

УДК 618.36-06:616.233-002-036.65 (612.018+616.073)578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-73-79

ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНАЯ И ДОППЛЕРОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТОГО БРОНХИТА, АССОЦИИРОВАННЫМ С РЕАКТИВАЦИЕЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Л.Г.Нахамчен¹, И.Н.Гориков¹, В.П.Колосов¹, А.Н.Одиреев¹, И.А.Андреевская¹, Н.А.Ишутина¹,
А.В.Бушманов², И.В.Довжикова¹

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. Дать иммуно-гормональную и доплерометрическую характеристику плацентарной недостаточности у беременных с обострением хронического простого бронхита, ассоциированным с реактивацией цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). **Материалы и методы.** В сыворотке крови исследовалась концентрация IL-1 β , IL-2 и прогестерона, а также определяли пульсационный индекс в правой маточной артерии (ПИ в ПМА) у 80 пациенток на 21-24 неделях гестации, неосложненных и осложненных обострением хронического простого бронхита, обусловленным реактивацией ЦМВИ. При ретроспективном анализе были сформированы 3 группы. Первая группа – 30 женщин с ЦМВ-серонегативной физиологической беременностью; вторая – 25 пациенток с хроническим простым бронхитом в стадии обострения, инициированного острой фазой ЦМВИ, приводящей к хронической компенсированной плацентарной недостаточности (ХКПН); третья – 25 женщин с обострением хронического простого бронхита ЦМВИ этиологии, вызывающим развитие хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН) в третьем триместре гестации. **Результаты.** В первой группе концентрация IL-1 β составляла 22,8 $\pm$ 2,02 пг/мл, IL-2 – 30,6 $\pm$ 2,34 пг/мл, прогестерона – 130,8 $\pm$ 8,19 нмоль/л, а величина ПИ в ПМА – 0,83 $\pm$ 0,04 отн. ед. У больных второй группы по сравнению с первой возрастал уровень IL-1 β в 3,82 раза ($p < 0,001$), IL-2 – в 2,55 раза ($p < 0,001$) и ПИ в ПМА – в 1,40 раза ($p < 0,001$) на фоне падения содержания прогестерона в 1,47 раза ($p < 0,001$). Третья группа в сравнении с первой характеризовалась подъёмом концентрации IL-1 β в 6,87 раза ($p < 0,001$), IL-2 – в 3,19 раза ($p < 0,001$) и ПИ в ПМА – в 1,66 раза ($p < 0,001$) при более низких показателях прогестерона (в 1,93 раза, $p < 0,001$). В третьей группе в отличие от второй наблюдали рост IL-1 β в 1,79 раза ($p < 0,001$), IL-2 – в 1,24 раза ($p < 0,05$) и ПИ в ПМА – в 1,17 раза ($p < 0,05$), а также снижение уровня прогестерона в 1,31 раза ($p < 0,01$). Отмечалось усиление взаимосвязи ПИ в ПМА с концентрацией IL-1 β ($r = 0,69$; $p < 0,001$), IL-2 ($r = 0,75$; $p < 0,001$) и прогестерона ($r = -0,55$; $p < 0,01$). **Заключение.** При обострении хронического простого бронхита во втором триместре гестации на фоне реактивации ЦМВИ, инициирующей развитие ХСПН, в сопоставлении с обострением бронхолегочной патологии аналогичной этиологии, определяющей формирование в последующем ХКПН, отмечается более выраженная системная воспалительная реакция, приводящая к угнетению синтеза прогестерона и повышению сопротивления току крови в ПМА.

Ключевые слова: интерлейкин-1, интерлейкин-2, прогестерон, правая маточная артерия, цитомегаловирусная инфекция, хронический простой бронхит, беременность, хроническая плацентарная недостаточность.

