

УДК 612.017.1:618.38:612.15:616.233-002-036.12]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-91-99

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ПУПОВИННОГО КРОВОТОКА У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТОГО БРОНХИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Л.Г.Нахамчен¹, В.П.Колосов¹, И.Н.Гориков¹, И.А.Андриевская¹, Н.А.Ишутина¹, А.Н.Одиреев¹,
А.В.Бушманов², Т.В.Смирнова¹, Е.И.Карапетян¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурский государственный университет», 675027, г. Благовещенск, Игнатьевское шоссе, 21

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить изменение иммунологических показателей и пуповинного кровотока у беременных при обострении хронического простого бронхита, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ). **Материалы и методы.** Исследовалась концентрация секреторного иммуноглобулина А (sIgA), иммуноглобулина Е (IgE), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-4 (IL-4) и систоло-диастолического отношения (СДО) в артерии пуповины у 80 женщин с обострением хронического простого бронхита во втором триместре беременности, неосложненной и осложненной острой фазой ЦМВИ. Первая группа была представлена 30 женщинами с серонегативной по цитомегаловирусу физиологической беременностью; вторая – 25 пациентками с обострением хронического простого бронхита, обусловленным реактивацией ЦМВИ, осложненной развитием хронической компенсированной плацентарной недостаточности (ХКПН); третья – 25 женщинами с хроническим простым бронхитом в стадии обострения на фоне острой фазы ЦМВИ, инициирующей формирование хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН) на 30–34 неделях гестации. **Результаты.** В первой группе содержание sIgA в сыворотке крови составляло $4,3 \pm 0,26$ мг/л, IgE – $3,64 \pm 0,23$ МЕ/мл, ЦИК – $0,091 \pm 0,005$ ед. опт. пл., IL-6 – $2,41 \pm 0,21$ пг/мл, IL-4 – $30,1 \pm 2,19$ пг/мл, кортизола – $527,2 \pm 20,95$ нмоль/л, а СДО в артерии пуповины – $3,41 \pm 0,06$ отн. ед. У женщин второй группы в сопоставлении с первой отмечалось повышение концентрации sIgA в 1,40 раза ($p < 0,01$), IgE – в 1,95 раза ($p < 0,001$), ЦИК – в 1,83 раза ($p < 0,001$), IL-6 – в 2,61 раза ($p < 0,001$), IL-4 – в 1,29 раза ($p < 0,05$), кортизола – в 1,35 раза ($p < 0,001$) при отсутствии статистически значимых различий величины сосудистого сопротивления в пуповинной артерии. В третьей группе в сравнении с первой наблюдалось снижение показателей sIgA в 1,26 раза ($p < 0,05$) на фоне повышения содержания IgE в 2,56 раза ($p < 0,001$), ЦИК – в 2,09 раза ($p < 0,001$), IL-6 – в 3,65 раза ($p < 0,001$), IL-4 – в 1,64 раза ($p < 0,001$), кортизола – в 1,52 раза ($p < 0,001$) и СДО в артерии пуповины – в 1,27 раза ($p < 0,001$). У женщин третьей группы в отличие от второй выявлялось падение концентрации sIgA в 1,77 раза ($p < 0,001$), а также увеличение IgE в 1,31 раза ($p < 0,01$), ЦИК – в 1,14 раза ($p < 0,001$), IL-6 – в 1,39 раза ($p < 0,001$), IL-4 – в 1,27 раза ($p < 0,05$), кортизола – в 1,13 раза ($p < 0,05$) и СДО в артерии пуповины – в 1,21 раза ($p < 0,001$). Установлена прямая корреляционная связь между IL-6 и пуповинным кровотоком ($r = 0,53$; $p < 0,01$), а также обратная зависимость между sIgA и кортизолом ($r = -0,44$; $p < 0,05$). **Заключение.** Во втором триместре гестации обострение хронического простого бронхита, обусловленное реактивацией ЦМВИ, инициирующей развитие ХСПН, в отличие от хронического простого бронхита в стадии обострения, ассоциированного с острой фазой хронической ЦМВИ, индуцирующей формирование ХКПН, сопровождается дисбалансом неспецифического местного и системного иммунного ответа, а также стресс-

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@dnfcpd.ru

Для цитирования:

Нахамчен Л.Г., Колосов В.П., Гориков И.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Одиреев А.Н., Бушманов А.В., Смирнова Т.В., Карапетян Е.И. Изменение иммунологических показателей и пуповинного кровотока у беременных при обострении хронического простого бронхита, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.91–99. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-91-99

For citation:

Nakhamchen L.G., Kolosov V.P., Gorikov I.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Odireev A.N., Bushmanov A.V., Smirnova T.V., Karapetyan E.A. Changes in immunological parameters and umbilical blood flow in pregnant women during exacerbation of chronic bronchitis associated with cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):91–99 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-91-99

реакцией, что приводит к росту СДО в артерии пуповины.

