

УДК 618.36-008:616.248-036.65]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-111-116

**ИЗМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ОБОСТРЕНИЕМ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ РЕАКТИВАЦИЕЙ  
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ  
БЕРЕМЕННОСТИ**

И.А.Андриевская<sup>1</sup>, Л.Г.Нахамчен<sup>1</sup>, И.Н.Гориков<sup>1</sup>, Н.А.Ишутина<sup>1</sup>, А.Н.Одиреев<sup>1</sup>, А.В.Прокopenko<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Изучить изменения цитокинового статуса у женщин с обострением бронхиальной астмы (БА), обусловленным реактивацией цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре гестации. **Материалы и методы.** Проводилась оценка концентрации провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-2) в сыворотке крови у 112 женщин во втором триместре беременности, неосложненном и осложненном обострением БА, обусловленным реактивацией ЦМВИ. В первую группу были включены 30 женщин, серонегативных по ЦМВИ, с неосложненной беременностью. Вторая группа состояла из 30 пациенток с БА легкой степени тяжести в стадии обострения, ассоциированной с ЦМВИ, инициирующей формирование хронической компенсированной плацентарной недостаточности. Третья группа была представлена 27 больными БА средней степени тяжести в стадии обострения, индуцированного реактивацией ЦМВИ, приводящей к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности. В четвертую группу вошли 25 женщин с БА средней степени тяжести в стадии обострения, обусловленного острой фазой ЦМВИ, индуцирующей развитие хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности. **Результаты.** Установлено, что в сыворотке крови у женщин первой группы концентрация TNF $\alpha$  составляла (Me) 21,5 (13,8–30,1) пг/мл, IL-1 $\beta$  – 18,2 (13,6–34,0) пг/мл, IFN $\gamma$  – 137,4 (109,5–174,2) пг/мл и IL-2 – 29,8 (21,0–38,9) пг/мл. У пациенток второй группы по сравнению с первой отмечалось увеличение уровня TNF $\alpha$  в 3,79 раза (p=0,000001), IL-1 $\beta$  – в 4,8 раза (p=0,000001), IFN $\gamma$  – в 1,73 раза (p=0,000001) и IL-2 – в 2,91 раза (p=0,000001). В третьей группе в отличие от второй не обнаруживались значимые различия между концентрацией TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$  и IL-2. У больных четвертой группы в сопоставлении с третьей группой регистрировались более высокие значения TNF $\alpha$  (в 1,35 раза, p=0,00507), IL-1 $\beta$  (в 1,86 раза, p=0,000001), IFN $\gamma$  (в 1,31 раза, p=0,000167) и IL-2 (в 1,5 раза, p=0,0056). **Заключение.** При обострении БА средней степени тяжести цитомегаловирусной этиологии, приводящей к хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, в сравнении с БА средней степени тяжести, обусловленной реактивацией ЦМВИ, инициирующей формирование хронической компенсированной плацентарной недостаточности, максимально выражена активация системного воспалительного ответа, приводящая к стимуляции миграции моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления на уровне мелких бронхов, к нарушению межсистемных взаимоотношений и к гемодинамической дисфункции плаценты.

**Ключевые слова:** провоспалительные цитокины, беременность, обострение бронхиальной астмы, цитомегаловирусная инфекция.

**Контактная информация**

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, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

**Correspondence should be addressed to**

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, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

**Для цитирования:**

Андриевская И.А., Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Ишутина Н.А., Одиреев А.Н., Прокopenko А.В. Изменение цитокинового статуса у женщин с обострением бронхиальной астмы, обусловленным реактивацией цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.111–116. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-111-116

**For citation:**

Andrievskaya I.A., Nakhamchen L.G., Gorikov I.N., Ishutina N.A., Odireev A.N., Prokopenko A.V. Changes in the cytokine status in women with exacerbation of bronchial asthma due to reactivation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):111–116 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-111-116

