

УДК 618.36-008.64:616-037(612.017.1+611-018.74+612.621.31)]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-117-123

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СУБКОМПЕНСИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, И.Н.Гориков, И.В.Довжикова

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Обострение цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции у беременных является значимым фактором риска акушерских осложнений, однако комплексные изменения иммунного и эндокринного статуса, предшествующие развитию плацентарной дисфункции, остаются малоизученными. **Цель.** Разработать прогностическую модель развития хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ПН) у беременных с ЦМВ инфекцией на основе комплексной оценки показателей иммунного ответа (иммуноглобулина (Ig) М, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фактора некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкинов (IL) -1 β , -4), эндотелиальной функции (эндотелина-1, нитрит-аниона (NO²⁻)) и гормонального профиля (прогестерона, кортизола). **Материалы и методы.** В исследование вошли 27 беременных женщин с обострением хронической ЦМВ инфекции во втором триместре и ее ремиссией в третьем триместре, осложнившимся развитием субкомпенсированной ПН. Группу сравнения составили 35 серонегативных по ЦМВ беременных женщин на тех же сроках гестации. Материал для исследования: периферическая кровь, моча, буккальный эпителий. Методом иммуноферментного анализа определяли типоспецифические Ig М и G к ЦМВ; индекс авидности IgG к ЦМВ; содержание IL-1 β , IL-4, TNF- α , эндотелина-1, NO²⁻, прогестерона, кортизола, общего IgM. Турбидиметрический анализ использовали для определения ЦИК. **Результаты.** Обострение ЦМВ инфекции у беременных во втором триместре было сопряжено с повышением концентрации IL-1 β ($p < 0,0001$), TNF- α ($p < 0,0001$), IgM ($p < 0,001$), ЦИК ($p < 0,001$), эндотелина-1 ($p < 0,0001$), кортизола ($p < 0,0001$), снижением уровней IL-4 ($p < 0,0001$), NO²⁻ ($p < 0,01$), прогестерона ($p < 0,0001$) в периферической крови. Была разработана прогностическая модель развития субкомпенсированной ПН у беременных женщин в третьем триместре при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре. **Заключение.** Определение показателей IgM, ЦИК, TNF- α , IL-1 β , IL-4, эндотелина-1, NO²⁻, прогестерона и кортизола можно использовать в комплексном диагностическом мониторинге беременных женщин с ЦМВ инфекцией для выделения групп риска по развитию субкомпенсированной ПН.

Ключевые слова: хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность, цитомегаловирусная инфекция, IgM, циркулирующие иммунные комплексы, TNF α , IL-1 β , IL-4, эндотелин 1, NO, прогестерон, кортизол.

PROGNOSTIC MODEL FOR THE DEVELOPMENT OF CHRONIC SUBCOMPENSATED PLACENTAL INSUFFICIENCY IN PREGNANT WOMEN WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, I.N.Gorikov, I.V.Dovzhikova

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

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, профессор ДВО РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории 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: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor of FEB RAS, 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, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: ishutina-na@mail.ru

Для цитирования:

Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Гориков И.Н., Довжикова И.В. Прогностическая модель развития субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточности у беременных с цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.117–123. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-117-123

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Gorikov I.N., Dovzhikova I.V. Prognostic model for the development of chronic subcompensated placental insufficiency in pregnant women with cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):117–123 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-117-123