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: dcnf@dcnf.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: dcnf@dcnf.ru

Для цитирования:

Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Колосов В.П., Оди́реев А.Н., Андреевская И.А., Ишутина Н.А., Бушманов А.В., Довжикова И.В. Иммуно-гормональная и доплерометрическая характеристика плацентарной недостаточности у беременных с обострением хронического простого бронхита, ассоциированным с реактивацией цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып. 86. С. 73–79. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-73-79

For citation:

Nakhamchen L.G., Gorikov I.N., Kolosov V.P., Odireev A.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Bushmanov A.V., Dovzhikova I.V. Immuno-hormonal and dopplerometric characteristics of placental insufficiency in pregnant women with exacerbation of chronic bronchitis associated with reactivation of cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (86):73–79 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-73-79

IMMUNO-HORMONAL AND DOPPLEROMETRIC CHARACTERISTICS OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN PREGNANT WOMEN WITH EXACERBATION OF CHRONIC BRONCHITIS ASSOCIATED WITH REACTIVATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

L.G.Nakhamchen¹, I.N.Gorikov¹, V.P.Koloso¹, A.N.Odireev¹, I.A.Andrievskaya¹, N.A.Ishutina¹,
A.V.Bushmanov², I.V.Dovzhikova¹

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 give immune-hormonal and dopplerometric characteristics of placental insufficiency in pregnant women with exacerbation of chronic bronchitis associated with reactivation of cytomegalovirus infection (CMVI). **Materials and methods.** The concentration of IL-1 β , IL-2 and progesterone was studied in the blood serum, and the pulsation index (PI) in the right uterine artery (RUA) was determined in 80 patients at 21-24 weeks of gestation, uncomplicated and complicated by exacerbation of chronic simple bronchitis due to reactivation of CMVI. In a retrospective analysis, 3 groups were formed. The first group – 30 women with CMV-seronegative physiological pregnancy; the second – 25 patients with chronic bronchitis in the acute stage, initiated by the acute phase of CMVI, leading to chronic compensated placental insufficiency (CCPI); the third – 25 women with exacerbation of chronic bronchitis CMVI etiology, causing the development of chronic subcompensated placental insufficiency (CSPI) in the third trimester of gestation. **Results.** In the first group, the concentration of IL-1 β was 22.8 ± 0.02 pg/mL, IL-2 – 30.6 ± 2.34 pg/mL, progesterone – 130.8 ± 8.19 nmol/L, and the value of PI in RUA – 0.83 ± 0.04 rel. units. In patients of the second group, compared with the first, the level of IL-1 β increased by 3.82 times ($p < 0.001$), IL-2 – by 2.55 times ($p < 0.001$) and PI in the RUA – by 1.40 times ($p < 0.001$) against the background of a decrease in the progesterone concentration by 1.47 times ($p < 0.001$). The third group compared with the first was characterized by an increase in the concentration of IL-1 β by 6.87 times ($p < 0.001$), IL-2 – by 3.19 times ($p < 0.001$) and PI in RUA by 1.66 times ($p < 0.001$) with lower levels of progesterone (1.93 times, $p < 0.001$). In the third group, in contrast to the second one, an increase in IL-1 β was observed by 1.79 times ($p < 0.001$), IL-2 – by 1.24 times ($p < 0.05$) and PI in RUA – by 1.17 times ($p < 0.05$), as well as a decrease in progesterone levels by 1.31 times ($p < 0.01$). There was an increase in the relationship of PI in RUA with the concentration of IL-1 β ($r = 0.69$; $p < 0.001$), IL-2 ($r = 0.75$; $p < 0.001$) and progesterone ($r = -0.55$; $p < 0.01$). **Conclusion.** A more pronounced systemic inflammatory reaction, leading to inhibition of progesterone synthesis and increased resistance to blood flow at RUA develops in exacerbation of chronic bronchitis in the second trimester of gestation against the background of reactivation of CMVI, which initiates the development of CCPI, in comparison with the exacerbation of bronchopulmonary pathology of a similar etiology, which determines the formation of subsequent CCPI.

Key words: interleukin-1, interleukin-2, progesterone, right uterine artery, cytomegalovirus infection, chronic simple bronchitis, pregnancy, chronic placental insufficiency.