## CHANGES IN THE CYTOKINE STATUS IN WOMEN WITH EXACERBATION OF BRONCHIAL ASTHMA DUE TO REACTIVATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

I.A.Andrievskaya<sup>1</sup>, L.G.Nakhamchen<sup>1</sup>, I.N.Gorikov<sup>1</sup>, N.A.Ishutina<sup>1</sup>, A.N.Odireev<sup>1</sup>, A.V.Prokopenko<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

**SUMMARY. Aim.** To study changes in the cytokine status in women with exacerbation of bronchial asthma caused by reactivation of cytomegalovirus infection (CMVI) in the second trimester of gestation. **Materials and methods.** The concentration of pro-inflammatory cytokines (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-2) in blood serum was assessed in 112 women in the second trimester of pregnancy, uncomplicated and complicated by exacerbation of asthma caused by reactivation of CMVI. The first group included 30 women seronegative for CMVI with uncomplicated pregnancy. The second group consisted of 30 patients with exacerbation of mild asthma associated with CMVI, initiating the formation of chronic compensated placental insufficiency. The third group consisted of 27 patients with exacerbation of moderate asthma induced by CMVI reactivation leading to the development of chronic compensated placental insufficiency. The fourth group included 25 women with exacerbation of moderate asthma due to the acute phase of CMVI, which induces the development of chronic subcompensated placental insufficiency. **Results.** It was found that in the blood serum of women of the first group, the concentration of TNF $\alpha$  was (Me) 21.5 (13.8–30.1) pg/mL, IL-1 $\beta$  – 18.2 (13.6–34.0) pg/mL, IFN $\gamma$  – 137.4 (109.5–174.2) pg/mL and IL-2 – 29.8 (21.0–38.9) pg/mL. In patients of the second group, compared with the first one, there was an increase in the level of TNF $\alpha$  by 3.79 times ( $p=0.000001$ ), IL-1 $\beta$  – by 4.8 times ( $p=0.000001$ ), IFN $\gamma$  – by 1.73 times ( $p=0.000001$ ) and IL-2 by 2.91 times ( $p=0.000001$ ). In the third group, unlike the second one, no significant differences were found between the concentrations of TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , and IL-2. In patients of the fourth group, in comparison with the third group, higher values of TNF $\alpha$  (1.35 times,  $p=0.00507$ ), IL-1 $\beta$  (1.86 times,  $p=0.000001$ ), IFN $\gamma$  (1.31 times,  $p=0.000167$ ), and IL-2 (1.5 times,  $p=0.0056$ ) were registered. **Conclusion.** During exacerbation of moderate asthma of cytomegalovirus etiology, leading to chronic subcompensated placental insufficiency, in comparison with exacerbation of moderate asthma caused by reactivation of CMVI, initiating the formation of chronic compensated placental insufficiency, activation of the systemic inflammatory response is most pronounced, leading to stimulation of the migration of monocytes, lymphocytes and neutrophils to the focus of inflammation at the level of small bronchi; also leading to disruption of intersystem relationships and to hemodynamic dysfunction of the placenta.

*Keywords: pro-inflammatory cytokines, pregnancy, exacerbation of bronchial asthma, cytomegalovirus infection.*

При обострении бронхиальной астмы (БА) в период беременности возрастает риск развития хронической плацентарной недостаточности [1, 2]. В патогенезе плацентарной дисфункции важная роль отводится повышению уровня провоспалительных цитокинов, приводящих к нарушению межсистемных мембранно-клеточных взаимоотношений [3]. Несмотря на известную роль системного воспалительного ответа как триггера локальных процессов на уровне бронхиального дерева [4] и плаценты [5], до настоящего времени не исследовалась роль нарушения цитокинового профиля у пациенток с астмой легкой и средней степени тяжести с обострениями цитомегаловирусной этиологии, в развитии хронической плацентарной недостаточности различной степени тяжести.