SUMMARY. Introduction. Exacerbation of cytomegalovirus (CMV) infection during pregnancy is a significant risk factor for obstetric complications; however, the complex immunological and endocrine alterations preceding placental dysfunction remain poorly understood. **Aim.** To develop a prognostic model for the development of chronic subcompensated placental insufficiency (PI) in pregnant women with CMV infection based on a comprehensive assessment of immune response markers (immunoglobulin (Ig) M, circulating immune complexes (CIC), tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukins (IL)-1 β and -4), endothelial function indicators (endothelin-1, nitrite anion (NO₂⁻)), and hormonal profile (progesterone, cortisol). **Materials and methods.** The study included 27 pregnant women with exacerbation of chronic CMV infection in the second trimester and subsequent remission in the third trimester, complicated by subcompensated PI. The comparison group consisted of 35 CMV-seronegative pregnant women at comparable gestational ages. Study materials included peripheral blood, urine, and buccal epithelium. CMV-specific IgM and IgG, IgG avidity index, levels of IL-1 β , IL-4, TNF- α , endothelin-1, NO₂⁻, progesterone, cortisol, and total IgM were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). CIC levels were determined by turbidimetric analysis. **Results.** CMV exacerbation in the second trimester was associated with significantly elevated concentrations of IL-1 β ($p < 0.0001$), TNF- α ($p < 0.0001$), IgM ($p < 0.001$), CIC ($p < 0.001$), endothelin-1 ($p < 0.0001$), and cortisol ($p < 0.0001$), along with reduced levels of IL-4 ($p < 0.0001$), NO₂⁻ ($p < 0.01$), and progesterone ($p < 0.0001$) in peripheral blood. A prognostic model for the development of subcompensated PI in the third trimester was developed based on these parameters in women with second-trimester CMV exacerbation. **Conclusion.** Assessment of IgM, CIC, TNF- α , IL-1 β , IL-4, endothelin-1, NO₂⁻, progesterone, and cortisol can be integrated into a comprehensive diagnostic monitoring strategy for pregnant women with CMV infection to identify those at high risk of developing subcompensated placental insufficiency.

Key words: chronic subcompensated placental insufficiency, cytomegalovirus infection, IgM, circulating immune complexes, TNF- α , IL-1 β , IL-4, endothelin-1, nitric oxide, progesterone, cortisol.

Плацентарная недостаточность (ПН) является одним из наиболее сложных и многофакторных осложнений беременности, лежащим в основе большинства случаев перинатальной заболеваемости и смертности. Это состояние представляет собой результат патологической реакции системы «мать-плацента-плод» на различные повреждающие факторы и проявляется комплексным нарушением транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты [1, 2]. Несмотря на длительное изучение, вопросы этиологии и патогенеза ПН остаются дискуссионными, что стимулирует научный поиск новых предикторов и механизмов развития данной патологии. Особую значимость в развитии ПН приобретает инфекционный фактор, в частности, цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция [3, 4]. В период беременности ЦМВ инфекция представляет серьезную угрозу: вирус способен преодолевать плацентарный барьер, поражая ткани плода и плаценты, вызывая расстройства маточно-плацентарного кровообращения и отклонения в формировании плаценты, способствуя, тем самым, развитию ПН [4, 5].

Многочисленные исследования доказали участие в развитии данной патологии измененной продукции иммунных факторов (циркулирующих иммунных комплексов – ЦИК, иммуноглобулинов – Ig) [6, 7], провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α – TNF- α , интерлейкина – IL-1 β), которые нарушают рост и дифференцировку трофобласта, его инвазию в стенку артериол и препятствуют ремоделированию маточных сосудов [8], вазоактивных факторов (эндотелина 1, NO) [9], способствующих возникновению дисфункции плацентарных сосудов за счет формирования субклинического воспаления и нарушения процессов васкуло- и ангиогенеза [6, 10]. Особое место в патогенезе ПН занимает расстройство эндокринной

функции плаценты, проявляющееся в нарушении синтеза и секреции гормонов (прогестерон, кортизол, эстрогены, плацентарный лактоген), что приводит к нарушению процессов имплантации, инвазии трофобласта и адаптации материнского организма к беременности [7, 11, 12]. Таким образом, патогенез ПН характеризуется сложным взаимодействием нарушений в иммунной, эндотелиальной и эндокринной системах. Однако существующие методы прогнозирования данного осложнения не в полной мере учитывают комплексный характер этих взаимодействий, что диктует необходимость разработки интегральных прогностических моделей.

