

УДК 618.36-008.64(612.13133:611.137.3)57.016.4]578.826.12:616-036.65

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-86-92

## МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ КРОВотоКА В МАТОЧНЫХ АРТЕРИЯХ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ОБОСТРЕНИЕМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ

И.Н.Гориков

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

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Оценить механизмы регуляции кровотока в маточных артериях при формировании хронической плацентарной недостаточности, обусловленной обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре беременности. **Материалы и методы.** Определялась концентрация IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-2 и систоло-диастолическое отношение (СДО) в правой (ПМА) и левой маточных артериях (ЛМА) у 90 женщин во втором триместре беременности, неосложненной и осложненной обострением ЦМВИ. Ретроспективно выделялись 2 группы. 1 группа (контрольная) была представлена 30 женщинами с ЦМВ-серонегативной физиологической беременностью, 2 группа (основная) включала 60 пациенток с острой фазой хронической ЦМВИ и состояла из подгрупп 1 и 2. В подгруппу 1 вошли 30 женщин с обострением ЦМВИ, инициирующим развитие хронической компенсированной плацентарной недостаточности (ХКПН), в подгруппу 2 – 30 пациенток с острой фазой хронической ЦМВИ, приводящей к формированию хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН) в третьем триместре гестации. **Результаты.** У женщин 1 группы в сыворотке крови содержание IL-1 $\beta$  составляло (Ме [Q1-Q3]) 18,0 [13,4-36,3] пг/мл, IFN- $\gamma$  – 134,4 [114,2-151,3] пг/мл, IL-4 – 26,2 [20,3-51,3] пг/мл и IL-2 – 27,9 [18,2-38,0] пг/мл; СДО в ПМА – 1,95 [1,87-2,30] отн. ед. и СДО в ЛМА – 1,84 [1,73-2,25] отн. ед. У пациенток подгруппы 1 в сопоставлении с контролем концентрация IL-1 $\beta$  возрастала до 87,3 [55,6-98,2] пг/мл ( $p=0,000001$ ), IFN- $\gamma$  – до 237,3 [191,4-318,6] пг/мл ( $p=0,000001$ ) и IL-2 – до 77,1 [58,6-92,3] пг/мл ( $p=0,000001$ ) при отсутствии статистически значимых изменений уровня IL-4. Отмечалось увеличение СДО в ПМА до 2,45 [2,35-3,46] отн. ед. ( $p=0,000001$ ) и СДО в ЛМА до 2,80 [2,31-3,05] отн. ед. ( $p=0,000001$ ). В подгруппе 2, в отличие от подгруппы 1, регистрировались более высокие значения IL-1 $\beta$  (в 1,67 раза,  $p=0,000001$ ), IFN- $\gamma$  (в 1,38 раза,  $p=0,000015$ ), IL-2 (в 1,36 раза,  $p=0,00808$ ), СДО в ПМА (в 1,35 раза,  $p=0,0105$ ) и СДО в ЛМА (в 1,08 раза,  $p=0,0307$ ), а также обнаруживалось падение уровня IL-4 (в 1,84 раза,  $p=0,000002$ ). У женщин подгруппы 1 отмечалась прямая зависимость уровня IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-2 и СДО в ПМА ( $r=0,54$ ,  $p<0,01$ ;  $r=0,74$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,58$ ,  $p<0,001$ , соответственно). Определялась корреляционная связь IFN- $\gamma$  и СДО в ЛМА ( $r=0,40$ ;  $p<0,05$ ). В подгруппе 2 выявлялась зависимость IL-4 и СДО в ПМА ( $r=-0,59$ ;  $p<0,001$ ), а также IL-2 и СДО в ПМА ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ). Регистрировалась корреляционная связь концентрации IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-2 с величиной СДО в ЛМА ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,58$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,57$ ,  $p<0,001$ , соответственно). **Заключение.** Обострение ЦМВИ у женщин во втором триместре гестации, приводящее к формированию ХСПН, в отличие от аналогичной вирусной инфекции, инициирующей развитие ХКПН в третьем триместре беременности, характеризуется более выраженной активацией системного воспалительного ответа, повышением сопротивления току крови, а также различиями иммуно-гемодинамических связей, определяющих поддержание сосудистого тонуса в бассейне правой и левой маточных артерий.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, беременность, хроническая плацентарная недостаточность, цитокины, правая и левая маточные артерии, корреляционный анализ.

### 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@dcfpd.ru

### Для цитирования:

Гориков И.Н. Механизмы регуляции кровотока в маточных артериях при формировании хронической плацентарной недостаточности, обусловленной обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре гестации // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.86–92. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-86-92

### For citation:

Gorikov I.N. Mechanisms of blood flow regulation in the uterine arteries during the formation of chronic placental insufficiency caused by exacerbation of cytomegalovirus infection during the second trimester of gestation. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):86–92 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-86-92

## MECHANISMS OF BLOOD FLOW REGULATION IN THE UTERINE ARTERIES DURING THE FORMATION OF CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY CAUSED BY EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DURING THE SECOND TRIMESTER OF GESTATION

I.N.Gorikov

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

**SUMMARY. Aim.** To evaluate the mechanisms of regulation of blood flow in the uterine arteries during the formation of chronic placental insufficiency caused by an exacerbation of cytomegalovirus infection (CMVI) in the second trimester of pregnancy. **Materials and methods.** The concentration of IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-2 and the systolic-diastolic ratio (SDR) in the right (RUA) and left uterine arteries (LUA) were determined in 90 women in the second trimester of pregnancy, uncomplicated and complicated by exacerbation of CMVI. Retrospectively, 2 groups were distinguished. Group 1 (control) was represented by 30 women with CMV-seronegative physiological pregnancy, group 2 (main) included 60 patients with acute phase of chronic CMVI and consisted of subgroups 1 and 2. Subgroup 1 included 30 women with exacerbation of CMVI, initiating the development of chronic compensated placental insufficiency (CCPI), subgroup 2 – 30 patients with acute phase of chronic CMVI, leading to the formation of chronic subcompensated placental insufficiency (CSPI) in the third trimester of gestation. **Results.** In women of the 1st group in the blood serum, the concentration of IL-1 $\beta$  (Me [Q1-Q3]) was 18.0 [13.4-36.3] pg/mL, IFN- $\gamma$  – 134.4 [114.2-151.3] pg/mL, IL-4 – 26.2 [20.3-51.3] pg/mL and IL-2 – 27.9 [18.2-38.0] pg/mL; SDR in RUA – 1.95 [1.87-2.30] relative units and SDR in LUA – 1.84 [1.73-2.25] relative units. In patients of subgroup 1, in comparison with the control one, the concentration of IL-1 $\beta$  increased to 87.3 [55.6-98.2] pg/mL ( $p=0.000001$ ), IFN- $\gamma$  – up to 237.3 [191.4-318.6] pg/mL ( $p=0.000001$ ) and IL-2 – up to 77.1 [58.6-92.3] pg/mL ( $p=0.000001$ ) in the absence of statistically significant changes IL-4 level. There was an increase in SDR in RUA up to 2.45 [2.35-3.46] relative units ( $p=0.000001$ ) and SDR in LUA up to 2.80 [2.31-3.05] relative units ( $p=0.000001$ ). In subgroup 2, in comparison with subgroup 1, higher values of IL-1 $\beta$  were recorded (1.67 times,  $p=0.000001$ ), IFN- $\gamma$  (1.38 times,  $p=0.000015$ ), IL-2 (1.36 times,  $p=0.00808$ ), SDR in RUA (by 1.35 times,  $p=0.0105$ ) and SDR in the LUA (by 1.08 times,  $p=0.0307$ ), as well as a decrease in the level of IL-4 (by 1.84 times,  $p=0.000002$ ). In women of subgroup 1, there was a direct relationship between the level of IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-2 and SDR in the RUA ( $r=0.54$ ,  $p<0.01$ ;  $r=0.74$ ,  $p<0.001$  and  $r=0.58$ ,  $p<0.001$ , respectively). The correlation between IFN- $\gamma$  and SDR in the LUA was determined ( $r=0.40$ ;  $p<0.05$ ). In subgroup 2, there was a relationship between IL-4 and SDR in RUA ( $r=-0.59$ ;  $p<0.001$ ), as well as IL-2 and SDR in RUA ( $r=0.39$ ;  $p<0.05$ ). A correlation was recorded between the concentration of IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-2 and the SDR value in the LUA ( $r=0.39$ ,  $p<0.05$ ;  $r=0.58$ ,  $p<0.001$  and  $r=0.57$ ,  $p<0.001$ , respectively). **Conclusion.** Exacerbation of CMVI in women in the second trimester of gestation, leading to the formation of CSPI, in contrast to a similar viral infection that initiates the development of CCPI in the third trimester of pregnancy, is characterized by a more pronounced activation of the systemic inflammatory response, an increase in resistance to blood flow, as well as differences in immuno-hemodynamic relationships that determine the maintenance of vascular tone in the basin of the right and left uterine arteries.

*Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, chronic placental insufficiency, cytokines, right and left uterine arteries, correlation analysis.*

При вирусных инфекциях у женщин в период беременности отмечается развитие иммуноморфологических процессов в стенке кровеносных сосудов посредством воздействия цитокинов на рецепторы, локализованные на мембране эндотелиоцитов [1, 2], что способствует нарушению гемодинамики в бассейне маточных артерий. Увеличение в сыворотке крови концентрации TNF- $\alpha$  сопровождается его взаимодействием с белками p55, p75 [3], IL-1 $\beta$  – с IL-1R [4], а изменение уровня IL-4 – с IL4R $\alpha$ , $\gamma$  (CD124) [5]. Это приводит к активации эндотелия и развитию эндотелиальной дисфункции, которая доплерометрически подтверждается ростом сосудистого сопротивления в магистральных артериях [6].

Несмотря на известную роль цитокинов в повышении резистентности кровеносных сосудов, до настоящего времени не показана корреляционная связь

иммунологических и гемодинамических показателей при формировании хронической компенсированной (ХКПН) и хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН) у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре беременности.

Цель работы – оценить механизмы регуляции кровотока в маточных артериях у женщин с хронической плацентарной недостаточностью, обусловленной обострением ЦМВИ во втором триместре гестации.

### Материалы и методы исследования

Исследовалось содержание в сыворотке периферической крови IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-4 и IL-2, кровотока в правой (ПМА) и левой маточных артериях (ЛМА), а также взаимосвязь между этими показателями у 90 женщин в период беременности, неосложненной и осложненной обострением ЦМВИ во втором триместре геста-

ции. Ретроспективно в 1 группу включались 30 ЦМВ-серонегативных женщин с физиологическим течением беременности. Во 2 группе выделялись две подгруппы: подгруппа 1 состояла из 30 пациенток с обострением на 21-24 неделях гестации ЦМВИ, инициирующей развитие ХКПН; подгруппа 2 включала 30 женщин с острой фазой хронической ЦМВИ во втором триместре беременности, приводящей к формированию ХСПН в третьем триместре гестации.

Диагностика обострения ЦМВИ осуществлялась посредством полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа. Во всех случаях определялись: типоспецифические антитела к ЦМВ и ВПГ-1,2 с помощью наборов «ЦМВ-IgM-стрип», «ЦМВ-IgG-стрип», «ВПГ-1,2-IgM-стрип», «ВПГ-1,2-IgG-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), а также индекс авидности IgG к ЦМВ и ВПГ-1,2 с использованием наборов «ВекторЦМВ-IgG-авидность» и «ВекторВПГ-1,2-IgG-авидность» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Исследование IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  и IL-4 в сыворотке крови у беременных проводилось с помощью реагентов «Интерлейкин-1- $\beta$ -ИФА-БЕСТ», «гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» и «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), определение концентрации IL-2 – с использованием фирменных наборов («Цитокин», г. Санкт-Петербург).

Оценка кровотока в правой и левой маточной артериях на 21-24 неделях гестации, осложненных острой фазой хронической ЦМВИ, осуществлялась на аппарате ALOKA SSD-1700 (Япония) с датчиком 5 МГц. При обнаружении у женщин угрозы невынашивания доплерометрический анализ проводили в периоды отсутствия повышенного тонуса мускулатуры матки. При этом рассчитывали систоло-диастолическое отношение (СДО) – отношение между максимальной систолической (А) и максимальной диастолической (В) скоростью кровотока:  $СДО = A/B$  (в отн. ед.).

При проведении обследования соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и Правила клинической надлежащей практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 г.). Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД. Все женщины подписали добровольное информированное согласие.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Значимость различий между показателями оценивалась с использованием критерия Манна-Уитни ( $Me [Q_1-Q_3]$ ), где  $Me$  – медиана,  $Q_1$  – верхний квартиль,  $Q_3$  – нижний квартиль. При установлении иммуно-гемодинамических связей использовали корреляционный анализ. Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

У женщин первой группы концентрация IL-1 $\beta$  в сыворотке крови равнялась 18,0 (13,4-36,3) пг/мл, IFN- $\gamma$  – 134,4 (114,2-151,3) пг/мл, IL-4 – 26,2 (20,3-51,3) пг/мл и IL-2 – 27,9 (18,2-38,0) пг/мл, а СДО в ПМА – 1,95 (1,87-2,30) отн. ед. и СДО в ЛМА – 1,84 (1,73-2,25) отн. ед. В подгруппе 1 по сравнению с контролем содержания IL-1 $\beta$  возрастало до 87,3 (55,6-98,2) пг/мл ( $p=0,000001$ ), IFN- $\gamma$  до 237,3 (191,4-318,6) пг/мл ( $p=0,000001$ ) и IL-2 до 77,1 (58,6-92,3) пг/мл ( $p=0,000001$ ). При этом не выявлялись статистически значимые различия концентрации IL-4 – 26,4 (24,2-40,2) пг/мл ( $p=0,741$ ). Показатель СДО в ПМА увеличивался до 2,45 (2,35-3,46) отн. ед. ( $p=0,000001$ ) и СДО в ЛМА до 2,80 (2,31-3,05) отн. ед. ( $p=0,000001$ ). У пациенток подгруппы 1 в отличие от контрольной группы регистрировались более высокие значения IL-1 $\beta$  – 146,1 (131,8-174,6) пг/мл ( $p=0,000001$ ), IFN- $\gamma$  – 328,3 (277,5-403,6) пг/мл ( $p=0,000001$ ) и IL-2 – 105,3 (70,5-122,5) пг/мл ( $p=0,000001$ ), а также более низкие показатели IL-4 – 14,3 (12,2-20,6) пг/мл ( $p=0,000002$ ).

В то же время в подгруппе 2 в сравнении с подгруппой 1 наблюдалось увеличение показателя IL-1 $\beta$  в 1,67 раза ( $p=0,000001$ ), IFN- $\gamma$  в 1,38 раза ( $p=0,000015$ ), IL-2 в 1,36 раза ( $p=0,00808$ ), СДО в ПМА в 1,35 раза ( $p=0,0105$ ) и СДО в ЛМА в 1,08 раза ( $p=0,0307$ ), а также более низкий уровень IL-4 – в 1,84 раза ( $p=0,000002$ ).

Между величиной СДО в ПМА и ЛМА и цитокинового профиля сыворотки периферической крови у женщин с ЦМВ-серонегативной беременностью, а также с беременностью, осложненной острой фазой хронической ЦМВИ на 21-24 неделях гестации, инициирующей ХКПН и ХСПН в третьем триместре беременности, обнаруживались следующие корреляционные связи (табл. 1).

Так, в подгруппе 1 отмечалась прямая зависимость уровня IL-1 $\beta$  и СДО в ПМА ( $r=0,54$ ;  $p<0,01$ ). Его рецепторы на поверхности эндотелиоцитов повышают экспрессию молекул ICAM-1 [7], а также участвуют в активации адгезии моноцитов и Т-лимфоцитов, мигрирующих в субэндотелиальное пространство кровеносных сосудов и инициирующих развитие альтеративных изменений в их соединительной ткани [8, 9]. Это сопровождается активацией эндотелия, ростом содержания эндотелина-1, приводящего к повышению сосудистого сопротивления в артериях [6] и дизадаптации маточного кровотока [10].

У женщин подгруппы 1 наблюдалась корреляция величины IFN- $\gamma$  и СДО в ПМА ( $r=0,74$ ;  $p<0,001$ ). Показано, что IFN- $\gamma$  усиливает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС-I) и главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС-II); изменяет структуру мембран, ограничивая взаимодействие вируса с цитолеммой и его проникновение в цитоплазму клеток; повышает ак-

тивность цитотоксических Т-лимфоцитов, лизис клеточных элементов, пораженных вирусом; замедляет процесс репродукции вирусов на стадии выработки специфических белков в клетках [11]; снижает выработку коллагена гладкомышечными клетками, а также стимулирует функцию макрофагов, участвующих в деградации коллагеновых и эластических волокон [12].

Одновременно эти провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ ) рассматриваются как маркеры внутриматочной инфекции [13] и репликации ЦМВ [14], которые через цитотоксические продукты воспалительного процесса могут изменять регуляцию сосудистого тонуса у беременных.

При этом документировалась менее сильная взаимосвязь IFN- $\gamma$  и СДО в ЛМА ( $r=0,40$ ;  $p<0,05$ ) (табл. 2).

У женщин подгруппы 2 регистрировалась корреляционная связь между содержанием IL-4 и СДО в ПМА ( $r=-0,59$ ;  $p<0,001$ ), а также между IL-2 и величиной СДО в ПМА ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ) (табл. 1). Определялась зависимость уровня IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-2 и СДО в ЛМА ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,58$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,57$ ;  $p<0,001$ , со-

ответственно) (табл. 2). Вышеуказанные иммуно-гемодинамические связи указывают на различия механизмов регуляции тока крови в правых и левых отделах матки у женщин с острой фазой ЦМВИ, предрасполагающей к развитию ХСПН в третьем триместре беременности.

Вазоконстрикторная реакция ПМА у пациенток на 21-24 неделях гестации с обострением ЦМВИ, инициирующим формирование ХСПН на 30-34 неделях беременности, регистрируется на фоне более низкого содержания IL-4. Как известно, увеличение IL-4 в эксперименте снижает поступление нейтрофилов в очаг воспаления [15], в том числе и в стенке кровеносных сосудов. Синтез IL-4 обеспечивается Th2 клетками, рост содержания которых часто ассоциируется с истончением интимы артерий [16]. Поэтому, можно предположить, что низкие значения противовоспалительного цитокина могут способствовать изменению структурной организации стенки кровеносных сосудов в виде утолщения их интимы, влияющей на резистентность маточных артерий.

Таблица 1

**Взаимосвязь СДО в ПМА (отн. ед.) и цитокинов (пг/мл) в периферической крови у женщин на 21-24 неделях гестации в исследуемых группах (г)**

Показатели	Систола-диастолическое отношение в правой маточной артерии		
	Первая группа	Вторая группа	
		Подгруппа 1	Подгруппа 2
IL-1 $\beta$	0,19; $p>0,05$	0,54; $p<0,01$	0,29; $p>0,05$
IFN- $\gamma$	-0,29; $p>0,05$	0,74; $p<0,001$	0,13; $p>0,05$
IL-4	-0,14; $p>0,05$	-0,32; $p>0,05$	-0,59; $p<0,001$
IL-2	0,25; $p>0,05$	0,58; $p<0,001$	0,39; $p<0,05$

Таблица 2

**Взаимосвязь СДО в ЛМА (отн. ед.) и цитокинов (пг/мл) в периферической крови у женщин на 21-24 неделях гестации в исследуемых группах (г)**

Показатели	Систола-диастолическое отношение в левой маточной артерии		
	Первая группа	Вторая группа	
		Подгруппа 1	Подгруппа 2
IL-1 $\beta$	0,00; $p>0,05$	0,21; $p>0,05$	0,39; $p<0,05$
IFN- $\gamma$	-0,07; $p>0,05$	0,40; $p<0,05$	0,58; $p<0,001$
IL-4	-0,09; $p>0,05$	-0,24; $p>0,05$	-0,08; $p>0,05$
IL-2	0,18; $p>0,05$	0,17; $p>0,05$	0,57; $p<0,001$

Обращает на себя внимание положительная умеренная связь концентрации IL-2 с СДО в ПМА, а также менее сильная зависимость уровня IL-2 и СДО в ЛМА ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ), способствующая развитию вазоконстрикции [12] посредством повышения пролиферативной активности и изменения дифференцировки

натуральных киллеров, Т- и В-клеток, изменения синтеза иммуноглобулинов и IFN- $\gamma$  [17].

Анализ содержания про- и противовоспалительных цитокинов, величины СДО в ПМА и ЛМА, а также их корреляционных связей при острой фазе хронической ЦМВИ у женщин во втором триместре беременности,



позволил установить более выраженную стимуляцию Th1-опосредованных реакций иммунитета и угнетение Th2-клеточного ответа. Это приводит к цитокин-инициированной эндотелиальной дисфункции, определяющей повышение сопротивления току крови в бассейне маточных артерий, а также нарушение функционального состояния плаценты и внутриутробного плода.

### Выводы

1. У пациенток на 21-24 неделях гестации, осложненных острой фазой хронической ЦМВИ, инициирующей формирование ХКПН на 30-34 неделях беременности, в отличие от женщин с ЦМВ-серонегативной физиологической беременностью, отмечается увеличение содержания IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, величины СДО в ПМА и ЛМА. Обнаруживается умеренная прямая зависимость концентрации IL-1 $\beta$ , IL-2 и СДО в ПМА, сильная позитивная корреляционная связь уровня IFN- $\gamma$  и СДО в ПМА, а также слабая положительная зависимость IFN- $\gamma$  и СДО в ЛМА. Это отражает патофизиологические особенности регуляции сосудистого сопротивления в исследуемых кровеносных сосудах матки.

2. Обострение ЦМВИ во втором триместре беременности, приводящее к развитию ХСПН в третьем триместре гестации, по сравнению с аналогичной вирусной инфекцией, определяющей появление симптомов ХКПН, проявляется более высокими показателями

IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, СДО в ПМА и ЛМА; слабой прямой зависимостью концентрации IL-2 и СДО в ПМА и умеренной обратной - IL-4 и СДО в ПМА. При этом обнаруживается слабая зависимость уровня IL1 $\beta$  и СДО в ЛМА, а также умеренная зависимость между IFN- $\gamma$ , IL-2 и СДО в ЛМА. Вышеуказанное иллюстрирует изменение механизмов регуляции кровотока в правых и левых отделах матки при формировании ХПН.

3. Патофизиологической основой различия сосудистого сопротивления в ПМА и ЛМА у женщин на 21-24 неделях гестации с острой фазой хронической ЦМВИ, приводящей к формированию ХСПН, в отличие от обострения ЦМВИ, инициирующего развитие ХКПН в третьем триместре беременности, является особенность иммуно-гемодинамических связей, обусловленная локализацией и экспрессией рецепторов цитокинов в эндотелии и гладкомышечных клеточных элементах стенки этих кровеносных сосудов.

### 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. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. Руководство для врачей. М.: Триад-Х, 2004. 144 с.
2. Капительный В.А., Екимова Е.В., Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. Роль бактериальных агентов в структуре нарушений маточно-плацентарной перфузии // Гинекология. 2015. Т.17, №3. С.54–59.
3. 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>.
4. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) // Акушерство и гинекология. 2012. №1. С.23–27.
5. Kotowicz K., Callard R.E., Frendrich K., Matthews D.J., Klein N. Biological activity of IL-4 and IL-13 on human endothelial cells: functional evidence that both cytokines act through the same receptor // Int. Immunol. 1996. Vol.8, Iss12. P.1915–1925. <https://doi.org/10.1093/intimm/8.12.1915>
6. Пахомова Ж.Е. Оценка маточно-плодового кровотока и развитие эндотелиальной дисфункции при преждевременной отслойке плаценты // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). Медицинские науки. 2016. №1(22). С.82–85.
7. 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/10.26442/24138460.2018.4.00002>
8. Гуляев Н.И. Дисфункция эндотелия у больных с дегенеративным стенозом клапана аорты: современное состояние проблемы // Клиническая медицина. 2015. Т.93, №5. С.37–42.
9. Ayari H. Respective roles of cortisol, aldosterone and angiotensin II during pathophysiology of atherosclerosis // Ann. Biol. Clin. (Paris). 2013. Vol.71, Iss.4. P.381–388. <https://doi.org/10.1684/abc.2013.0868>
10. Morton J.S., Care A.S., Davidge S.T. Mechanisms of uterine artery dysfunction pregnancy complication // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2017. Vol.69, Iss.6. P.343–359. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000468>
11. Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Речапова Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике терапевта // Терапевтический архив. 2016. Т.88, №11. С.76–82. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881176-82>
12. Проворов В.М., Будневский А.В., Семенкова Г.Г., Шишкина Е.С. Провоспалительные цитокины при соче-

тании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. 2015. Т.93, №2. С.5–9. EDN: TKPJSX

13. Долгушина В.Ф., Долгушин И.И., Курносенко И.В., Лебедева Ю.В. Клинико-иммунологические критерии внутриматочной инфекции // Акушерство и гинекология. 2017. №1. С.40–45. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.1.40-5>

14. Кистенева Л.Б., Сускова В.С., Серобян А.Г., Малышев Н.А. Особенности цитокинового статуса беременных с гепатитом С и цитомегаловирусной инфекцией // Инфекционные болезни. 2009. Т.7, №4. С.18–22. EDN: MBDEZT

15. Panda S.K., Wigerblad G., Jiang L., Jiménez-Andrade Y., Iyer V.S., Shen Y., Boddul S.V., Guerreiro-Cacais A.O., Raposo B., Kasza Z., Wermeling F. IL-4 controls activated neutrophil Fcγ2b expression and migration into inflamed joints // *Proc Natl Acad. Sci. USA*. 2020. Vol.117, Iss.6. P.3103–3113. <https://doi.org/10.1073/pnas.1914186117>

16. Engelbertsen D., Adersson L., Ljungcrantz I., Wigren M., Hedblad B., Nilsson J., Björkbacka H. T-helper 2 immunity is associated with reduced risk of myocardial infarction and stroke // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013. Vol.33, Iss.3. P.637–644. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300871>

17. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Белоконь В.В., Зима А.П., Жукова О.Б., Наследникова И.О., Литвинова Л.С., Колобовникова Ю.В., Часовских Н.Ю. Цитокины и противовирусный иммунитет // Успехи физиологических наук. 2006. Т.37, №4. С.33–44.

## REFERENCES

1. Dolgushina N.V., Makatsariya A.D. [Viral infections in pregnant women]. Moscow: Triada-X, 2004 (in Russian).
2. Kaptil'nyy V.A., Ekimova E.V., Kuznetsova I.V., Uspenskaya YU.B. Kaptil'nyy V.A., Ekimova E.V., Kuznetsova I.V., Uspenskaya Yu.B. [The role of bacterial agents in the structure of deterioration of uteroplacental perfusion]. *Ginekologiya* 2015; 17(3):54–59 (in Russian).
3. 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>
4. Lomova N.A., Ordzhonikidze N.V., Vanko L.V. [Systemic inflammatory response syndrome and pregnancy (a review of literature)]. *Obstetrics and Gynecology* 2012; (1):23–27 (in Russian).
5. Kotowicz K., Callard R.E., Frendrich K., Matthews D.J., Klein N. Biological activity of IL-4 and IL-13 on human endothelial cells: functional evidence that both cytokines act through the same receptor. *Int. Immunol.* 1996; 8(12):1915–1925. <https://doi.org/10.1093/intimm/8.12.1915>
6. Pakhomova J.E. [Assessment of the uterine-fetal blood flow and development of endothelial dysfunction at premature detachment of placenta]. *Evrasiyskiy Soyuz Uchenykh (ESU). Meditsinskiye nauki* 2016; 1(1):82–85 (in Russian).
7. 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>
8. Gulyaev N.I. [Endothelial dysfunction in patients with degenerative aortic valve stenosis: the state-of-the-art]. *Klin. Med. (Mosk)* 2015; 93(5):37–42 (in Russian). PMID: 26410958
9. Ayari H. [Respective roles of cortisol, aldosterone and angiotensin II during pathophysiology of atherosclerosis]. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* 2013; 71(4):381–388 (in French). <https://doi.org/10.1684/abc.2013.0868>
10. Morton J.S., Care A.S., Davidge S.T. Mechanisms of uterine artery dysfunction pregnancy complication. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2017; 69(6):343–359. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000468>
11. Trukhan D.I., Mazurov A.L., Rechapova L.A. [Acute respiratory viral infections: Current issues in diagnosis, prevention and treatment for therapists]. *Ter. Arkh.* 2016; 88(11):76–82 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881176-82>
12. Provotorov V.M., Budnevsky A.V., Semenkova G.G., Shishkina E.S. [Proinflammatory cytokines in combination of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease]. *Klin. Med. (Mosk)* 2015; 93(2):5–9 (in Russian). PMID: 26117912
13. Dolgushina V.F., Dolgushin I.I., Kurnosenko I.V., Lebedeva Yu.V. [Clinical and immunological criteria of intra-uterine infection]. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology* 2017; (1):40–45 (in Russian). <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.1.40-5>
14. Kisteneva L.B., Suskova V.S., Serobyan A.G., Malyshev N.A. [Specificity of the cytokine status of pregnant women with hepatitis C and cytomegalovirus infection]. *Infectious Diseases* 2009; 7(4):18–22 (in Russian).
15. Panda S.K., Wigerblad G., Jiang L., Jiménez-Andrade Y., Iyer V.S., Shen Y., Boddul S.V., Guerreiro-Cacais A.O., Raposo B., Kasza Z., Wermeling F. IL-4 controls activated neutrophil Fcγ2b expression and migration into inflamed joints. *Proc Natl Acad. Sci. USA* 2020; 117(6):3103–3113. <https://doi.org/10.1073/pnas.1914186117>
16. Engelbertsen D., Adersson L., Ljungcrantz I., Wigren M., Hedblad B., Nilsson J., Björkbacka H. T-helper 2 immunity is associated with reduced risk of myocardial infarction and stroke. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 33(3):637–644. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300871>
17. Ryazantseva N.V., Novitskii V.V., Belokon V.V., Zima A.P., Zhukova O.B., Naslednikova I.O., Litvinova L.S., Ko-

lobovnikova Yu.V., Chasovskih N.U. [Cytokines and antiviral immunity]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2006; 37(4): 33–44 (in Russian).

---

**Информация об авторе:**

**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: dcfpd@dcfpd.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@dncfpd.ru

---

Поступила 21.03.2022  
Принята к печати 15.04.2022

Received March 21, 2022  
Accepted April 15, 2022

---