Ключевые слова: беременность, хронический простой бронхит, цитомегаловирусная инфекция, иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы, цитокины, кортизол, плацентарная недостаточность, артерия пуповины.

CHANGES IN IMMUNOLOGICAL PARAMETERS AND UMBILICAL BLOOD FLOW IN PREGNANT WOMEN DURING EXACERBATION OF CHRONIC BRONCHITIS ASSOCIATED WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

L.G.Nakhamchen¹, V.P.Kolosov¹, I.N.Gorikov¹, I.A.Andrievskaya¹, N.A.Ishutina¹, A.N.Odireev¹,
A.V.Bushmanov², T.V.Smirnova¹, E.I.Karapetyan¹

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur State University, 21 Ignatievskoe highway, Blagoveshchensk, 675027, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To evaluate changes in immunological parameters and umbilical blood flow in pregnant women with exacerbation of chronic bronchitis associated with cytomegalovirus infection (CMVI). **Materials and methods.** The concentration of secretory immunoglobulin A (sIgA), immunoglobulin E (IgE), circulating immune complexes (CIC), interleukin-6 (IL-6), interleukin-4 (IL-4) and systolic-diastolic ratio (SDR) in the umbilical artery was studied in 80 women with exacerbation of chronic bronchitis in the second trimester of pregnancy, uncomplicated and complicated by the acute phase of CMVI. The first group was represented by 30 women with cytomegalovirus seronegative physiological pregnancy; the second – 25 patients with exacerbation of chronic bronchitis caused by reactivation of CMVI, complicated by the development of chronic compensated placental insufficiency (CCPI); the third – 25 women with chronic simple bronchitis in the acute stage in the setting of the acute phase of CMVI, initiating the formation of chronic subcompensated placental insufficiency (CSPI) at 30-34 weeks of gestation. **Results.** In the first group, the concentration of sIgA in blood serum was 4.3 ± 0.26 mg/L, IgE – 3.64 ± 0.23 IU/mL, CIC – 0.091 ± 0.005 AU, IL-6 – 2.41 ± 0.21 pg/mL, IL-4 – 30.1 ± 2.19 pg/mL, cortisol – 527.2 ± 20.95 nmol/L, and SDR in the artery umbilical cord – 3.41 ± 0.06 relative units. In women of the second group, in comparison with the first one, there was an increase in the concentration of sIgA by 1.40 times ($p < 0.01$), IgE – by 1.95 times ($p < 0.001$), CIC – by 1.83 times ($p < 0.001$), IL-6 – 2.61 times ($p < 0.001$), IL-4 – 1.29 times ($p < 0.05$), cortisol – 1.35 times ($p < 0.001$) in the absence of statistically significant differences the magnitude of vascular resistance in the umbilical artery. In the third group, in comparison with the first one, there was a decrease in sIgA values by 1.26 times ($p < 0.05$) in the setting of an increase in the concentration of IgE by 2.56 times ($p < 0.001$), CIC – by 2.09 times ($p < 0.001$), IL-6 – by 3.65 times ($p < 0.001$), IL-4 – by 1.64 times ($p < 0.001$), cortisol – by 1.52 times ($p < 0.001$) and SDR in the umbilical artery – 1.27 times ($p < 0.001$). In women of the third group, in contrast to the second one, a decrease in the concentration of sIgA by 1.77 times ($p < 0.001$), as well as an increase in IgE by 1.31 times ($p < 0.01$), CIC – by 1.14 times ($p < 0.001$), IL-6 – 1.39 times ($p < 0.001$), IL-4 – 1.27 times ($p < 0.05$), cortisol – 1.13 times ($p < 0.05$) and SDR in the umbilical artery – 1.21 times ($p < 0.001$). A direct correlation was established between IL-6 and cord blood flow ($r = 0.53$; $p < 0.01$), as well as an inverse relationship between sIgA and cortisol ($r = -0.44$; $p < 0.05$). **Conclusion.** In the second trimester of gestation, exacerbation of chronic simple bronchitis caused by reactivation of CMVI, which initiates the development of CSPI, in contrast to chronic bronchitis in the acute stage, associated with the acute phase of chronic CMVI, which induces the formation of CCPI, is accompanied by an imbalance of nonspecific local and systemic immune responses, as well as stress-reaction, which leads to the growth of SDR in the umbilical artery.

Key words: pregnancy, chronic bronchitis, cytomegalovirus infection, immunoglobulins, circulating immune complexes, cytokines, cortisol, placental insufficiency, umbilical cord artery.