Цель исследования: разработать прогностическую модель развития субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточности (СКХПН) у беременных с ЦМВ инфекцией на основе комплексной оценки показателей иммунного ответа (IgM, ЦИК, TNF- α , IL-1 β , IL-4), эндотелиальной функции (эндотелин-1, NO₂⁻) и гормонального профиля (прогестерон, кортизол).

Материалы и методы исследования

В основную группу исследования вошли 27 беременных женщин с обострением хронической ЦМВ инфекции во втором триместре и ее последующей ремиссией в третьем триместре, осложнившейся развитием СКХПН. В контрольную группу – 35 серонегативных по ЦМВ беременных женщин на тех же сроках гестации. Все исследуемые женщины были сопоставимы по социально-демографическому и акушерско-гинекологическому статусу, возрасту и индексу массы тела. Средний возраст в основной группе составил 27,3 (25-32) лет, в контрольной – 28,7 (26-33) лет ($p > 0,05$). При формировании групп учитывалось наличие прямых маркеров ЦМВ инфекции (антитела класса М и G,

ДНК) в биологическом материале (периферическая кровь, буккальный эпителий, моча), подтвержденных молекулярно-биологическими и иммуноферментным методами анализа (ИФА), а также эхографические признаки хронической плацентарной недостаточности (ХПН). Степень тяжести клинических проявлений недостаточности фетоплацентарной системы оценивалась по классификации А.Н. Стрижакова [13]. Комплексные эхографические и доплерометрические исследования фетоплацентарной системы в исследуемых группах женщин проводились на сроках 21-24 и 30-34 недели беременности. Диагноз обострение хронической ЦМВ инфекции устанавливался по наличию в исследуемом биологическом материале прямых маркеров репликации ЦМВ (типоспецифические IgM), индекса авидности антител IgG более 65% и ДНК ЦМВ.

Критерии включения в контрольную группу: серонегативные по ЦМВ женщины в возрасте до 35 лет; одноплодная доношенная беременность; отсутствие осложнений родовой деятельности, аномалий развития и воспалительных изменений в плаценте; согласие на проведение исследований. Критерии включения в основную группу: хроническая ЦМВ инфекция в стадии обострения во втором триместре беременности; возраст до 35 лет; одноплодная доношенная беременность; СКХПН; получение согласия на проведение исследований. Критерии исключения: возраст менее 18 и более 35 лет; многоплодная беременность и беременность после использования вспомогательных репродуктивных технологий; первичная ЦМВ инфекция; респираторные инфекции и инфекции, передающиеся половым путем, в стадии обострения; среднетяжелая и тяжелая соматическая, эндокринная, иммуно-ассоциированная и акушерская патология; отсутствие согласия на проведение исследований.

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации (2013), одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол № 155 от 09.09.2025).

Забор крови для исследований проводился в момент госпитализации методом венопункции в вакуумные пробирки 5 мл с антикоагулянтom EDTA-K3 (этилендиаминтетраацетат) (GONGDONG, Китай). Плазму крови получали центрифугированием, разливали в аликвоты и хранили при -70°C для проведения ИФА. ИФА использовали для определения типоспецифических Ig M и G к ЦМВ (наборы Вектор-Бест, г. Новосибирск); индекса авидности IgG к ЦМВ (наборы Вектор-Бест, г. Новосибирск); общего IgM (наборы Вектор-Бест, г. Новосибирск); IL-1 β и IL-4, TNF- α (наборы Вектор-Бест, г. Новосибирск), эндотелина-1 (наборы Biomedica Grupp, Австрия); прогестерона, кортизола (наборы АлкорБио, г. Санкт-Петербург); NO²⁻ (наборы R&D Systems, Канада). Турбидиметрический анализ использовали для определения ЦИК (наборы ЦИК-ХЕМА, г. Москва). При регистрации результатов использовался фотометр Stat-Fax-2100 (США). Все исследования выполнены в строгом соот-

ветствии с инструкциями производителя.