Цель исследования – изучить изменения цитокинового статуса у женщин с обострением БА, обусловленным реактивацией цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре гестации.

### Материалы и методы исследования

Оценивалась концентрация провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-2) в сыворотке крови у 112 женщин во втором триместре беременности, не-

осложненным и осложненным обострением БА, обусловленным реактивацией ЦМВИ. В первую группу были включены 30 женщин, серонегативных по ЦМВИ, с неосложненной беременностью. Вторая группа состояла из 30 пациенток с БА легкой степени тяжести в стадии обострения, ассоциированной с ЦМВИ, инициирующей формирование хронической компенсированной плацентарной недостаточности. Третья группа была представлена 27 больными БА средней степени тяжести в стадии обострения, индуцированного реактивацией ЦМВИ, приводящей к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности. В четвертую группу вошли 25 женщин с БА средней степени тяжести в стадии обострения, обусловленного острой фазой ЦМВИ, индуцирующей развитие хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности.

Критериями включения в исследование были: возраст 18–35 лет; одноплодная серонегативная беременность; отсутствие у женщин генетических, эндокринных, иммунологических и анатомических маркеров угрозы прерывания беременности; отрицательные результаты верификации респираторной вирусной инфекции и TORCH-инфекций; отсутствие

врожденных пороков развития сердца, легких, почек и матки, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологии, приводящих к нарушению функционального состояния органов и систем; женщины с анамнезом, неотягощенным синдромом потери плода; БА легкой степени тяжести в стадии обострения, инициированного реактивацией ЦМВИ во втором триместре беременности, приводящей к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре гестации; БА средней степени тяжести в стадии обострения, обусловленного активной формой ЦМВИ во втором триместре гестации, приводящей к формированию хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности; согласие на проведение исследований.

Критерии исключения: женщины с первичной ЦМВИ и герпетической инфекцией; возраст пациенток менее 18 и более 35 лет с многоплодной и индуцированной беременностью; обострение БА легкой и средней степени тяжести, инициированное вирусами респираторной группы и инфекциями, передающимися половым путем; верифицированный у женщин гепатит А, В и С, а также ВИЧ-инфекция; больные с аномалиями развития, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологией, инициирующих функциональную несостоятельность органов и систем; женщины с синдромом потери плода; рубец на матке и аномалии её развития; крупный плод и врожденные пороки его развития; пациентки, которые не дали согласия на проведение иммунологических исследований.

Диагностика реактивации ЦМВИ у беременных осуществлялась при обнаружении антител IgM и IgG к ЦМВ, индекса avidности антител IgG к ЦМВ более 65%, а также ДНК ЦМВ.

В сыворотке крови у пациенток исследовалось содержание (пг/мл) фактора некроза опухолей альфа (TNF $\alpha$ ), интерлейкина-1 (IL-1 $\beta$ ), интерферона-гамма (IFN $\gamma$ ) и интерлейкина-2 (IL-2) с помощью наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) и «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Перед проведением исследования у всех пациенток получено согласие, были соблюдены требования Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нормативных документов «Правила надлежащей клинической практики в РФ», утвержденных Приказом МЗ РФ №200 от 01.04.2016. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепринятыми нормами международного права.

Установление достоверности различия значений сравниваемых показателей между разными выборками проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни с поправками Бонфферони на множественные сравне-

ния. Определялась медиана (Me) и интерквартильный размах 25-75-й процентиля (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