Обострение хронического простого бронхита, обусловленное реактивацией вирусной инфекции, проявляется системным воспалительным ответом [1] и нарушением уровня половых гормонов [2]. Одним из маркеров воспалительной реакции является IL-1 β , участвующий в стимуляции синтеза IL-2, уровня простагландина E₂, коллагена и активности коллагеназы [3]. Повышение выработки клетками эндотелия IL-1 β способствует локализации инфекционно-воспалительного процесса [4] и указывает на развитие внутриматочной инфекции [5].

Рост IL-2 инициирует повышение активности В-клеток и синтез антител, а также развитие аутоиммунных реакций [6]. В период гестации, иммуносупрессия, обусловленная прогестероном, объясняется его взаимодействием с ядерными рецепторами (PR), с помощью которых осуществляется регуляция иммунных и гемодинамических реакций [7]. Прогестерон сенситизирует β -адренорецепторы миометрия и способствует снижению контрактильной активности

мускулатуры матки за счет медиаторов симпатической нервной системы. В основе регулирующего влияния прогестерона на миометрий лежит его активное участие в работе ферментных систем, а также в поддержании иммунологической толерантности [8].

Цель работы – дать иммуно-гормональную и доплерометрическую характеристику плацентарной недостаточности у беременных с обострением хронического простого бронхита, ассоциированным с реактивацией цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ).

Материалы и методы исследования

У 80 женщин с физиологическим течением беременности и с беременностью, осложненной обострением хронического простого бронхита, ассоциированного с реактивацией ЦМВИ, в сыворотке крови исследовали концентрацию IL-1 β , IL-2 и прогестерона, а также определяли пульсационный индекс (ПИ) в правой маточной артерии (ПМА). Первую группу (контрольную) составили 30 ЦМВ-серонегативных женщин.

тивных женщин на 21-24 неделях физиологической беременности. Во вторую группу вошли 25 пациенток с хроническим простым бронхитом в стадии обострения, обусловленного острой фазой ЦМВИ, приводящей к формированию хронической компенсированной плацентарной недостаточности (ХКПН). Третья группа состояла из 25 женщин с обострением хронического простого бронхита ЦМВИ этиологии, вызывающим развитие хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН) в третьем триместре гестации.

Диагностика обострения хронического простого бронхита проводилась с использованием клинических и функциональных методов исследования, а обострения ЦМВИ – с помощью молекулярно-генетического и иммуноферментного анализа. Верификация степени тяжести ХПН осуществлялась посредством выявления специфических функциональных и морфологических критериев [9, 10].

Для определения в крови у беременных содержания IL-1 β , IL-2 и прогестерона использовались, соответственно, наборы: «Интерлейкин 1- β ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест»), «Цитокин» (Санкт-Петербург) и «Стероид-ИФА-прогестерон» (ООО «Алькор Био», Санкт-Петербург).

Допплерометрическое исследование кровотока в правой маточной артерии на 21-24 неделях гестации проводилось с помощью датчика 5 МГц на аппарате ALOKA SSD-1700 (Япония). У обследованных женщин рассчитывали пульсационный индекс (ПИ) по формуле (А-В)/С (отн. ед.), где А – максимальная скорость кровотока в систолу; В – минимальная скорость кровотока в диастолу; С – средняя скорость кровотока в течение сердечного цикла.

Забор крови для исследования и проведение доплерометрии маточных артерий проводились у беременных с их согласия, а также с соблюдением требований Хельсинкской Всемирной медицинской ас-

социации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2013) и Правил клинической практики в Российской Федерации, утвержденных приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266. Исследование получило одобрение Комитета по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Оценка значимости различий между группами осуществлялась с помощью t-критерия Стьюдента. Сила и направленность связей между показателями оценивались посредством корреляционного анализа (r). Различия были статистически значимыми при $p < 0,05$.