Обнаружение ДНК ЦМВ в биологическом материале проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реал-тайм с помощью наборов реагентов для выделения и амплификации ДНК ЦМВ (ДНК-технология, Россия) на приборе ДТ-96 (ДНК-технология, Россия). Выделение моонуклеарных клеток из периферической крови осуществлялось методом седиментации в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-урографина (1,077 г/мл) согласно рекомендациям фирмы-производителя (ДНК-Технология, Россия). Полученные моонуклеары до проведения анализа хранили при температуре -20°C в течение 30 суток. Образцы мочи получали из утренней порции методом центрифугирования (время – 10 минут, скорость вращения ротора – 1000 g). Пробы хранили при -70°C до проведения ПЦР. Забор буккального эпителия проводили стерильными зондами (GONGDONG, Китай) в контейнер с транспортной средой (стерильный 0,9% раствор хлорида натрия). Хранили в холодильнике до проведения анализа ПЦР не более 7 дней (температура 2-5°C).

Полученные результаты были обработаны с использованием статистического пакета SPSS версии 23 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Оценку нормальности распределения количественных показателей осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В таблицах качественные данные представлены в виде абсолютных чисел, а количественные – в виде медианных значений (Me, Q1, Q3). Парное сравнение количественных данных в независимых группах при распределении, отличном от нормального, выполняли с использованием U-критерия Манна-Уитни. Выявление направленности и силы связи признаков осуществлялось посредством корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Многомерный анализ межгрупповых различий выполнен на основе критерия лямбды (λ)-Уилкса. Для оценки прогностической ценности изученных параметров и модели логистической регрессии в целом использовался ROC анализ с вычислением соответствующей площади под ROC кривой (AUC, area under curve) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ), а также определялись чувствительность и специфичность. Проверка нулевых гипотез осуществлялась при критическом уровне статистической значимости, равном 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице представлен сравнительный анализ наиболее значимых биохимических показателей гуморального иммунного ответа, цитокинов, вазоактивных факторов и гормонов в периферической крови у беременных женщин основной и контрольной групп. Эти параметры были использованы для разработки прогностической модели развития субкомпенсированной ПН методом пошагового дискриминантного анализа.

Таблица

Показатели гуморального иммунного ответа, цитокинов, вазоактивных факторов и гормонов в периферической крови у беременных женщин исследуемых групп

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Размер выборки	27	35
IgM, мг/мл	3,05 (2,34-3,34); $p < 0,001$	0,99 (0,87-1,56)
ЦИК, ед. оп. пл.	0,20 (0,16-0,22); $p < 0,001$	0,10 (0,07-0,12)
TNF- α , пг/мл	94,9 (68,3-127,3); $p < 0,0001$	16,05 (13,2-30,3)
IL-1 β , пг/мл	146,1 (131,8-174,6); $p < 0,0001$	18,0 (13,4-36,3)
IL-4, пг/мл	14,3 (12,2-20,6); $p < 0,0001$	26,2 (20,3-51,3)
Эндотелин-1, фмоль/мл	2,16 (0,77-2,79); $p < 0,0001$	0,70 (0,37-0,83)
NO ²⁻ , мкмоль/л	31,0 (29,0-33,2); $p < 0,01$	40,0 (34,0-48,0)
Прогестерон, нмоль/л	65,7 (54,7-86,2); $p < 0,0001$	115,0 (102,4-154,2)
Кортизол, нмоль/л	791,1 (714,8-872,3); $p < 0,0001$	517,3 (445,6-623,7)

Представленные показатели имели высокие дискриминантные свойства, что подтверждалось минимальным значением λ -Уилкса, которое в пошаговых расчетах составило 0,060 при $F(8,324) = 403,23$ ($p < 0,0001$). Классификационная способность дискриминантных возможностей модели для диагностики субкомпенсированной ПН составила 100%. Функция F имела наибольшие различия по анализируемым показателям, о чем свидетельствовали высокие значения канонической корреляции (r) равные 0,67 ($p < 0,0001$) и 8,8% общих дискриминантных возможностей.