У пациенток второй группы в отличие от первой наблюдалось увеличение в сыворотке периферической крови концентрации TNF $\alpha$  в 3,79 раза ( $p=0,000001$ ), IL-1 $\beta$  – в 4,8 раза ( $p=0,000001$ ), IFN $\gamma$  – в 1,73 раза ( $p=0,000001$ ) и IL-2 – в 2,91 раза ( $p=0,000001$ ) (табл.). По-видимому, более высокий уровень провоспалительных цитокинов инициировал миграцию иммунцитов в очаги инфекционно-воспалительных изменений в мелких бронхах [6], что способствовало: 1) угнетению репродукции возбудителей внутри эпителиоцитов; 2) участию NK и цитотоксических лимфоцитов в удалении продуктов деструкции из клеток; 3) формированию защиты от вирусных частиц рядом расположенных незараженных эпителиоцитов; 4) стимуляции выработки IFN $\gamma$ ; 5) запуску реакций перераспределения Т-лимфоцитов; 6) активации в клетках экспрессии генов IL-1 и TNF $\alpha$ ; 7) стимуляции синтеза других провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [7, 8].

Повышение уровня IL-2 способствует повышению пролиферативной активности и изменению дифференцировки Т-клеток, стимуляции цитолиза с участием NK, пролиферативных реакций в В-клетках, а также образования иммуноглобулинов [9].

В третьей группе в сравнении с первой регистрировалось увеличение концентрации в сыворотке крови TNF $\alpha$  в 3,98 раза ( $p=0,000001$ ), IL-1 $\beta$  – в 4,88 раза ( $p=0,000001$ ), IFN $\gamma$  – в 1,83 раза ( $p=0,000001$ ) и IL-2 – в 2,56 раза ( $p=0,000001$ ). В то же время между содержанием провоспалительных цитокинов в третьей и второй группах не обнаруживались статистически значимые различия (табл.), что указывало на однотипные механизмы регуляции межсистемных взаимоотношений при формировании хронической компенсированной плацентарной недостаточности при обострении астмы легкой и средней степени тяжести цитомегаловирусной этиологии.

У пациенток четвертой группы в сопоставлении с первой возрастала концентрация в сыворотке периферической крови TNF $\alpha$  в 5,41 раза ( $p=0,000001$ ), IL-1 $\beta$  – в 9,1 раза ( $p=0,000001$ ), IFN $\gamma$  – в 2,41 раза ( $p=0,000001$ ) и IL-2 – в 3,85 раза ( $p=0,000001$ ). Четвертая группа отличалась от второй более высокими показателями TNF $\alpha$  (в 1,42 раза,  $p=0,0016$ ), IL-1 $\beta$  (в 1,89 раза,  $p=0,000001$ ), IFN $\gamma$  (в 1,39 раза,  $p=0,000007$ ) и IL-2 (в 1,32 раза,  $p=0,000987$ ). При оценке цитокинового статуса больных в четвертой группе в отличие от пациенток в третьей группе обнаруживалось увеличение TNF $\alpha$  в 1,35 раза ( $p=0,00507$ ), IL-1 $\beta$  – в 1,86 раза ( $p=0,000001$ ), IFN $\gamma$  – в 1,31 раза ( $p=0,000167$ ) и IL-2 – в 1,5 раза ( $p=0,0056$ ) (табл.). Вышеуказанное позволяет заключить, что подъём концентрации провоспалитель-

ных цитокинов в сыворотке крови в случае обострения БА во втором триместре гестации на фоне острой фазы ЦМВИ, приводящей к формированию хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности

в третьем триместре беременности, является одним из механизмов идентификации патогена, стимуляции локальных воспалительных изменений и сенсибилизации женского организма [10].

Таблица

**Изменение содержания цитокинов у женщин на 21-24 неделях беременности в исследуемых группах Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)**

Показатели, пг/мл	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
TNF $\alpha$	21,5 (13,8–30,1)	81,5 (67,6–103,6) p <sub>1</sub> =0,000001	85,7 (73,4–109,5) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,485	116,5 (84,2–142,7) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,0016 p <sub>3</sub> =0,00507
IL-1 $\beta$	18,2 (13,6–34,0)	87,5 (75,5–97,3) p <sub>1</sub> =0,000001	88,9 (76,5–116,7) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,467	165,7 (148,0–185,7) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,000001 p <sub>3</sub> =0,000001
IFN $\gamma$	137,4 (109,5–174,2)	238,9 (181,0–308,5) p <sub>1</sub> =0,000001	252,3 (207,6–318,0) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,182	332,4 (288,7–382,7) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,000007 p <sub>3</sub> =0,000167
IL-2	29,8 (21,0–38,9)	86,8 (65,0–103,4) p <sub>1</sub> =0,000001	76,4 (66,8–115,8) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,494	114,8 (84,3–136,5) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,000987 p <sub>3</sub> =0,0056