В настоящее время возрастает роль цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в развитии хронического простого бронхита у беременных [1]. Это обусловлено влиянием вирусов на иммунную систему [2] и структурно-функциональное состояние эндотелиальной выстилки пуповины [3].

Учитывая патофизиологическую роль нарушения иммунных механизмов в регуляции кровотока, важное фундаментальное и прикладное значение имеет исследование взаимосвязи между неспецифическим иммунным ответом и сосудистым сопротивлением в артерии пупочного канатика во втором триместре гестации при хроническом простом бронхите в стадии обострения

на фоне острой фазы ЦМВИ, инициирующей формирование хронической компенсированной (ХКПН) и субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН) в период ремиссии инфекционного заболевания.

Цель работы – оценить изменение иммунологических показателей и пуповинного кровотока у беременных при обострении хронического простого бронхита, ассоциированного с ЦМВИ.

Материалы и методы исследования

Проводилось исследование содержания sIgA, IgE, ЦИК, IL-6, IL-4, кортизола, а также сосудистого сопро-

тивления в артерии пуповины у 80 пациенток во втором триместре беременности, неосложненной и осложненной хроническим бронхитом в стадии обострения, инициированной острой фазой ЦМВИ. При ретроспективном анализе выделялись три группы. В первую группу (контрольную) вошли 30 ЦМВ-серонегативных женщин на 21-24 неделях гестации. Вторую группу составили 25 пациенток с хроническим простым бронхитом в стадии обострения, обусловленной обострением ЦМВИ, приводящей к формированию ХКПН. В третью группу были включены 25 женщин с обострением хронического простого бронхита, ассоциированным с реактивацией ЦМВИ, приводящей к развитию ХСПН в третьем триместре беременности.

Диагностика реактивации ЦМВИ у женщин с хроническим простым бронхитом в стадии обострения включала выделение ДНК ЦМВ в крови, буккальном эпителии, содержимом цервикального канала и моче. С помощью иммуноферментного анализа в сыворотке крови определялись антитела к ЦМВ и антитела 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).

В сыворотке крови исследовалась концентрация секреторного sIgA, IgE и IL-4 с использованием реагентов «IgA секреторный-ИФА-БЕСТ», «IgE общий-ИФА-БЕСТ» и «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск); для определения концентрации IL-6 с использованы наборы ООО Цитокин» (г. Санкт-Петербург), уровня кортизола – «Стероид ИФА-кортизол» (АлкорБио, г. Санкт-Петербург).

Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) осуществлялось турбидиметрическим методом (наборы ЦИК-ХЕМА, г. Москва).

При оценке кровотока в артерии пуповины у женщин во втором триместре беременности использовали аппарат ALOKA SSD-1700 (Япония) с датчиком 5 МГц. Определение величины систоло-диастолического отношения (СДО) включало расчет максимальной систолической (А) и конечной диастолической (В) скорости кровотока: $СДО = (А/В \text{ в отн. ед.})$.

Диагностика стадии хронической плацентарной недостаточности основывалась на данных ультразвукового и доплерометрического анализа [4], а также на результатах морфологического исследования плаценты [5].

При проведении обследования соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» 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..

При статистической обработке материала использовали пакет программ Statistica 10.0. Установление различий между исследуемыми группами проводилось с помощью t критерия Стьюдента. Зависимость между показателями выявлялась посредством корреляционного анализа и метода аппроксимации кривой (пакет программ CurveFitting (Maple)[6]. Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Содержание в сыворотке периферической крови sIgA, IgE, ЦИК, IL-6, IL-4, кортизола и показатели СДО в артерии пуповины на 21-24 неделях гестации у женщин в исследуемых группах представлены в таблице.

У женщин первой группы при корреляционном анализе не обнаруживалась зависимость между концентрацией IgE, ЦИК, IL-6, IL-4 кортизола и величиной СДО в пуповинной артерии. Регистрировалась прямая корреляция показателей sIgA и СДО в пуповинной артерии ($r = 0,45$; $p < 0,05$), отражающая, по-видимому, влияние высокого уровня местной неспецифической защиты женщины на иммунные механизмы регуляции активности клеток эндотелия и гладкомышечных элементов стенки артерии пуповины при ЦМВ-серонегативной физиологической беременности.

Во второй группе в сравнении с первой (табл.) возрастал уровень sIgA в 1,40 раза ($p < 0,01$), иллюстрирующий повышение местного гуморального иммунного ответа [7]. В то же время наблюдалось увеличение концентрации IgE в 1,95 раза ($p < 0,001$) – маркера сенсibilизации [8], а также содержания ЦИК в 1,83 раза ($p < 0,001$), являющихся ключевым признаком аутоиммунной перестройки в женском организме [9].