Ниже представлена формула, распределенная согласно вычисленным коэффициентам:

$$F = -4,857 + 0,043 \times \text{TNF-}\alpha - 0,007 \times \text{IL-1}\beta + 0,051 \times \text{IL-4} - 0,574 \times \text{эндотелин 1} - 0,020 \times \text{NO}^{2-} + 0,162 \times \text{IgM} - 0,317 \times \text{ЦИК} + 0,014 \times \text{прогестерон} - 0,003 \times \text{кортизол}$$

где -4,857 – константа.

Серонегативные женщины без осложнения беременности, женщины с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем СКХПН значительно различались по показателям, имеющим максимальный модуль для функции F – TNF- α (1,046). Дальнейший расчет показал, что F тесно связана с показателями TNF- α ($r = 0,468$), IgM ($r = 0,143$), IL-4 ($r = -0,260$), NO²⁻ ($r = -0,461$) и кортизола ($r = 0,265$): чем выше значения по показателям TNF- α , IgM и кортизола и ниже по показателю NO²⁻, тем больше вероятность развития субкомпенсированной ПН.

Для определения прогностической значимости разработанной математической модели был проведен ROC-анализ. В основной группе максимальная AUC была для следующих переменных (расположены по убыванию): IL-1 β (1,000, $p < 0,0001$), TNF- α (0,773, $p < 0,0001$), кортизол (0,746, $p < 0,0001$) и эндотелин-1

(0,710, $p < 0,0001$), что указывало на хорошее качество модели. Для IL-1 β оптимальной точкой отсечения был показатель чувствительности равный 100% и специфичности – 100%, для TNF- α – 80% и 55%, для кортизола – 76,7% и 61%, для эндотелина-1 – 73,3% и 44,2%, соответственно. Следовательно, рассматриваемые параметры могут быть использованы для прогнозирования СКХПН, поскольку их действие реализуется через взаимосвязанные патогенетические механизмы: системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и нарушение гуморальной регуляции. Это подтверждается литературными данными, в которых показано, что IgM является основным маркером острой или обострения хронической инфекции, инициирующей каскад системных воспалительных процессов, оказывающих локальное повреждающее действие на ткани плаценты. Провоспалительный цитокин TNF- α участвует в регуляции апоптоза трофобластических и эндотелиальных клеток [14, 15], процессов ангиогенеза и развития эндотелиальной дисфункции [6, 10], повышении продукции эндотелина-1 [9]. Низкий уровень IL-4 нарушает иммунный ответ, поддерживает хроническое воспаление и приводит к структурным изменениям в плаценте [16]. Повышение синтеза кортизола негативно влияет на плацентарный кровоток, усиливая провоспалительные реакции [7].

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало возможность использования рассматриваемых биохимических показателей для прогнозирования риска развития СКХПН у беременных с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре.

Заключение

Полученные результаты исследования позволяют заключить, что определение показателей IgM, ЦИК, TNF- α , IL-1 β , IL-4, эндотелина-1, NO²⁻, прогестерона, кортизола в периферической крови можно использо-

вать в комплексном диагностическом мониторинге беременных женщин с ЦМВ инфекцией для выделения групп риска по развитию СКХПН.