*Примечание:* p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий по сравнению с первой группой; p<sub>2</sub> – по сравнению со второй группой; p<sub>3</sub> – по сравнению с третьей группой.

**Выводы**

1. У пациенток с БА легкой степени тяжести при обострении, инициированном реактивацией ЦМВИ во втором триместре гестации, приводящем к формированию хронической компенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности, по сравнению с женщинами с неосложненным течением беременности, в сыворотке периферической крови диагностируются более высокие показатели TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$  и IL-2. Изменение цитокинового статуса у беременных при вирусиндуцированной бронхолегочной патологии указывает на преобладание активации Th-1 клеточного иммунного ответа.

2. При БА средней степени тяжести в стадии обострения, обусловленного острой фазой ЦМВИ во втором триместре гестации, приводящей к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности, по сравнению с БА легкой степени тяжести в стадии обострения цитомегаловирусной этиологии, определяющей формирование хронической компенсированной плацентарной дисфункции, не обнаруживаются значимые различия концентрации в сыворотке крови TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$  и IL-2. Вышеуказанные показатели отражают однотипные механизмы иммунного контроля бронхиальной проходимости, а также роста и дифференцировки трофобласта и васкуляризации

ворсин при развитии хронической плацентарной недостаточности.

3. Обострение БА средней степени тяжести, инициированное реактивацией ЦМВИ на 21-24 неделях беременности, приводящей к хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, в сопоставлении с больными БА средней степени тяжести в стадии обострения, обусловленного ЦМВИ, индуцирующего развитие хронической компенсированной плацентарной недостаточности, сопровождается более высокими значениями TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$  и IL-2 в сыворотке периферической крови. Обусловленная вирусом максимально выраженная стимуляция Th1-клеточного звена иммунитета отражает его важное значение в патогенезе хронической плацентарной дисфункции на более поздних сроках 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. Ландышев Ю.С., Приходько О.Б., Романцова Е.Б. Бронхиальная астма у беременных // Тихоокеанский медицинский журнал. 2004. №2. С.48–49. EDN: HKZVKV.
2. Ермакова М.К., Галиева Э.И., Матвеева Л.П. Состояние плацент у женщин, страдающих бронхиальной астмой // Морфологические ведомости. 2008. №3-4. С.169–170. EDN: MKUJUN.
3. Щербakov В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Обухова О.О., Трунов А.Н. Возможное влияние внеплаточного и плацентарного воспаления на активацию иммунной системы беременной и прогнозируемое развитие плода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021. Т.21, №2. С.14–20. EDN: IOZOXR. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212102114>
4. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Васильева М.С., Лавренюк В.В. Нейроопосредованные и эндотелийзависимые механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких // Терапевтический архив. 2020. Т.92, №3. С.116–124. EDN: RBEAAZ. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000347>
5. Меджидова М.К., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Курчакова Т.А., Кокоева Д.Н. Роль синдрома системного воспалительного ответа в развитии преждевременных родов // Проблемы репродукции. 2016. Т.22, №2. С.116–120. EDN: WBFJEX.
6. Булгакова В.А. Модификаторы лейкотриенов при вирус-индуцированной бронхиальной астме у детей (часть 1) // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2013. №3(34). С.12–15. EDN: WXCMCN.
7. Нестерова И.В., Нгуен Т.З.Л. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в реализации противовирусной защиты // Аллергология и иммунология. 2017. Т.18, №4. С.204–207. EDN: XMFUZZ.
8. Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П., Наровлянский А.Н. Интерфероновый статус как метод определения неспецифических биомаркеров иммунопатологии человека // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019. Т.96, №3. С.91–99. EDN: JMOGDB. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-3-91-99>
9. 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.
10. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал. 2013. Т.13, №3. С.18–38. EDN: RLNKYT.

