспалительного ответа (TNF $\alpha$ , IL-8, IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-18), состояние микробиоценоза влагалища и частоту осложнений в ранние сроки гестации.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представлены промежуточные результаты когортного проспективного исследования, проведенного на базе ГБУЗ ПО «Псковский клинический перинатальный центр». В исследование включено 125 беременных в сроке гестации 11–13 недель 6 дней, состоявших на учете в женской консультации ГБУЗ ПО «Псковский клинический перинатальный центр». Критерии включения в исследование: срок беременности до 13 недель 6 дней, одноплодная беременность; критерии исключения: срок беременности более 14 недель, многоплодная беременность. В зависимости от кратности наступившей беременности исследуемые были распределены на две группы: группу 1 составили 47 первобеременных, в группу 2 – 78 повторнобеременных. В сроке 11–13 недель 6 дней был выполнен молекулярно-генетический анализ для определения полиморфизма гена IL-18:-137G>C (набор «ПРОБА-ГС-ПЛЮС», «ДНК-Технология», Россия). В 16–17 недель гестации всем исследуемым была произведена оценка качественного и количественного состава биоценоза влагалища (метод количественной ПЦР в режиме реального времени с использованием реагента «Фемофлор 16» (амплификатор DTlite 5, «ДНК-Технология», Россия) и оценки локального воспалительного ответа (методом ИФА для определения концентрации TNF $\alpha$ , IL8, IL18, IL-1, IL-6, IL-10 в нижнем отделе репродуктивного тракта беременной коммерческими наборами (АО «Вектор Бест», Россия). Дизайн исследования представлен на *рисунке 1*.

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 27 с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни, H-критерия Краскела – Уоллиса, критерия  $\chi^2$  коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки влияния IL-18:-137G>C использовали бинарную логистическую регрессию с расчетом отношения шансов (OR) и 95 % доверительного интервала (ДИ) с поправкой на возраст и индекс массы тела. Для всех статистических операций использовали поправку Бенджамин – Хохберга (FDR < 0,05) для контроля ложноположительных результатов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что у женщин обеих групп преобладала гетерозигота (GC).

В группе 2 47 % пациенток являлись носителями генотипа CC, что больше, чем в группе 1 – 27,6 % (*табл. 1*).

Генотип CC полиморфизма гена IL-18:-137G>C ассоциирован с гипервоспалительным ответом, что проявляется значительным повышением уровня провоспалительных цитокинов: у первобеременных – TNF $\alpha$  (в 5,3 раза выше, чем у GG,  $p < 0,003$  / FDR = 0,018), IL-6 (в 28 раз,  $p = 0,001$  / FDR = 0,009), IL-18 (в 3,5 раза,  $p = 0,002$  / FDR = 0,012) (*табл. 2, 3*). У повторнобеременных отмечалось повышение содержания TNF $\alpha$  (в 5,3 раза,  $p = 0,041$ ), IL-6 (в 10 раз,  $p = 0,038$ ), IL-18 ( $p = 0,019$ ), однако после поправки на множественные сравнения различия между повторнобеременными носителями CC и GG не достигли статистической значимости (FDR > 0,05) (*табл. 2, 3*). У всех носителей аллеля C (GC/CC) наблюдалось значимое снижение уровня противовоспалительного IL-10: в группе повторнобеременных с GC ( $p = 0,003$  / FDR = 0,027), у носителей мутантной гомозиготы (CC) в обеих группах ( $p = 0,001$  / FDR < 0,05) (*табл. 2, 3*). Носители генотипа GG демонстрируют стабильно низкие уровни провоспалительных цитокинов, что указывает на менее выраженный воспалительный ответ.

Полученные данные подтверждают механизм действия полиморфизма -137G>C гена IL-18: аллель C нарушает связывание транскрипционного фактора HNF-1, тем самым усиливая экспрессию IL-18 [2]. Гиперпродукция IL-18 индуцирует синтез TNF $\alpha$ , IL-6 и подавляет IL-10 через активацию NF- $\kappa$ B [2, 14] (*рис. 2*).

Были выявлены критические различия в структуре осложнений беременности в зависимости от генотипа полиморфизма гена IL-18:-137G>C (*табл. 4*).