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. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Плацентарная недостаточность: механизмы развития, прогнозирование, диагностика, профилактика, акушерская тактика. Самара: ООО «Издательско-полиграфический комплекс «Право», 2024. 508 с. ISBN: 978-5-6047512-7-8. EDN: CRPWNV.
2. Динер Н.М., Узлова Т.В., Кирсанов М.С. Хроническая плацентарная недостаточность: вопросы диагностики и акушерской тактики // Вестник уральской медицинской академической науки. 2016. №3. С.5–13. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2016-15-3-5-13>
3. Гориков И.Н., Андриевская И.А. Изменение иммуноморфологических показателей плаценты у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.79. С.80–85. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-79-80-85>
4. Новикова О.Н., Мустафина Л.Р., Ушакова Г.А., Логвинов С.В. Морфофункциональная характеристика плаценты III триместра при обострении хронических инфекций во время беременности // Медицинская наука и образование Урала. 2013. Т.14, №2(74). С.74–77. EDN: TABYND.
5. Васильев В.В., Маркин В.В., Рогозина Н.В. Современные представления о механизмах развития врожденной цитомегаловирусной инфекции // Журнал инфектологии. 2023. Т.15, №2. С.35–46. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-35-46>
6. Венцовская И.Б., Купчик В.И. Новые молекулярные механизмы плацентарной дисфункции // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2021. Т.11, №6. С.730–739. <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.6.006>
7. Курлович И.В., Зубовская Е.Т., Бурьяк Д.В., Пересада О.А., Демидова Р.Н., Капора Т.Ч., Белуга М.В. Роль иммунного механизма в развитии дисфункции эндотелия и апоптоза у беременных женщин с тяжелыми осложнениями // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т.4, №1. С.41–51. <https://doi.org/10.29039/2712-8164-2023-1-41-51>
8. Al-Azemi M., Raghupathy R., Azizieh F. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in fetal growth restriction // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2017. Vol.44, №1. P.98–103.
9. Дударева Ю.А., Сероштанова Д.Н. Роль эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в развитии акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с сахарным диабетом // Acta biomedica scientifica. 2021. Vol.6, №3. P.9–16. <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.3.1>
10. Лысяк Д.С., Быстрицкая Т.С., Стокоз К.Ю., Новолодская О.А. Механизм развития плацентарной недостаточности у женщин, имевших нарушения менструальной функции в пубертатном периоде // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып.64. С.68–73. https://doi.org/10.12737/article_593610d7e0160148990640
11. Абельская И.С., Можейко Л.Ф., Тихоненко И. В. Гормональный и иммунный статусы беременных при плацентарной недостаточности // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2013. №3(27). С.15–28. EDN: QCVUTB.
12. Способ прогнозирования хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности у женщин с цитомегаловирусной инфекцией в анамнезе: пат. 2730989 RU / авторы и заявители И.Н. Гориков, В.П. Колосов, И.А. Андриевская, А.П. Милованов, Л.Г. Нахамчен; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; заявл. 13.02.2020; опубл. 26.08.2020.
13. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев Н.В. Значение доплерометрии маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в выборе рациональной тактики ведения беременности и методов родоразрешения // Акушерство и гинекология. 1989. Т.65, №3. С.24–27.
14. Carpentier P.A., Dingman A.L., Palmer T.D. Placental TNF- α signaling in illness-induced complications of pregnancy // Am. J. Pathol. 2011. Vol.178, №6. P.2802–2810. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.02.042>
15. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиев Н.Н., Гориков И.Н. Взаимосвязь окислительного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза в плаценте при цитомегаловирусной инфекции в первом триместре // Acta Biomedica Scientifica. 2019. Т.4, №2. С. 16–22. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.2>
16. Абсатарова Ю.С., Евсеева Ю.С., Андреева Е.Н., Зураева З.Т., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Михеев Р.К. Особенности иммунологического статуса пациенток с аменореей (обзор литературы) // Проблемы эндокринологии.

2024. T.70, №6. C.118–126. <https://doi.org/10.14341/probl13456>

REFERENCES

1. Tezikov Yu.V., Lipatov I.S. [Placental insufficiency: mechanisms of development, prognosis, diagnosis, prevention, obstetric tactics]. Samara: OOO «Izdatel'sko-poligraficheskiy kompleks «Pravo»; 2024 (in Russian). ISBN: 978-5-6047512-7-8.
2. Diner N.M., Uzlova T.V., Kirsanov M.S. [Chronical placental insufficiency: questions of diagnostics and obstetric management]. *Vestnik uralskoi meditsinskoi akademicheskoi nauki = Journal of Ural Medical Academic Science* 2016; 3:5–13 (in Russian). <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2016-15-3-5-13>
3. Gorikov I.N., Andrievskaya I.A. [Changes in the immunomorphological indicators of the placenta in women with exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy complicated by chronic placental insufficiency]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; 79:80–85 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-79-80-85>
4. Novikova O.N., Mustafina L.R., Ushakova G.A., Logvinov S.V. [Morphological and functional characteristics of the placenta in the iii trimester in chronic infections exacerbation during pregnancy]. *Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala = Medical Science and Education of Ural* 2013; 14(2-74):74–77 (in Russian).
5. Vasil'yev V.V., Markin V.V., Rogozina N.V. [Modern concepts of the mechanisms of congenital cytomegalovirus infection development]. *Jurnal Infektologii = Journal Infectology* 2023; 15(2):35–46 (in Russian). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-35-46>
6. Ventskovskaya I., Kupchik V. [New molecular mechanisms of placental dysfunction]. *Reproductive health. Eastern Europe* 2021; 11(6):730–739 (in Russian). <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.6.006>
7. Kurlovich I.V., Zubovskaya YE.T., Bur'yak D.V., Peresada O.A., Demidova R.N., Kapora T.CH., Beluga M.V. [The role of the immune mechanism in the development of endothelial dysfunction and apoptosis in pregnant women with severe complications]. *Prikaspiyskiy vestnik meditsiny i farmatsii = Caspian Journal of Medicine and Pharmacy* 2023; 4(1):41–51 (in Russian). <https://doi.org/10.29039/2712-8164-2023-1-41-51>
8. Al-Azemi M., Raghupathy R., Azizieh F. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in fetal growth restriction. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2017; 44(1):98–103.
9. Dudareva Yu.A., Seroshtanova D.N. [The role of endothelial dysfunction and subclinical inflammation in the development of obstetric and perinatal complications in diabetes mellitus patients]. *Acta biomedica scientifica* 2021; 6(3):9–16 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.3.1>
10. Lysyak D.S., Bystritskaya T.S., Stokoz K.Yu., Novolodskaya O.A. [Mechanism of placental insufficiency in women with menstrual dysfunction in puberty]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2017; 64:68–73 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_593610d7e01601.48990640
11. Abel'skaya I.S., Mozheyko L.F., Tikhonenko I. V. [Hormonal and immune status of pregnant women in case of placental insufficiency]. *Reproductive health. Eastern Europe* 2013; 3(27):15–28 (in Russian).
12. Gorikov I.N., Kolosov V.P., Andrievskaya I.A., Milovanov A.P., Nakhamchen L.G. Patent 2730989 RU. [A method for predicting chronic subcompensated placental insufficiency in the third trimester of pregnancy in women with a history of cytomegalovirus infection]; published 26.08.2020 (in Russian).
13. Strizhakov A.N., Bunin A.T., Medvedev N.V. [The importance of dopplerometry of uteroplacental and fetoplacental blood flow in choosing rational pregnancy management tactics and delivery methods]. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 1989; 65(3):24–27 (in Russian).
14. Carpentier P.A., Dingman A.L., Palmer T.D. Placental TNF- α signaling in illness-induced complications of pregnancy. *Am. J. Pathol.* 2011; 178(6):2802–2810. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.02.042>
15. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofiyenko N.N., Gorikov I.N. [Effect of oxidative stress and fatty acids disbalance on the development of apoptosis in the placenta with cytomegalovirus infection in the first trimester]. *Acta Biomedica Scientifica* 2019; 4(2):16–22 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.2>
16. Absatarova Y.S., Evseeva Y.S., Andreeva E.N., Zuraeva Z.T., Sheremetyeva E.V., Grigoryan O.R., Mikheev R.K. [Immunological status in patients with amenorrhea (literature review)]. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2024; 70(6):118–126 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/probl13456>

Информация об авторах:

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, профессор ДВО РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории 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

Author information:

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor DVO RAS, 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

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

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor 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: irinaandrievskaja@rambler.ru

Игорь Николаевич Гориков, д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dcfpd.ru

Igor' N. Gorikov, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dcfpd.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

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

*Поступила 03.10.2025
Принята к печати 10.11.2025*

*Received October 03, 2025
Accepted November 10, 2025*