У женщин второй группы в сопоставлении с первой (табл.) возрастало содержание IL-6 в 2,61 раза ($p < 0,001$), который часто обнаруживался у беременных с инфекционным поражением плаценты или внутриутробной вирусно-бактериальной агрессией [10, 11]. При этом выявлялись более высокие показатели IL-4 – в 1,29 раза ($p < 0,05$), что стимулировало пролиферацию Т-клеток и трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клеточные элементы, а также выработку IgE [12].

Во второй группе в отличие от первой (табл.) возрастал уровень кортизола в 1,35 раза ($p < 0,001$) – маркера стресс-реакции [13] при отсутствии значимых различий величины сосудистого сопротивления в пуповинной артерии. В исследуемой группе между сосудистым сопротивлением в артерии пуповины и содержанием IL-6 отмечалась прямая корреляционная связь ($r = 0,41$; $p < 0,005$), документирующая установление

иммуно-гемодинамических взаимоотношений. При этом выявлялась прямая корреляция уровня кортизола и sIgA ($r=0,55$; $p<0,001$), отражающая стимулирующее влияние гормона коры надпочечников на местный гу-

моральный иммунитет [14]. Одновременно определялась обратная корреляционная связь уровня кортизола и ЦИК ($r=-0,44$; $p<0,005$), указывающая на значимость гормона в угнетении аутоиммунных реакций.

Таблица

Изменение содержания в сыворотке периферической крови sIgA, IgE, ЦИК, IL-6, IL-4, кортизола и показателей СДО в артерии пуповины на 21-24 неделях гестации у женщин в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатели	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
sIgA, мг/мл	4,30 \pm 0,26	6,05 \pm 0,44 $p<0,01$	3,41 \pm 0,22 $p<0,05$; $p_1<0,001$
IgE, МЕ/мл	3,64 \pm 0,23	7,11 \pm 0,43 $p<0,001$	9,33 \pm 0,49 $p<0,001$; $p_1<0,01$
ЦИК, ед. опт. пл.	0,091 \pm 0,005	0,167 \pm 0,004 $p<0,001$	0,191 \pm 0,006 $p<0,001$; $p_1<0,001$
IL-6, пг/мл	2,41 \pm 0,21	6,3 \pm 0,50 $p<0,001$	8,81 \pm 0,53 $p<0,001$; $p_1<0,001$
IL-4, пг/мл	30,1 \pm 2,19	38,9 \pm 2,74 $p<0,05$	49,6 \pm 3,09 $p<0,001$; $p_1<0,05$
Кортизол, нмоль/л	527,2 \pm 20,95	712,2 \pm 28,96 $p<0,001$	805,2 \pm 21,78 $p<0,001$; $p_1<0,05$
СДО в артерии пуповины, отн. ед.	3,41 \pm 0,06	3,56 \pm 0,10 $p>0,05$	4,34 \pm 0,104 $p<0,001$; $p_1<0,001$

Примечание: p – уровень значимости различий с показателями первой группы; p_1 – то же с показателями второй группы.

У женщин третьей группы в отличие от первой (табл.) снижалось содержание sIgA в 1,26 раза ($p<0,05$) и возрастали показатели IgE – в 2,55 раза ($p<0,001$), ЦИК – в 2,09 раза ($p<0,001$), IL-6 – в 3,65 раза ($p<0,001$), IL-4 – в 1,64 раза ($p<0,001$), кортизола – в 1,52 раза ($p<0,001$) и СДО в пуповинной артерии – в 1,27 раза ($p<0,001$). У пациенток третьей группы по сравнению со второй (табл.) отмечалось падение уровня sIgA (в 1,77 раза, $p<0,001$), а также рост концентрации IgE (в 1,31 раза, $p<0,01$), ЦИК (в 1,14 раза, $p<0,001$), IL-6 (в 1,39 раза, $p<0,001$), IL-4 (в 1,27 раза, $p<0,05$), кортизола (в 1,13 раза, $p<0,05$) и СДО в пуповинной артерии (в 1,21 раза, $p<0,001$).

У женщин второй группы с помощью метода аппроксимации кривой выявлялась зависимость между иммунологическими параметрами (sIgA, IL-6 и СДО в артерии пупочного канатика), которая выражалась формулой: $f = -1,2 \cdot x^2 + 5,9 \cdot x - 1,2$, а графически документировалась параболой (рис. 1).