Первобеременные с генотипом CC, по сравнению с женщинами с остальными генотипами, имели максимальную частоту угрозы прерывания беременности (53,8 против 12,5 % у GG,  $p = 0,009$ ), наибольший риск развития анемии до 20 недель (61,5 против 18,8 % у GG,  $p = 0,003$ ) и тенденцию к формированию бактериального вагиноза (15,4 против 0 % у GG). У повторнобеременных с генотипом CC отмечалась высокая частота рецидивирующего бактериального вагиноза (36,4 %,  $p = 0,002$ ) и угрозы прерывания беременности (31,8 %). Генотип GG показал наи-

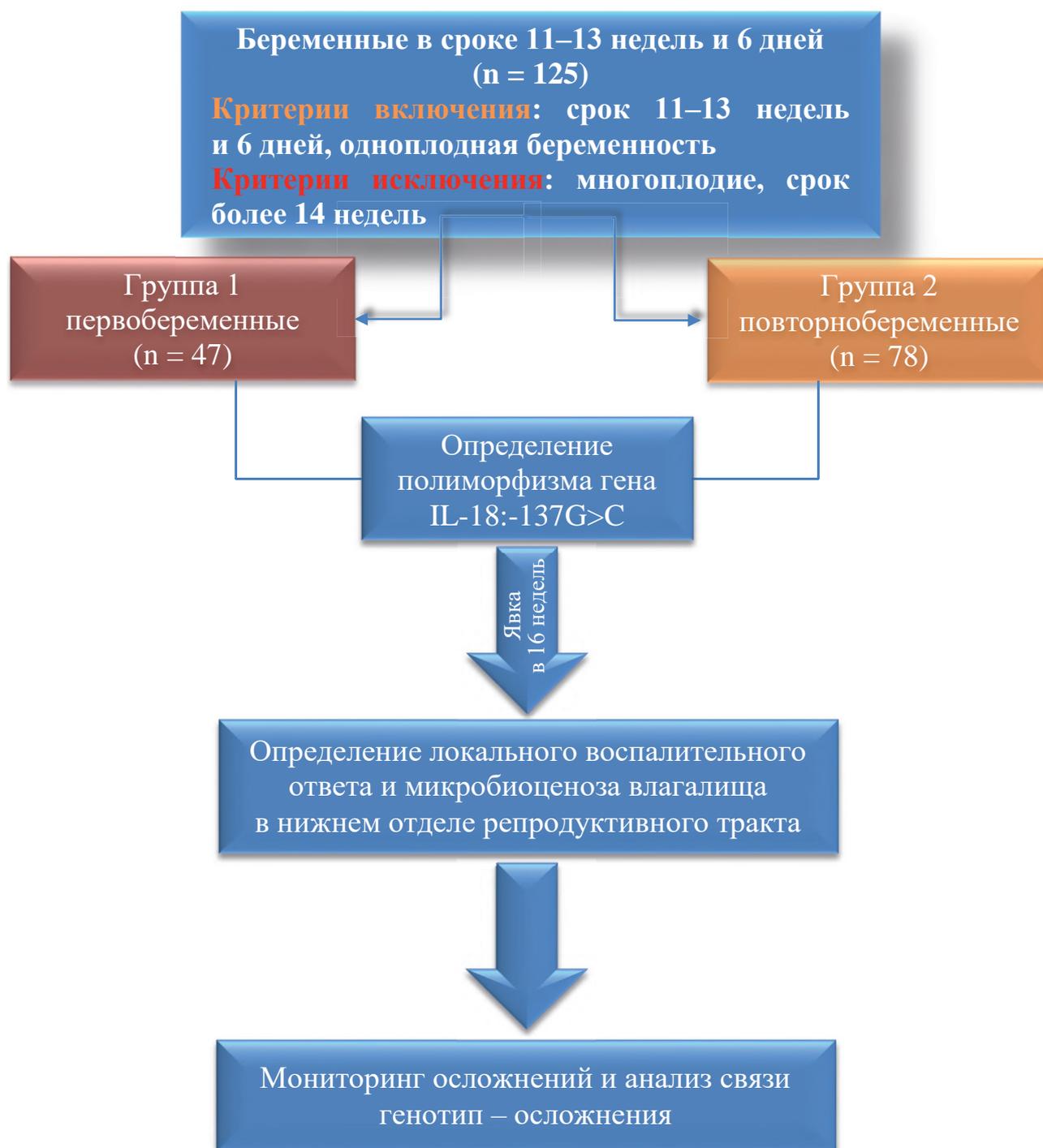


Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 1. Варианты генотипа полиморфизма гена IL-18:-137G&gt;C у пациенток исследуемых групп