С целью установления взаимосвязи между провоспалительными цитокинами и гормонами в исследуемых группах использовали метод аппроксимации кривой серии точек, полученных из экспериментальных данных (программа CurveFitting (Maple)) [11].

Результаты исследования и их обсуждение

У женщин первой группы в сыворотке периферической крови концентрация IL-1 β равнялась $22,8 \pm 2,02$ пг/мл, IL-2 – $30,6 \pm 2,34$ пг/мл, прогестерона – $130,8 \pm 8,19$ нмоль/л, а ПИ в правой маточной артерии – $0,83 \pm 0,04$ отн. ед. (табл.). В этой группе между уровнем IL-2 и прогестероном определялась слабая прямая корреляция ($r = 0,44$; $p < 0,05$), иллюстрирующая характер иммуно-гормональных отношений [12]. Во второй группе, в отличие от первой, отмечалось увеличение содержания IL-1 β в 3,82 раза ($p < 0,001$), IL-2 – в 2,55 раза ($p < 0,001$) и ПИ в ПМА – в 1,40 раза ($p < 0,001$) при снижении уровня прогестерона в 1,47 раза ($p < 0,001$). У пациенток второй группы регистрировалась слабая зависимость между ПИ в ПМА, концентрацией IL-1 β , IL-2 и прогестерона, соответственно, $r = 0,49$ ($p < 0,01$), $r = 0,40$ ($p < 0,05$) и $r = -0,44$ ($p < 0,05$).

Таблица

Изменение содержания IL-1 β , IL-2, прогестерона и показателей пульсационного индекса (ПИ) в правой маточной артерии (ПМА) на 21-24 неделях гестации у женщин в исследуемых группах (M $\pm$ m)

Показатели	Исследуемые группы		
	Первая	Вторая	Третья
IL-1 β , пг/мл	$22,8 \pm 2,02$	$87,3 \pm 4,98$ $p < 0,001$	$156,8 \pm 5,39$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$
IL-2, пг/мл	$30,6 \pm 2,34$	$78,3 \pm 4,91$ $p < 0,001$	$97,7 \pm 5,62$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,05$
Прогестерон, нмоль/л	$130,8 \pm 8,19$	$88,7 \pm 5,44$ $p < 0,001$	$67,7 \pm 4,78$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,05$
ПИ ПМА, отн. ед.	$0,83 \pm 0,04$	$1,17 \pm 0,04$ $p < 0,001$	$1,38 \pm 0,07$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,05$

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

Вышеуказанные корреляционные связи указывали на важную роль активации Th1-звена клеточного иммунитета в регуляции сосудистого сопротивления в исследуемой артерии матки при формировании в последующем ХКПН.

В третьей группе по сравнению с первой определялись более высокие показатели IL-1 β (в 6,87 раза, $p < 0,001$), IL-2 (в 3,19 раза, $p < 0,001$) и ПИ в ПМА (в 1,66 раза, $p < 0,001$) на фоне снижения значений прогестерона (в 1,93 раза, $p < 0,001$). У женщин третьей группы в сопоставлении со второй возрастал уровень IL-1 β в 1,79 раза ($p < 0,001$), IL-2 – в 1,24 раза ($p < 0,05$) и ПИ в ПМА – в 1,17 раза ($p < 0,05$) при снижении содержания прогестерона в 1,31 раза ($p < 0,01$). При этом диагностировалось усиление взаимосвязи ПИ в ПМА с концентрацией IL-1 β ($r = 0,69$; $p < 0,001$), IL-2 ($r = 0,75$; $p < 0,001$) и прогестерона ($r = -0,55$; $p < 0,01$). Обнаруживалась позитивная корреляция уровня IL-1 β и IL-2 ($r = 0,53$; $p < 0,01$), отражающая существующую между ними зависимость [13]. Определялись отрицательные связи между IL-1 β и прогестероном ($r = -0,51$; $p < 0,01$), а также между IL-2 и половым гормоном ($r = -0,62$; $p < 0,001$), иллюстрирующие участие провоспалительных цитокинов в угнетении стероидогенеза.

У пациенток с обострением хронического простого бронхита, ассоциированного с реактивацией ЦМВИ, инициирующей развитие в последующем ХКПН, с помощью метода аппроксимации кривой четко документировалась взаимосвязь IL-1 β , IL-2 и прогестерона, которая описывалась в виде параболы (рис. 1), на которой визуализировались точки, отражающие максимальные, минимальные и средние значения этих показателей. Математически они были представлены в виде уравнения: $Y = -13,8 \cdot x^2 + 34,6 \cdot x + 82,6$.

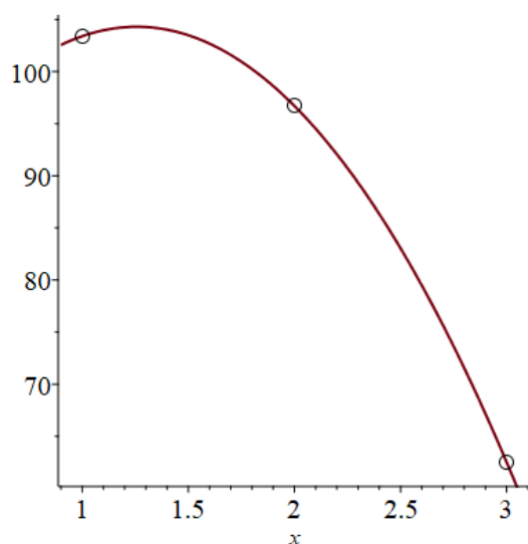


Рис. 1. Взаимосвязь концентрации IL-1 β , IL-2 и прогестерона у женщин во втором триместре беременности с обострением хронического простого бронхита, обусловленного реактивацией ЦМВИ, приводящей к развитию ХКПН.

Во втором триместре беременности на фоне обострения хронического простого бронхита, инициированного реактивацией ЦМВИ, приводящей к формированию ХСПН, документировалось изменение связи между содержанием в сыворотке крови IL-1 β , IL-2 и прогестероном. Они были представлены параболой, на которой выявлялись более высокие параметры иммунных и гормональных маркеров (рис. 2).

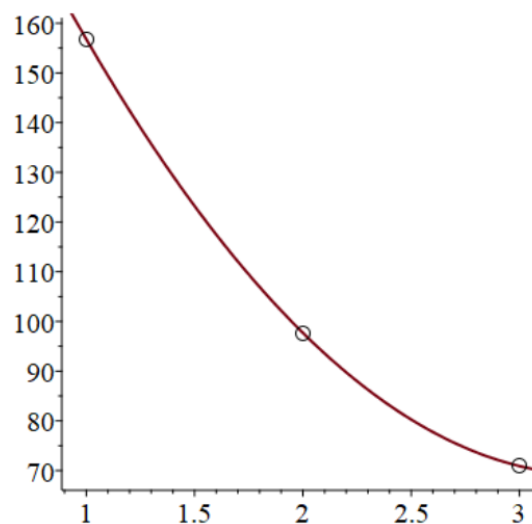


Рис. 2. Взаимосвязь концентрации IL-1 β , IL-2 и прогестерона у женщин во втором триместре беременности с обострением хронического простого бронхита, обусловленного реактивацией ЦМВИ, приводящей к развитию ХСПН.

При математическом анализе вышеуказанные показатели рассчитывались по формуле: $Y = 16,2 \cdot x^2 - 107,6 \cdot x + 248$.

Можно предположить, что повышение в сыворотке крови IL-1 β у женщин с обострением хронического простого бронхита ЦМВИ этиологии, предопределяющим формирование ХСПН, оказывает стимулирующее влияние на Т-лимфоциты, повышает активность протеинкиназы С и уровень ионов кальция в цитоплазме клетки. IL-1 β одновременно с антигеном инициирует синтез IL-2 и максимально выраженную экспрессию рецепторов к интерлейкину 2 – IL-2R α (CD25), IL-2R β (CD122) и маркеров γ -цепи (CD132) [13]. Это стимулирует пролиферацию В-клеток, синтез иммуноглобулинов, рост и дифференцировку клеточных элементов трофобласта [3], а также развитие вазоспастических реакций [14].

Следует отметить, что у пациенток с обострением хронического простого бронхита при реактивации ЦМВИ во втором триместре гестации, определяющей в последующем развитие ХСПН, в сопоставлении с женщинами, перенесшими хронический простой бронхит в стадии обострения, инициированного острой фазой ЦМВИ, приводящей к ХКПН, более выраженный системный воспалительный ответ и падение уровня прогестерона способствуют повышению ПИ в

ПМА. При этом устанавливаются значимые иммуно-иммунные, иммуно-гормональные и иммуно-доплерометрические связи, определяющие формирование хронической плацентарной дисфункции в третьем триместре беременности.

Выводы

1. Во втором триместре гестации у женщин с хроническим простым бронхитом в стадии обострения, инициированного острой фазой ЦМВИ, приводящей к формированию ХКПН, по сравнению с физиологическим течением беременности, возрастают показатели сыровоточного IL-1 β , IL-2 и ПИ в ПМА на фоне отсутствия статистически значимого изменения уровня прогестерона. Это иллюстрирует участие системного воспалительного ответа в изменении регуляции сосудистого сопротивления в бассейне маточной артерии.

2. При обострении хронического простого бронхита во втором триместре беременности, ассоциированном с ЦМВИ и развитием в последующем ХСПН, в отличие от такового у пациенток с аналогичной бронхолегочной патологией, обусловленной реактивацией ЦМВИ и формированием ХКПН, диагностируется более высокое содержание IL-1 β , IL-2 в сыровотке крови и ПИ в ПМА, и более низкая концентрация прогестерона. Изменение иммунных, гормональных и доплерометрических параметров иллюстрирует их важное значение в развитии хронической плацентарной дисфункции более тяжелой степени тяжести в третьем триместре гестации.

3. На 21-24 неделях гестации хронический простой бронхит в стадии обострения, обусловленного реактивацией ЦМВИ, приводящей к развитию ХСПН, по сравнению с обострением хронического простого бронхита, обусловленного реактивацией ЦМВИ, инициирующей формирование ХКПН, регистрируются более тесные корреляционные связи показателя сосудистого сопротивления в ПМА, IL-1 β , IL-2 и прогестерона.

4. У женщин во втором триместре гестации при обострении хронического простого бронхита ЦМВИ этиологии, инициирующей в последующем появление симптомов ХСПН, в сравнении с пациентками с хроническим простым бронхитом в стадии обострения, обусловленного реактивацией ЦМВИ, приводящей к развитию ХКПН, в патогенезе плацентарной дисфункции возрастает роль межсистемных интеграционных иммуно-гормональных связей, которые документируются с помощью метода аппроксимации кривой.

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. 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/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173
2. Gorikov I.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Petrova K.K., Prikhodko N.G., Pavlenko V.I., Kolesov V.P. Estrogen deficiency and its manifestations in pregnant women with exacerbation of chronic simple bronchitis of cytomegalovirus etiology // Eur. Respir. J. 2021. Vol.58, Iss.65 (Suppl). A1891. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA1891>
3. 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. EDN: HVLCMB
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. EDN: PGPFUN
5. 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. EDN: XVFQNB. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.1.40-5>
6. Прохоренко Т.С., Саприна Т.В., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Ворожцова И.Н., Мартынова С.Ю., Резцова В.М., Васильева О.А., Латыпова В.Н. Роль интерлейкина-2 и интерлейкина-4 и их рецепторов в иммуопосредованных механизмах развития аутоиммунного тиреоидита // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2011. Т.26, №4-2. С.186–189. EDN: OPZYIN
7. Chen H., Malentacchi F., Fambrini M., Harrath A.H., Huang H., Petraglia F. Epigenetics of estrogen and progesterone receptors in endometriosis // Reprod. Sci. 2020. Vol.27, Iss.11. P.1967–1974. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00226-2>
8. Репина М.А. Прогестерон и беременность // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т.60, №3. С.130–135. EDN: OFSQVF

9. Стрижаков А.Н., Волощук И.Н., Тимохина Е.В., Козлова У.А. Морфофункциональные изменения в плаценте при плацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. Т.9, №2. С.5–11. EDN: MUXGML.
10. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей. М.: Медицина; 1999. 448 с. ISBN: 978-5-225-02775-9
11. 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-dannyh-11852324>
12. Воеводин Д.А., Розанова Г.Н. Цитокингормональные взаимодействия: положение об иммуноэндокринной регуляторной системе // Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского. 2006. Т.85, №1. С.95–102. EDN: KZDYRP.
13. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с. ISBN: 978-5-9704-4655-3
14. Проворов В.М., Будневский А.В., Семенова Г.Г., Шишкина Е.С. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. 2015. Т.93, №2. С.5–9. EDN: TKPJSX.

REFERENCES

1. 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/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173
2. Gorikov I.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Petrova K.K., Prikhodko N.G., Pavlenko V.I., Kolosov V.P. Estrogen deficiency and its manifestations in pregnant women with exacerbation of chronic simple bronchitis of cytomegalovirus etiology. *Eur. Respir. J.* 2021; 58(65 Suppl):A1891. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA1891>
3. Ryazantseva N.V., Novitskii V.V., Belokon V.V., Zima A.P., Zhukova O.B., Naslednikova I.O., Litvinova L.S., Kolobovnikova Yu.V., Chasovskih N.U. [Cytokines and antiviral immunity]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2006; 37(4): 33–44 (in Russian).
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. Dolgushina V.F., Dolgushin I.I., Kurnosenko I.V., Lebedeva Yu.V. [Clinical and immunological criteria of intrauterine infection]. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology* 2017; (1):40–45 (in Russian). <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.1.40-5>.
6. Prokhorenko T.S., Saprina T.V., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V., Vorozhtsova I.N., Martinova S.Yu., Reztsova V.M., Vasilyeva O.A., Latypova V.N. [Role of IL-2 and IL-4, and their receptors in immune mechanisms of autoimmune thyroiditis]. *Siberian Medical Journal (Tomsk)* 2011; 26(4-2):186–189 (in Russian).
7. Chen H., Malentacchi F., Fambrini M., Harrath A.H., Huang H., Petraglia F. Epigenetics of estrogen and progesterone receptors in endometriosis. *Pepr. Sci.* 2020; 27(11):1967–1974. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00226-2>
8. Repina M.A. [Progesterone and pregnancy]. *Journal of Obstetrics and Womens Diseases* 2011; 60(30):130–135 (in Russian).
9. Strizhakov A.N., Voloshchuk I.N., Timokhina E.V., Kozlova U.A. [Morphofunctional changes in the placenta with placental insufficiency of varying severity]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2010; 9(2):5–11 (in Russian).
10. Milovanov A.P. [Pathology of the mother-placenta-fetus system]. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian). ISBN: 978-5-225-02775-9
11. 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-dannyh-11852324>
12. Voevodin D.A., Rozanova G.N. [Cytokines-hormones interrelation – concept of immune-endocrine regulatory system]. *Pediatrics (Journal named after G.N.Speransky)* 2006; 85(1):95–102 (in Russian).
13. Haitov R.M. [Immunology: textbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-4655-3.
14. Provotorov V.M., Budnevsky A.V., Semenova 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.

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

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

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

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: bulletin.fpd@mail.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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

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

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: ciuus@amursu.ru

Инна Викторовна Довжикова, 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: dov_kova100@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8938-3594>

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

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

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

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: bulletin.fpd@mail.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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

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

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

Inna V. Dovzhikova, 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: dov_kova100@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8938-3594>

Поступила 28.09.2022
Принята к печати 20.10.2022

Received September 28, 2022
Accepted October 20, 2022