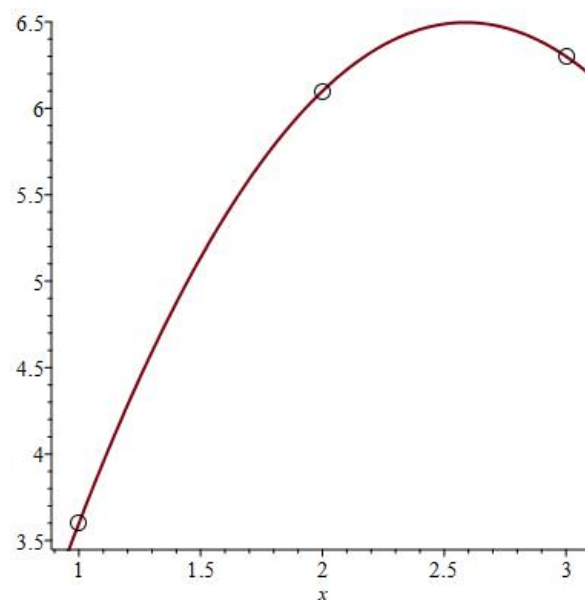


Рис. 1. Взаимосвязь СДО в артерии пуповины, sIgA и IL-6 у женщин во втором триместре гестации с обострением хронического простого бронхита, обусловленном реактивацией ЦМВИ, инициирующей формирование ХКПН.

Взаимосвязь иммунных и гемодинамических реакций фетоплацентарного комплекса во втором триместре гестации иллюстрировалась влиянием более высоких показателей местного гуморального и клеточного звеньев иммунитета на ограничение трансплацентарного поступления в фетальный кровоток вирусов и материнских антител. Контакт последних с эндотелиоцитами вызывал менее значимые структурно-функциональные изменения в стенке артерий пупочного канатика. Это способствовало поддержанию оптимального сосудистого сопротивления в бассейне пуповинной артерии при обострении хронического простого бронхита у пациенток с реактивацией ЦМВИ и развитием ХКПН в период ремиссии инфекционного заболевания.

Графическая визуализация взаимосвязи повышения уровня sIgA и IL-6 на фоне отсутствия статистически значимых изменений величины СДО в артерии пуповины регистрировалась при анализе хода трех кривых. Первая кривая отражала величину СДО в артерии пупочного канатика, вторая – содержание в сыворотке крови sIgA, а третья – содержание IL-6. Это позволило установить изменения их связей при обострении хронического простого бронхита, ассоциированного с реактивацией ЦМВИ, приводящей к формированию ХКПН в третьем триместре беременности. Так, в 7 наблюдениях обнаруживалось пересечение кривой СДО в артерии пуповины с IL-6, а в 5 случаях выявлялись контакты СДО в пуповинной артерии и концентрации sIgA (рис. 2).



Рис. 2. Графическое выражение взаимосвязи индивидуальных кривых СДО в артерии пуповины, sIgA и IL-6 у женщин во втором триместре гестации при обострении хронического простого бронхита, инициированном острой фазой ЦМВИ, приводящей к развитию ХКПН. *Примечание:* 1 – показатели СДО в артерии пуповины; 2 – концентрация sIgA; 3 – концентрация IL-6.

В третьей группе между СДО в артерии пупочного канатика и IL-6 устанавливалась умеренная прямая корреляционная связь ($r=0,53$; $p<0,01$), иллюстрирующая вазоконстрикторное влияние высокой концентрации провоспалительного цитокина. Его источником могут являться эндотелиоциты и мигрирующие иммунные клетки в более часто формирующиеся очаги воспаления в пуповине [3] и плаценте [15], а также продукты внутриутробного инфицирования плода [11].

При использовании метода аппроксимации кривой у пациенток третьей группы обнаруживалась взаимосвязь sIgA, IL-6 и СДО в пуповинной артерии, которая математически выражалась в виде уравнения: $f = 3.2 \cdot x^2 - 10.4 \cdot x + 11.6$. На графике она имела форму параболы (рис. 3).

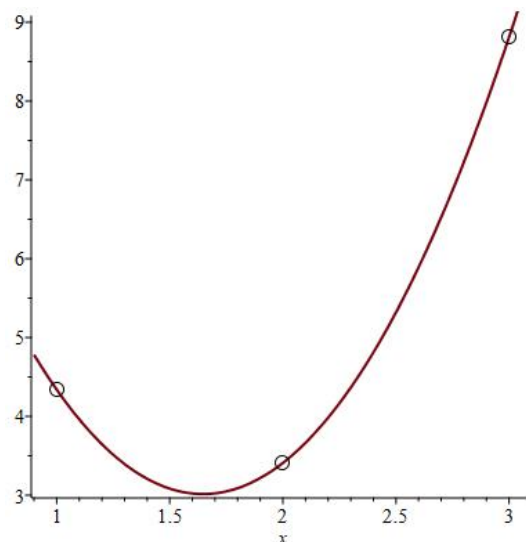


Рис. 3. Взаимосвязь СДО в артерии пуповины, sIgA и IL-6 у женщин во втором триместре гестации с обострением хронического простого бронхита, обусловленном реактивацией ЦМВИ, инициирующей формирование ХКПН.

