

УДК 618.3-06:578.825.12:616-036.65]616-053.31:611-018.74:616-008.64

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-53-58

ФЕТАЛЬНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ОБОСТРЕНИЕМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

И.Н.Гориков

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии
и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Цель. Исследовать фетальный воспалительный ответ и эндотелиальную дисфункцию у новорожденных от матерей с обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре беременности. **Материалы и методы.** Обследовано 90 новорожденных с антенатальным анамнезом, неотягощенным и отягощенным острой фазой хронической ЦМВИ, диагностированной у их матерей на 21-24 неделях гестации. В сыворотке пуповинной крови определяли содержание TNF α , IL-6 и эндотелина-1. Контрольную группу составляли 30 новорожденных, внутриутробное развитие которых протекало на фоне серонегативной по цитомегаловирусу (ЦМВ) физиологической беременности. В основную группу были включены 60 новорожденных, которые были разделены на 2 подгруппы. В подгруппу 1 были включены 30 новорожденных от матерей, перенесших острую фазу хронической ЦМВИ, приводящую к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности, подгруппу 2 составили 30 новорожденных от матерей с обострением ЦМВИ, инициирующим формирование хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности. **Результаты.** В контрольной группе не определялись ДНК ЦМВ, антитела IgM к ЦМВ и антитела IgG к ЦМВ. В основной группе у новорожденных подгруппы 1 по сравнению с контролем ДНК ЦМВ как в пуповинной крови, так и в носоглоточном аспирате выделялась в 3,3% случаев, и не обнаруживалась в соскобах буккального эпителия. В сыворотке пуповинной крови в 3,3% случаев выявлялись IgM к ЦМВ. Определялись титры антител IgG к ЦМВ в соотношении 1:100 в 36,7%, 1:200 – в 43,3%, 1:400 – в 13,3% и 1:800 – в 6,7% случаев. При этом в парах мать–новорожденный более высокие титры антител IgG к ЦМВ у беременных, по сравнению с таковыми у их потомства, выявлялись в 18 случаях, а равные титры антител IgG к ЦМВ – в 12 диадах. В контрольной группе содержание TNF α равнялось (Me) 16,2 (12,9–32,7) пг/мл, IL-6 – 1,93 (1,65–2,21) пг/мл, эндотелина-1 – 0,52 (0,45–1,21) фмоль/мл. В подгруппе 1 основной группы в отличие от контроля наблюдалось увеличение концентрации TNF α в 2,6 раза ($p=0,000001$), IL-6 – в 2,1 раза ($p=0,000001$) и эндотелина-1 – в 2,1 раза ($p=0,000002$). У новорожденных подгруппы 2 в сравнении с подгруппой 1 антигены ЦМВ идентифицировались в крови в 6,7% ($p>0,05$), а в носоглоточном аспирате – в 10% ($p>0,05$) при отсутствии идентификации генома ЦМВ в буккальном эпителии. В 6,7% выявлялись антитела IgM к ЦМВ. Чаще определялись антитела IgG к ЦМВ 1:800 (в 33,3%, $p<0,05$), а также равные титры антител IgG к ЦМВ в 20 парах мать–потомство ($p<0,05$). Отмечалось повышение концентрации TNF α в 1,47 раза ($p=0,0076$), IL-6 – в 1,33 ($p=0,0016$) и эндотелина-1 – в 1,5 раза ($p=0,0161$), соответственно. **Заключение.** У потомства от матерей, перенесших обострение ЦМВИ во втором триместре беременности и с наличием хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, по сравнению с новорожденными от женщин с острой фазой хронической ЦМВИ на аналогичных сроках гестации и сформировавшейся хронической компенсированной плацентарной недостаточностью, регистрируются более высокие показатели провоспалительных цитокинов и эндотелина-1, указывающие на активацию фетальной иммунной системы в результате вирусной агрессии и проникновения IgG к ЦМВ материнского происхождения.

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dncfpd@dnecfpd.ru

Для цитирования:

Гориков И.Н. Фетальный воспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция у новорожденных от матерей с обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.53–58. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-53-58

For citation:

Gorikov I.N. Fetal inflammatory response and endothelial dysfunction in newborns from mothers with exacerbation of cytomegalovirus infection during the second trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):53–58 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-53-58

Ключевые слова: новорожденные, фетальный воспалительный ответ, эндотелиальная дисфункция, цитомегаловирусная инфекция, беременность.

FETAL INFLAMMATORY RESPONSE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN NEWBORNS FROM MOTHERS WITH EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DURING THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

I.N.Gorikov

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To study the fetal inflammatory response and endothelial dysfunction in newborns from mothers with an exacerbation of cytomegalovirus infection (CMVI) in the second trimester of pregnancy. **Materials and methods.** We examined 90 newborns with an antenatal history, uncomplicated and aggravated by the acute phase of chronic CMVI, diagnosed in their mothers at 21-24 weeks of gestation. The concentration of TNF α , IL-6, and endothelin-1 was determined in cord blood serum. The control group consisted of 30 newborns whose intrauterine development proceeded against the background of physiological pregnancy seronegative for cytomegalovirus (CMV). The main group included 60 newborns, which were divided into 2 subgroups. Subgroup 1 included 30 newborns from mothers who had an acute phase of chronic CMVI, leading to the development of chronic compensated placental insufficiency, subgroup 2 consisted of 30 newborns from mothers with exacerbation of CMVI, initiating the formation of chronic subcompensated placental insufficiency. **Results.** In the control group, DNA of CMV, IgM antibodies to CMV and IgG antibodies to CMV were not detected. In the main group, in newborns of subgroup 1, compared with the control, DNA of CMV, both in the cord blood and in the nasopharyngeal aspirate, was isolated in 3.3% of cases, and was not detected in scrapings of the buccal epithelium. The titers of IgG antibodies to CMV were determined in the ratio of 1:100 in 36.7%, 1:200 in 43.3%, 1:400 in 13.3% and 1:800 in 6.7% of cases. At the same time, in mother-newborn pairs, higher titers of IgG antibodies to CMV in pregnant women, compared with those in their offspring, were detected in 18 cases, and equal titers of IgG antibodies to CMV were detected in 12 dyads. In the control group, the concentration of TNF α was equal to (Me) 16.2 (12.9-32.7) pg/ml, IL-6 – 1.93 (1.65-2.21) pg/mL, endothelin-1 – 0.52 (0.45–1.21) fmol/mL. In subgroup 1 of the main group, in comparison with the control one, there was an increase in the concentration of TNF α by 2.6 times ($p=0.000001$), IL-6 – by 2.1 times ($p=0.000001$) and endothelin-1 – by 2.1 time ($p=0.000002$). In newborns of subgroup 2, compared with subgroup 1, CMV antigens were identified in the blood in 6.7% ($p>0.05$), and in nasopharyngeal aspirate – in 10% ($p>0.05$) in the absence of identification of the CMV genome in the buccal epithelium. In 6.7%, IgM antibodies to CMV were detected. IgG antibodies to CMV 1:800 were detected more often (in 33.3%, $p<0.05$), as well as equal titers of IgG antibodies to CMV in 20 mother-offspring pairs ($p<0.05$). There was an increase in the concentration of TNF α by 1.47 times ($p=0.0076$), IL-6 - by 1.33 ($p=0.0016$) and endothelin-1 - by 1.5 times ($p=0.0161$), respectively. **Conclusion.** In the offspring of mothers who had an exacerbation of CMVI in the second trimester of pregnancy and with the presence of chronic subcompensated placental insufficiency, compared with newborns from women with the acute phase of chronic CMVI at similar gestation periods and formed chronic compensated placental insufficiency, higher levels of pro-inflammatory cytokines and endothelin-1 are recorded, indicating activation of the fetal immune system as a result of viral aggression and penetration of IgG to CMV of maternal origin.

Key words: newborns, fetal inflammatory response, endothelial dysfunction, cytomegalovirus infection, pregnancy.

Вирусная инфекция у женщин в период гестации часто сопровождается развитием у их потомства эндотелиальной дисфункции, которая ассоциируется с развитием фуникулита [1]. Обострение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у беременных характеризуется альтеративными и воспалительными изменениями в пуповине и плаценте [2]. Это способствует гематогенному проникновению материнских антител IgG с помощью Fc γ R рецепторов к внутриутробному плоду [3, 4], стимуляции его иммунной системы и синтезу провоспалительных цитокинов [5, 6], обладающих эндотелиотропными свойствами [7].

Цель работы – оценить фетальный воспалительный ответ и эндотелиальную дисфункцию у новорожденных от матерей с обострением ЦМВИ во втором три-

местре беременности.

Материалы и методы исследования

У 90 новорожденных от матерей с беременностью, неосложненной и осложненной обострением ЦМВИ на 21-24 неделях гестации, в сыворотке пуповинной крови определялось содержание TNF α , IL-6 и эндотелина-1. Первая (контрольная) группа была представлена 30 новорожденными от матерей с серонегативной по ЦМВ физиологической беременностью. Вторая (основная) группа состояла из 60 новорожденных, среди которых выделялись 2 подгруппы. В подгруппу 1 были включены 30 новорожденных от матерей, перенесших острую фазу хронической ЦМВИ, приводящую к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности (ХКПН), подгруппу 2 составили 30

новорожденных от матерей с обострением ЦМВИ, инициирующим формирование хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН).

Верификация обострения ЦМВИ у женщин во втором триместре беременности осуществлялась посредством выделения ДНК ЦМВ в крови, моче, буккальном эпителии и содержанием цервикального канала (НПО «ДНК-технология», г. Москва), а также определения в сыворотке крови антител IgM к ЦМВ, титров антител IgG к ЦМВ, а также индекса avidности антител IgG к ЦМВ (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

При рождении у детей ДНК ЦМВ исследовалась в крови из вены пупочного канатика, в соскобе буккального эпителия и в назофарингеальном аспирате (НПО «ДНК-технология», г. Москва).

Установление врожденной ЦМВИ у новорожденных в первые минуты жизни осуществлялось посредством определения ДНК ЦМВ в пуповинной крови, антител IgM к ЦМВ в сыворотке крови из вены пупочного канатика. Исследовались титры антител IgG к ЦМВ, рассчитывался индекс avidности антител IgG к ЦМВ (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), а также выявлялись различия титров антител IgG к ЦМВ в парах мать-дети.

Оценка фетального воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции у новорожденных проводилась с помощью исследования в пуповинной крови уровня TNF α (пг/мл) («альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», ЗАО «Вектор-Бест»), и IL-6 (пг/мл) («Цитокин», г. Санкт-Петербург). Определение концентрации эндотелина-1 (фмоль/мл) осуществлялось посредством реагентов фирмы «Biomedica Group» (Вена, Австрия).

У всех беременных было получено согласие на проведение молекулярно-генетического и серологического анализа. Исследования проводились с соблюдением требований Хельсинкской Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2013), а также Правил клинической практики в Российской Федерации, утвержденных приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266. Работа была одобрена комитетом по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания.

При определении достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками использовали критерий Манна-Уитни ($Me [Q_1-Q_3]$), где Me – медиана, Q_1 – верхний квартиль, Q_3 – нижний квартиль. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В первой группе у доношенных новорожденных от матерей, серонегативных по ЦМВ с неосложненным течением беременности, не выделялась ДНК ЦМВ в пуповинной крови и в биологических средах, а также

не обнаруживались антитела IgM и IgG к ЦМВ. В подгруппе 1 по сравнению с контролем ДНК ЦМВ в 3,3% случаев обнаружена в пуповинной крови и в 3,3% – в носоглоточном аспирате. При этом антиген ЦМВ не установлен в соскобах буккального эпителия. В сыворотке пуповинной крови в 3,3% выявлялись IgM к ЦМВ. Определялись титры антител IgG к ЦМВ 1:100 в 36,7%, 1:200 – в 43,3%, 1:400 – в 13,3% и 1:800 – в 6,7% случаев. При этом в парах мать-новорожденный более высокие титры антител IgG к ЦМВ у беременных, по сравнению с таковыми у их потомства, выявлялись в 18 случаях, а равные титры антител IgG к ЦМВ – в 12 диадах. У доношенных новорожденных подгруппы 2 в сопоставлении с подгруппой 1 антигены ЦМВ идентифицировались в крови в 6,7% ($p > 0,05$), а в носоглоточном аспирате – в 10% случаев ($p > 0,05$) при отсутствии идентификации генома ЦМВ маркера в буккальном эпителии. В сыворотке крови антитела IgM встречались в 6,7%, чаще обнаруживались титры антител IgG к ЦМВ 1:800 – в 33,3% случаев ($p < 0,05$), а также равные титры антител IgG к ЦМВ в 20 диадах мать-потомство ($p < 0,05$).

В пуповинной крови здоровых новорожденных содержание TNF α равнялось 16,2 (12,9–32,7) пг/мл, IL-6 – 1,93 (1,65–2,21) пг/мл, а эндотелина-1 – 0,52 (0,45–1,21) фмоль/мл (табл.). В подгруппе 1 в отличие от контроля наблюдалось увеличение концентрации TNF α в 2,60 раза ($p = 0,000001$), IL-6 – в 2,11 раза ($p = 0,000001$) и эндотелина-1 – в 2,11 раза ($p = 0,000002$). У новорожденных подгруппы 2 в сравнении с подгруппой 1 регистрировалось повышение уровня TNF α в 1,47 раза ($p = 0,0076$), IL-6 – в 1,33 раза ($p = 0,0016$) и эндотелина-1 – в 1,5 раза ($p = 0,0161$). Обнаруженные изменения способствуют взаимодействию провоспалительных цитокинов с эндотелиальной выстилкой кровеносных сосудов посредством усиления взаимодействия TNF α с рецептором p55 и p72 [8], а IL-6 – с gp130 при формировании высокоаффинного комплекса IL-6/IL-6R/gp130 на поверхности эндотелиоцитов [9]. Под влиянием TNF α возрастает экспрессия молекулы ICAM-1, взаимодействие моноцитов и Т-лимфоцитов с мембраной эндотелиоцитов и перемещение иммунных клеток в стенку кровеносных сосудов [10]. Ангиогенное влияние IL-6 проявляется стимуляцией активности Т- и В-клеток, синтеза белков острой фазы [11], выработки IL-1 β и TNF, а также усилением функциональной активности нейтрофилов, эндотелиальных и гладкомышечных клеточных элементов [12]. Вышеуказанные изменения свидетельствуют о развитии эндотелиальной дисфункции [1], которая характеризуется увеличением содержания эндотелина-1, взаимодействующего с соответствующими рецепторами (типа А или В) на мембране гладкомышечных клеток [13], повышением их сократительной активности и нарушением сосудистого сопротивления в артериях плода и провизорного органа.

Таблица

Содержание TNF α , IL-6 и эндотелина-1 в сыворотке пуповинной крови у новорожденных от матерей, перенесших обострение ЦМВИ во втором триместре беременности в исследуемых группах, Me (Q₁–Q₃)

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	
		Подгруппа 1	Подгруппа 2
TNF α , пг /мл	16,2 (12,9–32,7)	42,2 (28,9–64,7) p=0,000001	62,3 (45,6–73,8) p=0,000001; p ₁ =0,0076
IL-6, пг/мл	1,93 (1,65–2,21)	4,08 (2,71–5,24) p=0,000001	5,43 (4,0–6,40) p=0,000001; p ₁ =0,0016
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,52 (0,45–1,21)	1,10 (0,56–1,57) p=0,00288	1,66 (0,83–2,38) p=0,000002; p ₁ =0,0161

Примечание: p – уровень значимости различий с показателями контрольной группы; p₁ – с показателями подгруппы 1.

Следует отметить, что вирусные инфекции у женщин после 20-й недели гестации при развитии хронической плацентарной недостаточности часто сочетаются с иммунным ответом у их внутриутробного плода [6]. Преждевременная стимуляция фетальной иммунной системы может индуцировать поликлональную активацию В-лимфоцитов, стимулировать избыточный синтез иммуноглобулинов и формирование циркулирующих иммунных комплексов. Это создаёт предпосылки для запуска аутоиммунных заболеваний у их детей в постнатальном онтогенезе [14, 15].

Таким образом, у доношенных новорожденных от матерей с ХСПН, инициированной острой фазой хронической ЦМВИ на 21–24 неделях беременности, в сопоставлении с новорожденными с антенатальным анамнезом, отягощенным обострением ЦМВИ на аналогичных сроках гестации, в первые минуты жизни диагностируются более выраженные признаки фетального воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции, инициирующие структурно-функциональные изменения иммунцитов и кровеносных сосудов в системе мать-плацента-плод.

Выводы

1. У потомства от матерей, перенесших обострение ЦМВИ во втором триместре беременности и с наличием ХСПН, в сопоставлении с пациентками с острой фазой хронической ЦМВИ на аналогичных сроках гестации и ХКПН, в 2 раза чаще обнаруживаются ДНК ЦМВ в пуповинной крови и носоглоточном аспирате, встречаются антитела IgM к ЦМВ и титры антител IgG к ЦМВ 1:800 в сыворотке крови, а также преобладают

равные титры антител IgG к ЦМВ в парах мать-новорожденный. Обнаружение вышеуказанных молекулярно-генетических и иммунологических маркеров указывает на доминирование материнских IgG к ЦМВ в диадах мать-дита и ответную реакцию фетальной иммунной системы.

2. Новорожденные с антенатальным анамнезом, отягощенным ХСПН, обусловленной обострением ЦМВИ во втором триместре гестации, в отличие от таковых с внутриутробным развитием, осложненным ХКПН, инициированной острой фазой хронической ЦМВИ у их матерей на 21–24 неделях гестации, характеризуются более высокой концентрацией в сыворотке крови из вены пуповины TNF α , IL-6 и эндотелина-1. Это отражает развитие более выраженного фетального воспалительного ответа и дисфункции эндотелия, которые обусловлены активацией Th1-клеточного звена иммунитета, инициированной трансплацентарным проникновением вирусов и материнских антител в организм внутриутробного плода.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергеева В.А., Шабалов Н.П., Александрович Ю.С., Нестеренко С.Н. Влияние плацентарного воспаления на развитие эндотелиальной дисфункции у новорожденных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. Т.55, №6. С.13–19.

2. Гориков И.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В. Архитектоника вен плодной части плаценты при цитомегаловирусной инфекции во II триместре беременности // Архив патологии. 2019. Т.81, №4. С.43–47. <https://doi.org/10.17116/patol20198104143>
3. Abrahamson D.R., Steenhard B.M., Stroganova L., Zelenchuk A., St. John P.L., Petroff M.G., Patarroyo M., Borza D.B. Maternal alloimmune IgG causes anti-glomerular membrane disease in perinatal transgenic mice that express human laminin $\alpha 5$ // *Kidney Int.* 2019. Vol.96, Iss.6. P.1320–1331. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.06.014>
4. Wang T.T. IgG Fc glycosylation in human immunity // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2019. Vol.423. P.63–75. https://doi.org/10.1007/82_2019_152
5. Сергеева В.А. Синдром фетального воспалительного ответа // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т.8, №6. С.62–70.
6. Баженова Л.Г., Ренге Л.В., Зорина В.Н. Механизмы противoinфекционной защиты плода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т.16, №1. С.33–39. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616133-39>
7. Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Цитокины ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей // Детские инфекции. 2018. Т.17, №1. С.17–22. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22>
8. Фрейдлин И.С., Старикова Э.А. Эндотелиальная клетка как мишень действия бактерий и их компонентов // Медицинский академический журнал. 2010. Т.10, №4. С.95–106. <https://doi.org/10.17816/MAJ10495-106>
9. Marin V., Montero-Julian F.A., Grès S., Boulay V., Bongrand P., Farnarier C., Kaplanski G. The IL-6-soluble IL-6R α autocrine loop of endothelial activation as an intermediate between acute and chronic inflammation: an experimental model involving thrombin // *J. Immunol.* 2001. Vol.167, Iss.6. P.3435–3442. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.6.3435>
10. Татаурщикова Н.С. Часто и длительно болеющий ребенок: в фокусе персонализированная иммунотерапия // Педиатрия (Приложение к журналу Consilium Medicum). 2018. №4. С.42–45. <https://doi.org/10.26442/24138460.2018.4.000025>
11. Ломова Н.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Коган Е.А., Демура Т.А. Оценка факторов врожденного иммунитета в тканях последа при плацентарной недостаточности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013. Т.12, №5. С.41–45.
12. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Тетюшкин Н.А., Шамеева М.А., Алиев М.А. Роль цитокинов воспаления в формировании и разрыве артерио-венозных мальформаций головного мозга // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018. Т.62, №4. С.185–194. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.04.185-194>
13. Алиева А.М., Чиркова Н.Н., Андреева О.Н., Пивоваров В.Ю. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология // Российский кардиологический журнал. 2014. №11. С.83–87. doi:10.15829/1560-4071-2014-11-83-87.
14. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция // Детские инфекции. 2004. Т.3, №1. С.49–55.
15. Харламов Ф.С., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н., Гусева Н.А., Новосад Е.В., Чернова Е.В., Учайкин В.Ф. Вирусы семейства герпеса и иммунитет // Детские инфекции. 2006. Т.5, №3. С.3–10.

REFERENCES

1. Sergeeva V.A., Shabalov N.P., Aleksandrovich Yu.S., Nesterenko S.N. [Impact of placental inflammation on the development of endothelial dysfunction in the newborn]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2010; 55(6):13–19 (in Russian).
2. Gorikov I.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V. [The architectonics of fetal placental veins in second trimester cytomegalovirus infection]. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii* 2019; 81(4):43–47 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/patol20198104143>.
3. Abrahamson D.R., Steenhard B.M., Stroganova L., Zelenchuk A., St. John P.L., Petroff M.G., Patarroyo M., Borza D.B. Maternal alloimmune IgG causes anti-glomerular membrane disease in perinatal transgenic mice that express human laminin $\alpha 5$. *Kidney Int.* 2019; 96(6):1320–1331. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.06.014>
4. Wang T.T. IgG Fc glycosylation in human immunity. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2019; 423:63–75. https://doi.org/10.1007/82_2019_152
5. Sergeeva V.A. [Fetal inflammatory response syndrome]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2009; 8(6):62–70 (in Russian).
6. Bazhenova L.G., Renge L.V., Zorina V.N. [Mechanisms of anti-infective fetal protection]. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiyskii Vestnik Akushera-Ginekologa* 2016; 16(1):33–39 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush201616133-39>
7. Eshmolov S.N., Sitnikov I.G., Melnikova I.M. [The role of cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-8 in the immune response in infectious lesions of CNS in children]. *Children Infections* 2018; 17(1):17–22 (in Russian). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22>
8. Freidlin I.S., Starikova E.A. [Endothelial cell as a target of bacteria and their components]. *Medical Academic*

Journal 2010; 10(4):95–106 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/MAJ10495-106>

9. Marin V., Montero-Julian F.A., Grès S., Boulay V., Bongrand P., Farnarier C., Kaplanski G. The IL-6-soluble IL-6R α autocrine loop of endothelial activation as an intermediate between acute and chronic inflammation: an experimental model involving thrombin. *J. Immunol.* 2001; 167(6):3435–3442. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.6.3435>

10. Tataurshchikova N.S. [Immunocompromised child: personalized immunotherapy in focus]. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)* 2018; (4):42–45 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/24138460.2018.4.000025>.

11. Lomova N.A., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Kogan E.A., Demura T.A. [The estimation of factors of innate immunity in the placenta during the placental insufficiency]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2013; 12(5):41–45 (in Russian).

12. Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Tetyushkin N.A., Shameeva M.A., Aliyev M.A. [Role of inflammation cytokines in forming and rupture of brain arterio-venous malformations]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological physiology and experimental therapy)* 2018; 62(4):185–194. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.04.185-194>

13. Alieva A.M., Chirkova N.N., Pinchuk T.V., Andreeva O.N., Pivovarov V.Yu. [Endothelins and cardiovascular pathology]. *Russian Journal of Cardiology* 2014; (11):83–87 (in Russian). doi:10.15829/1560-4071-2014-11-83-87

14. Orekhov K.V., Golubeva M.V., Barycheva L.Yu. [Congenital cytomegalovirus infection]. *Detskie infektsii* 2004; 3(1):49–55 (in Russian).

15. Kharlamov F.S., Egorova N.Yu., Guseva L.N., Guseva N.A., Novosad E.V., Chernova E.V., Uchaykin V.F. [Herpesviruses and immunity]. *Detskie infektsii* 2006; 5(3):49–55 (in Russian).

Информация об авторах:

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: dncfpd@dnscfpd.ru

Author information:

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dnscfpd.ru

Поступила 20.01.2022
Принята к печати 10.02.2022

Received January 20, 2022
Accepted February 10, 2022