## REFERENCES

1. Landyshev Yu.S., Prikhodko O.B., Romantsova E.B. [Bronchial asthma at pregnant women]. *Pacific Medical Journal* 2004; (2):48–49 (in Russian). <https://elibrary.ru/hkzvkv>
2. Ermakova M.K., Galieva E.I., Matveeva L.P. [Condition placent of asthmatic females]. *Morphological Newsletter* 2008; (3-4):169–170 (in Russian). <https://elibrary.ru/mkujun>
3. Shcherbakov V.I., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Obukhova O.O., Trunov A.N. [Possible influence of ectopic and placental inflammation on the activation of the immune system of a pregnant woman and programmed development of the fetus]. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2021; 21(2):14–20 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush20212102114>
4. Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Vasileva M.S., Lavrenyuk V.V. [Endothelium-related and neuro-mediated mechanisms of emphysema development in chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskii arkhiv* 2020; 92(3):116–124 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000347>
5. Medzidova M.K., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Kurchakova T.A., Kokoeva D.N. [The role of systemic inflammatory response syndrome in preterm labour development]. *Russian Journal of Human Reproduction* 2016; 22(2):116–120 (in Russian). <https://elibrary.ru/wbfjex>
6. Bulgakova V.A. [Leukotriene modifiers in virus-induced asthma in children]. *Allergology and Immunology in Pediatrics* 2013; (3):12–15 (in Russian). <https://elibrary.ru/wxcmcn>
7. Nesterova I.V., Nguyen T.D.L. [The dual role of neutrophilic granulocytes in the implementation of antiviral defense]. *Allergology and Immunology* 2017; 18(4):204–207 (in Russian). <https://elibrary.ru/xmfuzv>
8. Ershov F.I., Ospelnikova T.P., Narovlyansky A.N. [Interferon status as a method of determination of nonspecific biomarkers of human immunopathology]. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology* 2019; 96(3):91–99 (in Russian). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-3-91-99>
9. 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).
10. Simbirtsev A.S. [Cytokines in the pathogenesis of infectious and noninfectious human diseases]. *Medical Academic Journal* 2013; 13(3):18–38 (in Russian). <https://elibrary.ru/rlnkyt>

**Информация об авторах:**

**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](mailto:irina-andrievskaja@rambler.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

**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](mailto:dcfpd@dcfpd.ru)

**Игорь Николаевич Гориков**, д-р 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](mailto:dcfpd@dcfpd.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](mailto:ishutina-na@mail.ru)

**Андрей Николаевич Одиреев**, 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](mailto:bulleten.fpd@mail.ru)

**Алексей Владимирович Прокопенко**, канд. мед. наук, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: [avppost@ya.ru](mailto:avppost@ya.ru)

**Author information:**

**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](mailto:irina-andrievskaja@rambler.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

**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](mailto:dcfpd@dcfpd.ru)

**Igor' N. Gorikov**, MD, PhD, DSc (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](mailto:dncfpd@dncfpd.ru)

**Natalia A. Ishutina**, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist 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: [ishutina-na@mail.ru](mailto: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](mailto:bulleten.fpd@mail.ru)

**Aleksey V. Prokopenko**, PhD (Med.), Assistant of the Department of Microbiology and Virology, Amur State Medical Academy; e-mail: [avppost@ya.ru](mailto:avppost@ya.ru)

Поступила 10.08.2023  
Принята к печати 28.08.2023

Received August 10, 2023  
Accepted August 28, 2023