Вышеуказанная зависимость раскрывает зависимость иммунных и гемодинамических показателей у пациенток с хроническим простым бронхитом в стадии обострения, инициированного реактивацией ЦМВИ, определяющей развитие ХСПН в третьей триместре беременности. Она указывает на важную патогенетическую роль более низкой иммунной защиты слизистой оболочки дыхательной и половой систем в повышении её проницаемости для инфекционных агентов и материнских антигенов. При этом возрастает риск их проникновения через поврежденный гемато-плацентарный барьер в кровоток внутриутробного плода и воздействия с иммунными и эндотелиальными клетками артерии пупочного канатика. В этих условиях стимуляция активности эндотелиоцитов приводит к усилению ими синтеза эндотелина-1, который про-

никает в мышечный слой пуповинной артерии, взаимодействует с рецепторами типа А или В, повышает сократительную активность миоцитов, инициирует спазм и рост сосудистого сопротивления в пуповинной артерии.

Это обеспечивало стимуляцию Т-клеточного звена иммунитета и активацию эндотелиоцитов, повышающих выработку IL-6, участвующего в инициации вазоконстрикторной реакции и в росте сосудистого сопротивления в пуповинной артерии.

Зависимость кровотока в артерии пупочного канатика, показателей sIgA и IL-6 подтверждалась пересечением в 2 случаях кривой СДО в артерии пуповины с таковой провоспалительного цитокина, а также в 7 случаях контактами СДО в пуповинной артерии и уровня sIgA (рис. 4).



Рис. 4. Графическое выражение взаимосвязи индивидуальных кривых СДО в артерии пуповины, sIgA и IL-6 у женщин во втором триместре гестации при обострении хронического простого бронхита, инициированном острой фазой ЦМВИ, приводящей к развитию ХСПН. *Примечание:* 1 – показатели СДО в артерии пуповины; 2 – концентрация sIgA; 3 – концентрация IL-6.

При хроническом простом бронхите в стадии обострения, обусловленной реактивацией ЦМВИ во втором триместре гестации, приводящей к формированию ХСПН, падение содержания sIgA отражало угнетение местной иммунной защиты и снижение барьерных свойств гистогематических барьеров.

Во втором триместре беременности, осложненной обострением хронического простого бронхита, ассоциированным с реактивацией ЦМВИ, в формировании ХСПН в третьем триместре гестации важная роль отводится ЦИК, которые с помощью Fc-рецепторов взаимодействуют с мембраной клеток иммуноцитов и эндотелиоцитов [16]. Под влиянием комплекса антиген-антитело изменяются свойства клеточных элементов, что способствует их агрегации и повышению фагоцитарной активности клеток макрофагального ряда. При этом возрастает процесс цитолиза, инициированного Т-клетками, натуральными киллерами и макрофагами [8]. Проникновение ЦИК через гемато-плацентарный барьер в фетальный кровоток может приводить к повреждению эндотелиальной выстилки

и мышечной стенки пуповинной артерии [9], а также способствовать повышению сосудистого сопротивления.

Таким образом, снижение концентрации sIgA, более высокое содержание IgE, ЦИК, кортизола и IL-6 в сыворотке крови при обострении хронического простого бронхита, ассоциированного с активацией во втором триместре гестации ЦМВИ, приводящей к развитию ХСПН в третьем триместре беременности, указывают на важное значение падения противовирусной резистентности и развития иммуно-гормонального дисбаланса в создании благоприятных условий для репликации и диссеминации вирусов, а также для нарушения кровотока в бассейне пуповинной артерии.

Выводы

1. Во втором триместре беременности при хроническом простом бронхите в стадии обострения, инициированной острой фазой ЦМВИ, приводящей к развитию ХСПН, по сравнению с ЦМВ-серонегативным физиологическим гестационным процессом, ре-

гистрируются более высокие показатели sIgA, IgE, IL-6, IL-4, кортизола на фоне отсутствия статистически значимых изменений сосудистого сопротивления в артерии пуповины. Изменение иммуно-гормонального статуса указывает на активацию их гуморального, Th-1 и Th2 звеньев клеточного иммунитета, сенсибилизацию и стресс-реакцию, запускающих компенсаторно-приспособительные реакции в системе мать-плацента-плод.

2. При обострении хронического простого бронхита во втором триместре беременности, осложненной острой фазой ЦМВИ, приводящей к формированию ХКПН в сопоставлении с неосложненным течением беременности, между кортизолом sIgA, IgE и ЦИК устанавливаются разнонаправленные корреляционные связи, иллюстрирующие взаимосвязь гормональных и иммунных гомеостатических показателей.