| Генотип | Группа 1 (n = 47)     |      |    | Группа 2 (n = 78)     |      |    |
|---------|-----------------------|------|----|-----------------------|------|----|
|         | возраст<br>Me [25–75] | абс. | %  | возраст<br>Me [25–75] | абс. | %  |
| 1 (GG)  | 25 [23,5; 28]         | 16   | 33 | 32,5 [28; 35,7]       | 25   | 31 |
| 2 (GC)  | 25 [22; 28,5]         | 19   | 39 | 33 [30; 35]           | 32   | 41 |
| 3 (CC)  | 23 [20,25; 24,25]     | 13   | 28 | 35 [35; 37]           | 22   | 28 |

**Таблица 2.** Концентрации цитокинов по генотипам и их сравнительный анализ между группой 1 (первобеременные) и группой 2 (повторнобеременные)

| Цитокин (нг/мл) | Генотип | Группа 1         | Группа 2           | *p-value     | *p-value скорр. |
|-----------------|---------|------------------|--------------------|--------------|-----------------|
|                 |         | Me [Q1; Q3]      |                    |              |                 |
| TNFa            | GG      | 0,9 [0,9; 1,5]   | 0,9 [0,9; 2,6]     | 0,567        | 0,850           |
|                 | GC      | 2,7 [0,9; 3,6]   | 0,9 [0,9; 2,5]     | 0,049        | 0,294           |
|                 | CC      | 2,17 [0,9; 4,8]  | 3,05 [2; 3,9]      | 0,654        | 0,850           |
| IL-8            | GG      | 300 [300; 394]   | 300 [300; 499]     | 0,112        | 0,504           |
|                 | GC      | 300 [300; 499]   | 300 [300; 300]     | 0,026        | 0,078           |
|                 | CC      | 300 [300; 300]   | 300 [300; 300]     | 1            | 1               |
| IL-1            | GG      | 300 [156; 300]   | 300 [168; 300]     | 0,734        | 0,881           |
|                 | GC      | 300 [199; 300]   | 300 [300; 499]     | <b>0,001</b> | <b>0,018</b>    |
|                 | CC      | 253,2 [50; 300]  | 300 [261,4; 445,4] | 0,257        | 0,385           |
| IL-6            | GG      | 2,4 [0,3; 7,8]   | 3,4 [0,3; 14,9]    | 0,876        | 0,920           |
|                 | GC      | 1,5 [0,3; 24,1]  | 3,2 [0,3; 11,5]    | <b>0,003</b> | <b>0,027</b>    |
|                 | CC      | 3,3 [1,3; 156,7] | 3,5 [0,3; 76,3]    | 0,126        | 0,189           |
| IL-18           | GG      | 17,4 [1,5; 175]  | 35,8 [1,5; 144]    | 0,035        | 0,210           |
|                 | GC      | 15,8 [1,5; 285]  | 11 [1,5; 75,5]     | <b>0,002</b> | <b>0,018</b>    |
|                 | CC      | 62 [16,5; 383]   | 16,5 [13; 293]     | <b>0,001</b> | <b>0,018</b>    |
| IL-10           | GG      | 4,1 [0,5; 5,7]   | 4,2 [0,5; 5,9]     | <b>0,003</b> | <b>0,027</b>    |
|                 | GC      | 4,4 [2,8; 6,6]   | 0,5 [0,5; 3,9]     | <b>0,001</b> | <b>0,018</b>    |
|                 | CC      | 0,5 [0,5; 3,5]   | 0,5 [0,5; 5,5]     | 0,865        | 0,920           |

\* *Примечание:* сравнительный анализ проведен с использованием критерия Манна – Уитни. Все значимые результаты сохраняются после поправки Бенджамина – Хохберга (FDR < 0,05).

**Таблица 3.** Результаты сравнительного анализа концентраций цитокинов (GG vs GC)

| Цитокин | Группа 1     |                 | Группа 2     |                 |
|---------|--------------|-----------------|--------------|-----------------|
|         | *p-value     | *p-value скорр. | *p-value     | *p-value скорр. |
| TNFa    | 0,021        | 0,063           | 0,286        | 0,429           |
|         | <b>0,003</b> | <b>0,018</b>    | <b>0,041</b> | 0,123           |
|         | 0,038        | 0,076           | 0,208        | 0,312           |
| IL-6    | 0,412        | 0,494           | 0,847        | 0,847           |
|         | <b>0,001</b> | <b>0,009</b>    | 0,038        | 0,114           |
|         | <b>0,005</b> | <b>0,015</b>    | 0,026        | 0,104           |
| IL-18   | 0,327        | 0,392           | 0,017        | 0,102           |
|         | <b>0,002</b> | <b>0,012</b>    | 0,009        | 0,054           |
|         | <b>0,007</b> | <b>0,021</b>    | 0,312        | 0,468           |
| IL-10   | 0,109        | 0,218           | <b>0,003</b> | <b>0,027</b>    |
|         | <b>0,001</b> | <b>0,009</b>    | <b>0,001</b> | <b>0,018</b>    |
|         | 0,316        | 0,316           | <b>0,003</b> | <b>0,012</b>    |

\* *Примечание:* сравнительный анализ проведен с использованием критерия Манна – Уитни. Все значимые результаты сохраняются после поправки Бенджамина – Хохберга (FDR < 0,05).

более благоприятный профиль, поскольку при его носительстве риск осложнений минимален (см. табл. 4).

У первобеременных генотип CC ассоциирован с резким увеличением количества условно-пато-

генной флоры: Gardenella + Prevotella + Porphyromonas (в 100 раз по сравнению с GG, p = 0,002 / FDR = 0,012), Sneathia + Leptotrichia + Fusobacterium (в 1000 раз, p = 0,001 / FDR = 0,009), Atopobium vaginae (в 100 раз, p = 0,004 / FDR = 0,024). У



Рис. 2. Патогенетическая модель развития акушерских осложнений, ассоциированных с генотипом СС полиморфизма IL-18:-137G>C

Таблица 4. Качественные признаки течения беременности со статистически значимыми различиями между генотипами

| Признак                              | Генотип | Первобеременные |   | Повторнобеременные |   |
|--------------------------------------|---------|-----------------|---|--------------------|---|
|                                      |         | абс./%          | статистика  | абс./%             | статистика  |
| Угроза прерывания ( $\geq 1$ случай) | GG (1)  | 2/16 (12,5)     | $\chi^2 = 9,8$ ;<br>$p = 0,009$ ;                 | 4/25 (16)          | $\chi^2 = 3,8$ ;<br>$p = 0,152$ ;                 |
|                                      | GC (2)  | 7/19 (36,8)     | <b>скорр.</b><br><b><math>p = 0,036</math>;</b>   | 5/32 (15,6)        | <b>скорр.</b><br><b><math>p = 0,304</math>;</b>   |
|                                      | CC (3)  | 7/13 (53,8)     | <b>скорр.</b><br><b><math>p = &lt;0,05</math></b> | 7/22 (31,8)        | –   |
| Бак. вагиноз ( $\geq 2$ случая)      | GG (1)  | 0/16 (0)        | $\chi^2 = 6,4$ ; $p = 0,038$ ;                    | 1/25 (4)           | $\chi^2 = 12,1$ ;<br>$p = 0,012$ ;                |
|                                      | GC (2)  | 1/19 (5,3)      | <b>скорр.</b><br><b><math>p = 0,114</math>;</b>   | 6/32 (18,8)        | <b>скорр.</b><br><b><math>p = 0,002</math></b>    |
|                                      | CC (3)  | 2/13 (15,4)     |   | 8/22 (36,4%)       | <b>скорр.</b><br><b><math>p = &lt;0,01</math></b> |
| Анемия до 20 недель                  | GG (1)  | 3/16 (18,8)     | $\chi^2 = 11,6$ ;<br>$p = 0,003$ ;                | 5/25 (20%)         | $\chi^2 = 1,8$ ;<br>$p = 0,412$ ;                 |
|                                      | GC (2)  | 6/19 (31,6)     | <b>скорр.</b><br><b><math>p = 0,018</math></b>    | 7/32 (21,9)        | <b>скорр.</b><br><b><math>p = 0,549</math></b>    |
|                                      | CC (3)  | 8/13 (61,5)     | <b>скорр.</b><br><b><math>p = &lt;0,05</math></b> | 7/22 (31,8)        | –   |

повторнобеременных генотип СС связан со снижением количества *Lactobacillus* spp. в 10–15 раз по сравнению с GG ( $p = 0,003$  / FDR = 0,018), также отмечается повышенная колонизация *Ureaplasma* spp. (в 50–100 раз выше, чем у GG,  $p = 0,011$  / FDR = 0,033) (табл. 5, 6).

Была обнаружена строгая генотип-зависимая колонизация условно-патогенной флоры (табл. 6.) IL-18 ингибирует рост уровня лактобацилл через подавление гликолиза. Гиперэкспрессия IL-18 усиливает хемотаксис нейтрофилов, которые разрушают вагинальный эпителий, тем самым

**Таблица 5.** Значимые различия в показателях микробиоценоза между генотипами у перво- и повторнобеременных

| Паритет            | Показатель микробиоты                    | *p-value     | скорр. p     | Направление изменений                        |
|--------------------|--|--------------|--------------|--|
| Первобеременные    | Gardnerella + Prevotella + Porphyromonas | <b>0.002</b> | <b>0.012</b> | CC > GG (в 100 раз),<br>CC > GC (в 50 раз)   |
|                    | Sneathia + Leptotrichia + Fusobacterium  | <b>0.001</b> | <b>0.009</b> | CC > GG (в 1000 раз),<br>CC > GC (в 100 раз) |
|                    | Atopobium vaginae                        | <b>0.004</b> | <b>0.024</b> | CC > GG (в 100 раз)                          |
| Повторнобеременные | Lactobacillus spp.                       | <b>0.003</b> | <b>0.018</b> | GG > GC (в 10 раз),<br>GG > CC (в 15 раз)    |
|                    | Общая бактериальная масса                | 0.008        | 0.032        | CC > GG (в 10 раз),<br>CC > GC (в 5 раз)     |
|                    | Ureaplasma spp.                          | <b>0.011</b> | <b>0.033</b> | GC > GG (в 100 раз),<br>CC > GG (в 50 раз)   |

\*Примечание: сравнительный анализ проведен с использованием H-критерия Краскела – Уоллиса. Все значимые результаты сохраняются после поправки Бенджамина – Хохберга (FDR < 0,05).

**Таблица 6.** Изменения ассоциирования с генотипом CC полиморфизма гена IL-18:-137G>C

| Показатель микробиоты  | Первобеременные           | Повторнобеременные          |
|------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Lactobacillus spp.     | ↔                         | ↓ в 10-15 раз <sup>2</sup>  |
| Gardnerella/Prevotella | ↑ в 100 раз <sup>1</sup>  | ↔                           |
| Sneathia/Fusobacterium | ↑ в 1000 раз <sup>1</sup> | ↔                           |
| Ureaplasma spp.        | ↔                         | ↑ в 50–100 раз <sup>2</sup> |

\*Примечание: <sup>1</sup> – p < 0,01; <sup>2</sup> – p < 0,05.

способствуя колонизации анаэробами [1]. Таким образом у носителей гена CC формируется порочный круг: дисбиоз → локальное воспаление → ↑ IL-18 → прогрессирование дисбиоза.

## ВЫВОДЫ

1. Полиморфизм -137G>C гена IL-18 является значимым предиктором нарушений микро-

биоценоза и развития акушерских осложнений, при этом генотип CC демонстрирует наиболее неблагоприятный профиль.

2. Первобеременные с данным генотипом требуют превентивных мероприятий: проведение мониторинга состояния микробиоты, дифференцированной профилактики осложнений с учётом генотипа.

## ЛИТЕРАТУРА

- Amabebe E, Reynolds S, Anumba DOC. Spectral binning of cervicovaginal fluid metabolites improves prediction of spontaneous preterm birth and Lactobacillus species dominance. *Reprod Fertil.* 2021;2(4):4-6.
- Arimitsu J, Hirano T, Higa S, Kawai M, Naka T, Ogata A, Shima Y, Fujimoto M, Yamadori T, Hagiwara K, Ohgawara T, Kuwabara Y, Kawase I, Tanaka T. IL-18 gene polymorphisms affect IL-18 production capability by monocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;342(4):1413-1416.
- Giedraitis V, He B, Huang WX, Hillert J. Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation. *J Neuroimmunol.* 2001;112(1-2):146-152.
- Kretowski A, Mironczuk K, Karpinska A, Bojaryn U, Kinalski M, Puchalski Z, Kinalska I. Interleukin-18 promoter polymorphisms in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2002;51(11):3347-3349.
- Phillips C, Velji Z, Hanly C. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *MJ Open.* 2017;7(6):5.
- Wagner Ph, Sonek J, Mayr S, Abele H, Goelz R, Hoopmann M, Kagan KO. Outcome of pregnancies, with spontaneous PPROM before 24+0 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;203:121-126.

7. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (дата обращения: 17.03.2025).
8. Дятлова Л.И. Особенности микробиоценоза влагалища при преждевременном разрыве околоплодных мембран при сроках гестации 22–34 недели. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015;3(46):502-506.
9. Ихтиярова Г.А., Бозоров А.Г. Роль урогенитальных инфекций беременных женщин с отхождением околоплодных вод. *Central Asian J of Medical and Natural Science*. 2023;4(5):414-421.
10. Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И., Сергеева А.В., Безрукова И.М., Покусаева К.Б. Состояние локального иммунного статуса при различных вариантах преждевременных родов. *Вестник РГМУ*. 2017;3:57-62.
11. Кан Н.Е., Санникова М.В., Амирасланов Э.Ю., Тютюнник В.Л. Клинические предикторы прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013;12(3):12-18.
12. Колесникова А. М., Малышкина А. И., Таланова И. Е. Особенности анамнеза, течения гестации и перинатальных исходов у женщин с привычным невынашиванием беременности. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2024;29(2):32-38.
13. Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Дмитриева М.П. Локальный цитокиновый профиль у женщин с преждевременными родами, обусловленными преждевременным разрывом плодных оболочек. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2019;9(6):684-693.
14. Липова Е.В., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю., Витвицкая Ю.Г. Фемофлор. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой у женщин репродуктивного возраста (Клинико-лабораторная диагностика). *Пособие для врачей*. Москва; ДНК-Технология; 2009:30.
15. Макаров О.В, Романовская В.В, Кузнецов П.А., Магомедова А.М. Иммунологические аспекты преждевременных родов инфекционного генеза. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2011;6:373-379.
16. Меджидова М.К., Зайдиева З.С., Вересова А.А. Микробиоценоз влагалища и факторы, влияющие на его состояние. *Медицинский совет*. 2013;3(2):118-125.
17. Меджидова М.К., Бурменская О.В., Донников А.Е., Непша О.С., Трофимов Д.Ю., Касабулатов Н.М., Тютюнник В.Л., Сухих Г.Т. Оценка локальной воспалительной реакции во влагалище по профилю экспрессии мРНК генов цитокинов у беременных накануне родов. *Акушерство и гинекология*. 2012;3:26-31
18. Меджидова М.К., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Курчакова Т.А., Кокоева Д.Н. Роль синдрома системного воспалительного ответа в развитии преждевременных родов. *Проблемы репродукции*. 2016;22(2):116-120.
19. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (утверждены Минздравом России). Законы, кодексы и нормативно-правовые акты Российской Федерации. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/331\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/331_2) (дата обращения: 17.04.2025).
20. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия*. Научно-практическое издание. Москва: Status Praesens; 2017;872:396-464.
21. Синякова А.А. Современные представления о микробиоценозе влагалища и его влиянии на исход беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(6):89-100.
22. Таланова И.Е., Малышкина А.И., Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Смирнова А.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: патогенетические механизмы и прогнозирование. *Проблемы репродукции*. 2022;28(6):110-115.