3. У женщин с обострением хронического простого бронхита, ассоциированным с ЦМВИ во втором триместре гестации и последующим развитием ХСПН, в сравнении с пациентками с аналогичной бронхолегочной патологией цитомегаловирусного генеза, приводящей к развитию ХКПН в третьем триместре беременности, снижается концентрация sIgA и отмечается более высокий уровень IgE, ЦИК, IL-6, IL-4, кортизола и СДО в пуповинной артерии. Вышеуказанные

иммуно-гормонально-гемодинамические показатели отражают их важную роль в патогенезе ХСПН.

4. Обострение хронического простого бронхита на фоне острой фазы ЦМВИ во втором триместре беременности и развитие в последующем ХСПН, в отличие от хронического простого бронхита в стадии обострения, индуцированного ЦМВИ, приводящей к формированию ХКПН, сопровождается усилением прямой корреляционной связи между IL-6 и СДО в артерии пуповины, а также установлением обратной корреляции кортизола и sIgA. Обнаруженные зависимости иллюстрируют напряженность иммуно-гемодинамических и иммуно-гормональных механизмов регуляции, определяющих развитие ХСПН в третьем триместре гестации.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Gorikov I.N., Kolosov V.P., Nakhamchen L.G., Ishitina N.A., Andrievskaya I.A. The state of immune protection during exacerbation of chronic simple bronchitis, caused by the reactivation of chronic cytomegalovirus infection in women in the second trimester of pregnancy // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018. 197:A7244.
2. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishitina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019. 99:A6173. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173
3. Дорофиев Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Роль медиаторов воспаления в развитии эндотелиальной дисфункции сосудов пуповины при реактивации латентной цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности // Acta Biomedica Scientifica. 2021. Т.6, №2. С.92–97. EDN: AFBFEV. <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.2.10>
4. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. М.: Медицина, 1999. 448 с. ISBN: 978-5-225-02775-9
5. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев М.В., Григорян Г.А. Мусаев З.М. Значение доплерометрии маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в выборе рациональной тактики ведения беременности и методов родоразрешения // Акушерство и гинекология. 1989. №3. С.24–27.
6. Маркина Н.В., Степанова О.А., Шамаева Т.Н., Болотов А.А. Учебное пособие по статистической обработке медико-биологических данных. Челябинск: ЮУГМУ, 2014. 108 с. URL: <https://www.books-up.ru/ru/book/uchebnoe-posobie-po-statisticheskoy-obrabotke-mediko-biologicheskikh-dannykh-11852324>
7. Суслов А.В., Семенова Е.Ф., Митрошин А.Н., Моисеева И.Я. Экспериментальное исследование формирования микробиологических, морфо-функциональных и иммунологических нарушений на фоне проводимой антибактериальной терапии // Инфекционные болезни. 2017. Т.15, №4. С.55–59. EDN: YLJOHO. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2017-4-55-59>
8. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. Новосибирск: Наука, 2009. 274 с. ISBN: 978-5-02-023237-2
9. Соловьева А.С., Луценко М.Т. Циркулирующие иммунные комплексы беременных с герпес-вирусной инфекцией // Дальневосточный медицинский журнал. 2008. №1. С.54–56. EDN: IUDUAX.
10. Hatzidaki E., Gourgiotis D., Manoura A., Korakaki E., Bossios A., Galanakis E., Giannakopoulou C. Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2005.

Vol.84, Iss.7. P.632–638. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00747.x>

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. EDN: PNUMMD.

12. Бойцова Е.А., Азимуродова Г.О., Косенкова Т.В. Интерлейкин-4. Биологические функции и клиническое значение в развитии аллергии (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. 2020. №2(75). С.70–79. EDN: QKROFE.

13. Луценко М.Т. Динамика активности кортизола в периферической крови беременных, перенесших герпес-вирусную инфекцию // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2010. Вып.38. С.51–54. EDN: NCQPAN.

14. Хаустова С.А., Шкурников М.Ю., Тоневицкий А.Г. Кратковременные нагрузки высокой интенсивности вызывают изменение концентрации кортизола и секреторного IgA в слюне // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т.149, №5. С.569–573. EDN: МТУИТР. <https://doi.org/10.1007/s10517-010-1012-2>

15. 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. EDN: ХСККМЗ. <https://doi.org/10.17116/patol20198104143>

16. Сидорова И.С., Галинова И.Л. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. Т.5, №1. С.75–81. EDN: IBJJCF.

REFERENCES

1. Gorikov I.N., Kolosov V.P., Nakhamchen L.G., Ishutina N.A., Andrievskaya I.A. The state of immune protection during exacerbation of chronic simple bronchitis, caused by the reactivation of chronic cytomegalovirus infection in women in the second trimester of pregnancy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197:A7244.

2. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 99:A6173. https://doi.org/10.1164/ajrcm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173

3. Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. [Role of Inflammatory Mediators in Endothelial Dysfunction of Umbilical Cord Vessels in Pregnant Women after Third-Trimester Nonprimary Cytomegaloviral Infection]. *Acta Biomedica Scientifica* 2021; 6(2):92–97 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.2.10>

4. Milovanov A.P. [Pathology of the mother-placenta-fetus system]. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian). ISBN: 978-5-225-02775-9

5. Strizhakov A.N., Bunin A.T., Medvedev M.V., Grigorian G.A., Musaev Z.M. [Value of utero-placental and fetoplacental Doppler flowmetry in selecting rational tactics in the management of pregnancy and the method of delivery]. *Akush. Ginek. (Mosk.)* 1989; (3):24–27 (in Russian).

6. Markina N.V., Stepanova O.A., Shamaeva T.N., Bolotov A.A. [Biomedical Data Statistical Tutorial]. Chelyabinsk: YuUGMU; 2014 (in Russian). Available at: <https://www.books-up.ru/ru/book/uchebnoe-posobie-po-statisticheskoy-obrabotke-mediko-biologicheskikh-dannykh-11852324>

7. Suslov A.V., Semyonova E.F., Mitroshin A.N., Moiseeva I.Ya. [An experimental study of the formation of microecological, morphofunctional and immunological disorders against the background of antibacterial therapy]. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)* 2017; 15(4):55–59 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2017-4-55-59>

8. Kozlov V.A., Borisov A.G., Smirnova S.V., Savchenko A.A. [Practical Aspects of Diagnosis and Treatment of Immune Disorders: A Guide for Physicians]. Novosibirsk: Nauka; 2009 (in Russian). ISBN: 978-5-02-023237-2

9. Solovieva A.S., Lutcenko M.T. [Circulating immune complexes in pregnant woman under herpes virus infection]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2008; (1):54–56 (in Russian).

10. Hatzidaki E., Gourgiotis D., Manoura A., Korakaki E., Bossios A., Galanakis E., Giannakopoulou C. Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2005; 84(7):632–638. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00747.x>

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. Boytsova E.A., Azimurodova G.O., Kosenkova T.V. [Interleukin 4: biological functions and clinical importance in allergies development (review)]. *Preventive and Clinical Medicine* 2020; (2):70–79 (in Russian).

13. Lutsenko M.T. [Dynamics of cortisol activity in peripheral blood of pregnant women who suffered herpes-virus infection]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2010; (38):51–54 (in Russian).

14. Khaustova S.A., Shkurnikov M.U., Tonevitsky A.G. Short highly intense exercise causes changes in salivary concentrations of hydrocortisone and secretory IgA. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2010; 149(5):635–639.

<https://doi.org/10.1007/s10517-010-1012-2>

15. 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/ptol20198104143>

16. Sidorova I.S., Galinova I.L. [Endothelial dysfunction in the development of gestosis]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2006; 5(1):75–81 (in Russian).

Информация об авторах:

Леонид Гиршевич Нахамчен, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Виктор Павлович Колосов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: kolosov@amur.ru

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

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией 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: irina-andrievskaja@rambler.ru

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий 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: ishutina-na@mail.ru

Андрей Николаевич Одирев, д-р мед. наук, зав. лабораторией профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: bulleten.fpd@mail.ru

Александр Вениаминович Бушманов, канд. техн. наук, доцент, зав. кафедрой информационных и управляющих систем, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурский государственный университет»; e-mail: ciius@amursu.ru

Татьяна Владимировна Смирнова, канд. мед. наук, зам. директора по лечебной работе, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Елена Ивановна Карапетян, канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Author information:

Leonid G. Nakhamchen, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Victor P. Kolosov, MD, PhD, DSc (Med.), Academician of RAS, Professor, Scientific Director, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: kolosov@amur.ru

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

Irina A. Andrievskaya, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of 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: irina-andrievskaja@rambler.ru

Natalia A. Ishutina, PhD, DSc (Biol.), Leading 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: ishutina-na@mail.ru

Andrey N. Odireev, MD, PhD, DSc (Med.), Head of Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: bulleten.fpd@mail.ru

Aleksandr V. Bushmanov, PhD (Tech.), Associate Professor, Head of Department of Information and Control Systems, Amur State University, e-mail: ciius@amursu.ru

Tat'yana V. Smirnova, MD, PhD (Med.), Deputy Director on Clinical Work, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Elena I. Karapetyan, MD, PhD (Med.), Head of Department of Pulmonology, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru