

УДК 618.36-008.64-036.12:612.017.1]578.825.12:616-036.65

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-131-138

ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОБОСТРЕНИЕМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина, 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. В настоящее время остаются актуальными исследования, направленные на изучение иммунитета у беременных с вирусной инфекцией. **Цель.** Оценка особенностей гуморального иммунного ответа у беременных женщин с хронической плацентарной недостаточностью, ассоциированной с обострением цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции во втором триместре беременности. **Материалы и методы.** Проводилось динамическое наблюдение 165 беременных женщин (основная группа) с хронической ЦМВ инфекцией в стадии обострения во втором триместре и в ремиссии заболевания в третьем триместре, включая 138 пациенток с компенсированной формой хронической плацентарной недостаточности (КХПН) (подгруппа 1) и 27 – с субкомпенсированной формой хронической плацентарной недостаточности (СХПН) (подгруппа 2). Группу сравнения составили 35 серонегативных по ЦМВ беременных женщин. Материалом для исследования служили: периферическая кровь, моча, буккальный эпителий. Методом иммуноферментного анализа определяли типоспецифические иммуноглобулины (Ig) класса М и G к ЦМВ; индекс avidности IgG к ЦМВ; общие IgA, IgM и IgG; секреторный sIgA; с помощью турбидиметрического анализа – циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). **Результаты.** У беременных с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре выявлялась связь между уровнем гуморального иммунного ответа и тяжестью плацентарной недостаточности. Высокие титры IgG к ЦМВ (1:1600 и 1:3200) ассоциировались с более частым выделением ДНК вируса и значительными нарушениями в гуморальном иммунитете (повышение уровней IgG ($p < 0,01$), IgM ($p < 0,001$) и ЦИК ($p < 0,001$) при снижении IgA ($p < 0,001$)). Титр IgG 1:3200 имел высокую сопряженность с развитием КХПН, тогда как титр 1:800 был связан с СХПН. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что характер иммунного ответа при ЦМВ инфекции, определяющий тяжесть течения заболевания и исход беременности, во многом зависит от состояния противовирусной защиты и гуморальных реакций, определяемых уровнем образования IgG к ЦМВ и sIgA, что подтверждалось установленными взаимосвязями.

Ключевые слова: беременные женщины, цитомегаловирусная инфекция, гуморальный иммунитет, хроническая плацентарная недостаточность.

FEATURES OF THE HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY ASSOCIATED WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION EXACERBATION

I.A.Andrievskaya, N.A.Ishutina, 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

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

Для цитирования:

Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Гориков И.Н., Довжикова И.В. Особенности гуморального иммунного ответа у беременных женщин с хронической плацентарной недостаточностью, ассоциированной с обострением цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.131–138. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-131-138

For citation:

Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dovzhikova I.V. Features of the humoral immune response in pregnant women with chronic placental insufficiency associated with cytomegalovirus infection exacerbation. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):131–138 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-131-138

SUMMARY. Introduction. Research into immunity in pregnant women with viral infections remains highly relevant. **Aim.** To evaluate the characteristics of the humoral immune response in pregnant women with chronic placental insufficiency associated with exacerbation of cytomegalovirus (CMV) infection during the second trimester of pregnancy. **Materials and methods.** A dynamic observational study was conducted in 165 pregnant women (main group) with chronic CMV infection—exacerbation in the second trimester and remission in the third trimester—including 138 patients with compensated chronic placental insufficiency (CCPI) (subgroup 1) and 27 with subcompensated chronic placental insufficiency (SCPI) (subgroup 2). The comparison group consisted of 35 CMV-seronegative pregnant women. Study materials included peripheral blood, urine, and buccal epithelium. CMV-specific immunoglobulins (Ig) M and G, CMV IgG avidity index, total IgA, IgM, and IgG, secretory sIgA, and circulating immune complexes (CIC) were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and turbidimetric analysis. **Results.** In pregnant women with CMV exacerbation during the second trimester, a correlation was observed between the magnitude of the humoral immune response and the severity of placental insufficiency. High CMV IgG titers (1:1600 and 1:3200) were associated with more frequent viral DNA detection and significant humoral immune disturbances—namely, elevated levels of IgG ($p < 0.01$), IgM ($p < 0.001$), and CIC ($p < 0.001$), alongside reduced IgA ($p < 0.001$). An IgG titer of 1:3200 showed strong association with the development of CCPI, whereas a titer of 1:800 was linked to SCPI. **Conclusion.** The findings indicate that the nature of the immune response in CMV infection—which determines disease severity and pregnancy outcomes—largely depends on the status of antiviral defense and humoral reactions, particularly the levels of CMV-specific IgG and sIgA, as confirmed by the established correlations.

Key words: pregnant women, cytomegalovirus infection, humoral immunity, chronic placental insufficiency.

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция представляет собой серьезную проблему акушерства и перинатологии, значимость которой обусловлена высокой частотой выявления иммуноглобулина (Ig) G к ЦМВ у женщин репродуктивного возраста (от 70 до 98%), высокой вероятностью обострения инфекции, что осложняет течение гестационного периода и приводит к неблагоприятным последствиям для матери и плода [1]. ЦМВ инфекция характеризуется персистенцией вируса в мононуклеарах [2], а при обострении заболевания связана с нарушением иммунорегуляторных процессов, а также частым поражением клеток эндотелия кровеносных сосудов [3]. После 20-й недели беременности на фоне завершения второй волны инвазии трофобласта, интенсивного роста ворсинчатого хориона, а также увеличения продукции эстрогенов и вазоактивных факторов, возрастает риск развития эндотелиальной дисфункции [4]. Вирусная инфекция на этом сроке беременности сопровождается усилением антигенной нагрузки на иммунциты и эндотелиальные клетки, что является причиной плацентарных нарушений и дисциркуляторных расстройств маточно-плацентарно-плодового комплекса [5]. В свою очередь, воздействие возбудителя на макрофаги, Т- и В-лимфоциты стимулирует антителообразование [6] и выработку провоспалительных факторов [7], взаимодействующих с эндотелиальной выстилкой кровеносных сосудов [8], что стимулирует развитие иммуно-ассоциированных процессов в стенке сосудов и приводит к росту сосудистого сопротивления [9].

В исследованиях показано влияние провоспалительных цитокинов на изменение процессов дифференцировки, созревания и васкулогенеза ворсин хориона, что нарушает обменные процессы в системе мать-плод и приводит к развитию плацентарных нарушений, в том числе плацентарной недостаточности (ПН) [10]. Однако обзор имеющейся на сегодняшний

день научной литературы не дал исчерпывающих сведений о состоянии системного и местного гуморального иммунного ответа у беременных женщин с плацентарными нарушениями, связанными с реактивацией вирусной инфекции в разные периоды беременности, что определило цель настоящего исследования.

Цель исследования: оценка особенностей гуморального иммунного ответа у беременных женщин с хронической плацентарной недостаточностью, ассоциированной с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Проведено динамическое наблюдение 200 беременных женщин во втором и в третьем триместрах беременности. Всего было обследовано 165 женщин (основная группа), с хронической ЦМВ инфекцией в стадии обострения (второй триместр) и в ремиссии заболевания (третий триместр), из них 138 пациенток – с компенсированной формой хронической плацентарной недостаточности (КХПН) (подгруппа 1) и 27 – с субкомпенсированной формой хронической плацентарной недостаточности (СХПН) (подгруппа 2). Группу сравнения составили 35 серонегативных по ЦМВ беременных женщин на тех же сроках гестации. При формировании групп беременных женщин (основная группа, группа сравнения) учитывалось наличие прямых маркеров ЦМВ инфекции (антитела класса М и G, ДНК) в биологическом материале (периферическая кровь, буккальный эпителий, моча), подтвержденных молекулярно-биологическими и иммуноферментными методами анализа (ИФА), и эхографические признаки хронической плацентарной недостаточности (ХПН). При установлении степени тяжести клинических проявлений недостаточности фетоплацентарной системы использовали классификацию А.Н. Стрижакова [11]. Комплексные эхографические и доплерометрические исследования

фетоплацентарной системы в обследованных группах женщин проводились на сроках 21-24 и 30-34 недели беременности. Диагноз – хроническая ЦМВ инфекция в стадии обострения, устанавливался по наличию в исследуемом биологическом материале прямых маркеров репликации ЦМВ (типоспецифические IgM), индекса avidности IgG более 65 % и ДНК ЦМВ.

Критериями включения в группу сравнения были: 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. Критериями включения в основную группу были: хроническая ЦМВ инфекция в стадии обострения во втором триместре беременности; возраст до 35 лет; одноплодная доношенная беременность; хроническая плацентарная недостаточность компенсированной и субкомпенсированной формы; получение согласия на проведение исследований. Критериями исключения были: 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.

Настоящее исследование было проведено в соответствии с международными этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации (2013). Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД (№ 154 от 09.09.2025).

Все исследуемые женщины были сопоставимы по социально-демографическому и акушерско-гинекологическому статусу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Участницы исследования были жителями г. Благовещенска, работающими. Средний возраст в основной группе составил 27,3 (25-32) лет, в группе сравнения – 28,7 (26-33) лет ($p > 0,05$). ИМТ в обеих группах не имел достоверных различий, у 19 (11,5%) исследуемых женщин он соответствовал ожирению, у 24 (14,5 %) пациенток – избыточной массе тела (в группе сравнения – у 3 (8,6%) и 6 (17,1%) соответственно). В подгруппах основной группы статистически значимых различий по возрасту и ИМТ выявлено не было ($p > 0,05$).

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 (время – 20 минут, скорость вращения ротора – 1000 g), разливали в аликвоты и хранили при -70°C для проведения ИФА. ИФА использовали для определения типоспецифических Ig M и G к ЦМВ (наборы ЦМВ-IgM-стрип,

ЦМВ-IgG-стрип, (Вектор-Бест, г. Новосибирск)); индекса avidности IgG к ЦМВ (наборы ВекторЦМВ-IgG-avidность (Вектор-Бест, г. Новосибирск)); общих IgA, IgM и IgG (наборы IgA общий-ИФА-БЕСТ, IgM общий-ИФА-БЕСТ, IgG общий-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, г. Новосибирск); секреторного sIgA (IgA секреторный-ИФА-БЕСТ, Вектор-Бест, г. Новосибирск). Метод иммунного турбидиметрического анализа использовали для определения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (наборы ЦИК-ХЕМА, г. Москва). При регистрации результатов использовался фотометр Stat-Fax-2100 (США). Все исследования выполнены в строгом соответствии с инструкциями производителя.

Обнаружение ДНК ЦМВ в биологическом материале проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реал-тайм (наборы реагентов для выделения и амплификации ДНК ЦМВ «НПО ДНК-технология» (Россия) на приборе ДТ-96 (Россия). Выделение мононуклеарных клеток из периферической крови осуществлялось методом седиментации в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-урографина (1,077 г/мл), согласно рекомендациям фирмы-производителя (ООО НПО ДНК-Технология, Россия). Полученные мононуклеары 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 раствор хлорида натрия 0,9%). Хранили в холодильнике до проведения анализа не более 7 дней (температура $2-5^{\circ}\text{C}$) до проведения ПЦР анализа.

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 и частот, а количественные – в виде медианных значений (Me, Q1, Q3) и 95% доверительного интервала (ДИ). При парном сравнении количественных данных в независимых группах использовали t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения признаков, в группах с отличным от нормального распределения – непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Анализ различия частот в двух независимых исследуемых группах проводился с использованием критерия χ^2 Пирсона. Выявление направленности и силы связи признаков осуществлялось посредством корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Проверка нулевых гипотез осуществлялась при критическом уровне статистической значимости, равном 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ уровня титров антител к ЦМВ среди беременных женщин во втором триместре беременности (основная группа) показал, что в подгруппе 1 и подгруппе 2 одинаково часто выявлялись типоспецифические IgM к ЦМВ ($p > 0,05$) и IgG с индексом авидности 96 (94-98)% и 95 (93-97)%, соответственно ($p > 0,05$), что свидетельствовало об обострении хронической ЦМВ инфекции. При этом количество и частота распределения титров IgG к ЦМВ значительно различались в исследуемых подгруппах. В подгруппе 1 значения титров IgG к ЦМВ распределялись следующим образом: у 40 (28,9%) участниц во втором триместре беременности титры составили 1:400, у 70 (50,7%) – 1:800, у 20 (14,5%) – 1:1600 и у 8 (5,8%) – 1:3200. В подгруппе 2 у 2 (7,4 %) участниц во втором триместре беременности был выявлен титр 1:400, что в 1,2 раза реже, чем подгруппе 1 (ДИ 95%: 1,07-1,34) ($p < 0,05$); титр 1:800 – у 6 (22,2%), что в 1,22 раза реже, чем в подгруппе 1 (ДИ 95%: 1,07-1,4) ($p < 0,05$); титр 1:1600 – у 11 (40,7%), что в 2,82 раза чаще, чем в подгруппе 1 (ДИ 95%: 1,47-5,4) ($p < 0,05$); титр 1:3200 – у 8 (29,7%), что в 3,92 раза чаще, чем в подгруппе 1 (ДИ 95%: 2,06-7,48) ($p < 0,001$).

Сравнение частоты выявления ДНК ЦМВ в биологическом материале от женщин исследуемых подгрупп позволило выявить следующие закономерности. В подгруппе 1 ДНК ЦМВ в пробах мочи выявлялась у 14 (10,1%) участниц, у 74 (53,6%) – в буккальном эпителии. В подгруппе 2 ДНК ЦМВ в пробах мочи регистрировалась у 15 (55,6%) участниц, что в 5,86 раза чаще, чем в подгруппе 1 (ДИ 95%: 3,08-11,17) ($p < 0,001$). В буккальном эпителии ДНК ЦМВ был выявлен у 11 (40,7%) участниц, что незначимо по сравнению с подгруппой 1 ($p > 0,05$).

Анализ уровня титров антител к ЦМВ, проведенный в подгруппах 1 и 2 в третьем триместре беременности показал отсутствие типоспецифических IgM и наличие высокоавидных IgG к ЦМВ, что указывало на переход заболевания в стадию ремиссии. В подгруппе 1 титры IgG к ЦМВ 1:400 были выявлены у 23 (16,7%), 1:800 – у 92 (66,7%), 1:1600 – у 18 (13%) и 1:3200 – у 5 (3,6%) участниц исследования. При сравнении частоты распределения титров IgG к ЦМВ в подгруппе 1 в динамике было выявлено снижение распространенности титров 1:400 в 1,4 раза (ДИ 95%: 1,11-1,77) и повышение титров 1:800 в 1,34 раза (ДИ 95%: 1,04-1,74) в третьем триместре беременности по сравнению со вторым. Титры 1:1600 и 1:3200 в подгруппе 1 встречались одинаково часто во втором и в третьем триместрах беременности ($p > 0,05$).

В подгруппе 2 в третьем триместре беременности у 6 (22,2%) участниц выявлялись титры 1:800, что было незначимо по сравнению со вторым триместром ($p > 0,05$) и в 1,44 раза (ДИ 95%: 1,21-1,71) реже, чем в подгруппе 1 на том же сроке беременности. Титры 1:1600 определялись у 19 (70,4%) женщин в третьем

триместре, что было в 1,9 раза (ДИ 95%: 1,01-3,56) и в 8,22 раза (ДИ 95%: 3,92-17,23) чаще, чем во втором триместре и в подгруппе 1. Титры 1:3200 отмечались у 4 (14,8%) участниц в третьем триместре, что незначимо по сравнению со вторым триместром ($p > 0,05$) и подгруппой 1 ($p > 0,05$). Можно предположить, что уровень титров антител к ЦМВ в подгруппах 1 и 2 – результат иммунологической реактивности организма беременных женщин в ответ на инфекцию.

В таблицах 1 и 2 представлены показатели системного гуморального иммунного ответа в исследуемых группах. При проведении сравнительного анализа в подгруппе 1 во втором триместре при обострении и в третьем триместре беременности при ремиссии заболевания не было зарегистрировано значимых изменений показателей sIgA относительно группы сравнения. Сопоставление внутригрупповых показателей выявило снижение концентрации sIgA в 1,45 раза в третьем триместре беременности по сравнению со вторым. Содержание общего IgA снизилось в 1,64 раза и в 1,1 раза относительно группы сравнения соответственно во втором и в третьем триместрах беременности. Внутригрупповой анализ выявил снижение показателей общего IgA в 1,38 раза в третьем триместре беременности по сравнению со вторым. Уровни общего IgG были выше в 1,18 раза и в 1,1 раза, общего IgM – в 2,35 раза и в 1,1 раза, чем в группе сравнения соответственно во втором и в третьем триместрах беременности. Внутригрупповой анализ показал снижение содержания общих IgG в 1,1 раза и IgM в 2 раза в третьем триместре по сравнению со вторым триместром беременности. Количество ЦИК в крови повышалось в 1,64 раза и в 1,54 раза соответственно во втором и в третьем триместрах беременности. В динамике беременности значимых изменений в показателях ЦИК зарегистрировано не было. Таким образом, в подгруппе 2 относительно группы сравнения и подгруппы 1 во втором триместре беременности наблюдались более выраженные сдвиги в показателях неспецифического системного гуморального иммунного ответа.

Было выявлено снижение показателей sIgA и общего IgA в 1,26 и в 2,2 раза относительно группы серонегативных по ЦМВ беременных женщин (табл. 2). При сравнении с подгруппой 1 концентрации Ig были ниже аналогичных в 1,7 и в 1,46 раза. Внутригрупповой анализ показал отсутствие изменений в содержании sIgA, тогда как значения общего IgA были в 1,26 раза ниже в третьем триместре, чем во втором. Уровни общих IgG и IgM, ЦИК были соответственно в 1,34 раза, в 3,1 раза и в 1,85 раза выше, чем в группе сравнения. При сопоставлении данных показателей с аналогичными в группе с КХПН они были выше в 1,1 раза, в 1,14 раза и в 1,2 раза, соответственно. Было установлено снижение уровней общих IgG в 1,11 раза и IgM – в 2,28 раза, ЦИК – в 1,11 раза в третьем триместре беременности по сравнению со вторым триместром.

Таблица 1

**Показатели гуморального иммунного ответа в периферической крови у беременных женщин
исследуемых групп во втором триместре беременности**

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
sIgA, мг/л	5,75 (3,3-7,1) $p_1 > 0,05$	3,40 (2,3-5,7) $p_1 < 0,01, p_2 < 0,001$	4,30 (3,70-8,20)
IgA, мг/мл	1,53 (1,28-2,11) $p_1 < 0,001$	1,14 (1,02-1,33) $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$	2,51 (2,21-2,62)
IgG, мг/мл	16,0 (13,0-19,0) $p_1 < 0,05$	18,05 (15,0-22,4) $p_1 < 0,001, p_2 < 0,05$	13,5 (13,0-14,5)
IgM, мг/мл	2,33 (1,51-2,95) $p_1 < 0,001$	3,05 (2,34-3,34) $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$	0,99 (0,87-1,56)
ЦИК, ед. оп. пл.	0,16 (0,14-0,18) $p_1 < 0,001$	0,20 (0,16-0,22) $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$	0,10 (0,07-0,12)

Примечание: здесь и далее, p_1 – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; p_2 – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.

Таблица 2

**Показатели гуморального иммунного ответа в периферической крови у беременных женщин
исследуемых групп в третьем триместре беременности**

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
sIgA, мг/л	3,95 (3,10-7,30) $p_1 > 0,05$	3,15 (2,50-4,80) $p_1 < 0,001, p_2 < 0,05$	5,0 (4,10-7,10)
IgA, мг/мл	2,11 (1,46-2,45) $p_1 < 0,05$	1,44 (1,26-2,13) $p_1 < 0,001, p_2 < 0,05$	2,32 (2,09-2,48)
IgG, мг/мл	14,8 (13,6-16,5) $p_1 < 0,05$	16,3 (14,8-17,5) $p_1 < 0,001, p_2 < 0,05$	13,8 (12,8-14,4)
IgM, мг/мл	1,17 (1,06-1,63) $p_1 < 0,05$	1,34 (1,14-2,21) $p_1 < 0,001, p_2 < 0,05$	1,08 (0,98-1,19)
ЦИК, ед. оп. пл.	0,15 (0,13-0,18) $p_1 < 0,001$	0,18 (0,15-0,19) $p_1 < 0,001, p_2 < 0,05$	0,097 (0,08-0,11)

Следует отметить, что развитие беременности возможно только при иммуносупрессивном состоянии, которое, в свою очередь, является триггером реактивации хронической инфекции у женщин [12]. Инфекционные заболевания у беременных женщин часто сопровождаются изменением местного и системного гуморального иммунного ответа. Активация гуморального иммунного ответа связана с элиминацией вирусов и их нейтрализацией посредством включения взаимосвязанных механизмов: простого взаимодействия с антигеном и формирования растворимых и нерастворимых ЦИК; участия ЦИК в связывании комплемента и его активации по классическому типу, приводящему к ли-

зису клетки; контакта ЦИК с мембранами клеток, пораженных вирусом, благодаря наличию Fc-рецепторов, повышению агглютинации и фагоцитарной способности нейтрофилов и макрофагов [13, 14].

Статистическое изучение связей показателей гуморального иммунного ответа во втором триместре беременности при обострении ЦМВ инфекции выявило умеренные прямые корреляции в парах: IgG к ЦМВ – sIgA ($r = 0,40, p < 0,05$) и IgG к ЦМВ – IgA ($r = 0,69, p < 0,01$) в подгруппе 1; в паре sIgA – IgA в подгруппах 1 ($r = 0,42, p < 0,05$) и 2 ($r = 0,44, p < 0,05$). В подгруппе 2 в третьем триместре беременности при ремиссии заболевания были отмечены умеренные прямые корреляции

ляции в паре IgG к ЦМВ – IgA ($r = 0,41$, $p < 0,05$) и обратная умеренная – в паре sIgA – ЦИК ($r = -0,52$, $p < 0,01$). Данные результаты могут свидетельствовать о том, что тяжесть заболевания и характер течения беременности в исследуемых подгруппах связаны с уровнем IgG к ЦМВ и sIgA. Поиск статистической взаимосвязи между уровнем титров IgG к ЦМВ во втором триместре беременности и тяжестью ХПН в третьем триместре беременности в исследуемых подгруппах показал, что титр IgG к ЦМВ 1:3200 имел высокую сопряженность ($r = 0,84$) с КХПН ($\chi^2 = 106,96$, $p < 0,001$), тогда как титр 1:800 – умеренную сопряженность ($r = 0,44$) с СХПН ($\chi^2 = 19,66$, $p < 0,001$).

Известно, что сложные взаимоотношения между местным и системным гуморальным иммунным ответом могут выступать триггером клеточных разрушений при ЦМВ инфекции. Они определяют противовирусный иммунный ответ и образование иммунных комплексов, влияющих на течение локальных воспалительных процессов в маточно-плацентарных сосудах и продукцию цитокинов [3]. Ранее нами было установлено повышение концентрации последних в периферической крови беременных женщин при обострении ЦМВ инфекции [15, 16]. Провоспалительные цитокины являются хемоаттрактантами для клеток моноцитарного ряда, стимулированных Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, что способствует проникновению нейтрофилов в стенку магистральных кровенос-

ных сосудов и изменению их эластических свойств [17]. Они могут прямо или косвенно вызывать повреждение плаценты и маточно-плацентарных сосудов, способствуя развитию плацентарной недостаточности.

Заключение

Полученные результаты, свидетельствующие о корреляции выраженности нарушений в гуморальном звене иммунитета с формой/степенью плацентарной недостаточности, позволяют считать высокие уровни титров IgG к ЦМВ, изменение показателей IgG, IgM, IgA и ЦИК значимым фактором в патогенезе плацентарных нарушений. Они могут быть использованы в качестве основы для разработки маркеров прогнозирования развития плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

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. Шахгильдян В.И., Александрова Е.П., Козырина Н.В., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А., Шахгильдян Н.В. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных: эпидемиологический анализ, новые подходы к диагностике и лечению // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* 2020. Т.8, №2(28). С.80–95. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-12008>
2. Yang Y., Ren G., Wang Z., Wang B. Human cytomegalovirus IF2 protein regulates macrophage-mediated immune escape by upregulating GRB2 expression in UL122 genetically modified mice // *Biosci. Trends.* 2020. Vol.13, №6. P.502–509. <https://doi.org/10.5582/bst.2019.01197>
3. Pereira L., Tabata T., Pettitt M., Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta // *Placenta.* 2017. Vol.59, Suppl.1. S.8–S16. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.04.020>
4. Echeverria C., Eltit F., Santibanez J.F., Gatica S., Cabello-Verrugio C., Simon F. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2020. Vol.1866, №2. Article number:165414. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.02.009>
5. Lindholm K., O'Keefe M. Placental cytomegalovirus infection // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019. Vol.143, №5. P.639–642. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0421-RS>
6. Cornish E.F., Filipovic I., Asenius F. Innate immune responses to acute viral infection during pregnancy // *Front. Immunol.* 2020. Vol.30, №11. Article number:572567. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.572567>
7. Espino A., El Costa H., Tabiasco J., Al-Daccak R., Jabrane-Ferrat N. Innate immune response to viral infections at the maternal-fetal interface in human pregnancy // *Front. Med. (Lausanne).* 2021. Vol. 22, №8. Article number:674645. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.674645>
8. Clemente L., Boeldt D.S., Grummer M.A., Morita M., Morgan T.K., Wiepz G.J., Bertics P.J., Bird I.M. Adenoviral transduction of EGFR into pregnancy-adapted uterine artery endothelial cells remaps growth factor induction of endothelial dysfunction // *Moll. Cell. Endocrinol.* 2020. Vol. 499. Article number:110590. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110590>
9. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. СПб.: СпецЛит, 2010. 760 с. ISBN 9785299004250.
10. Щербakov В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Трунов А.Н. Спектр противовоспалительных цитокинов у беременных с плацентарной недостаточностью и задержкой роста плода // *Российский вестник акушера-гине-*

колога. 2019. Т.19, №3. С.11–16. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903111>

11. 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.

12. PrabhuDas M., Piper J.M., Jean-Philippe P., Lachowicz-Scroggins M. Immune regulation, maternal infection, vaccination, and pregnancy outcome // *J. Womens Health (Larchmt)*. 2021. Vol.30, №2. P.199–206. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8854>

13. Radulescu L., Antohe F., Jinga V., Ghetie V., Simionescu M. Neonatal Fc-receptor discriminates and monitors the pathway of native and modified immunoglobulin G in placental endothelial cells // *Hum. Immunol.* 2004. Vol. 65, №6. P.578–585. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2004.02.029>

14. Chen J.C. Immunological consequences of in utero exposure to foreign antigens // *Front. Immunol.* 2021. №12. Article number:638435. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.638435>

15. 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. Vol. 199. Article number:A6173. https://doi.org/10.1164/ajrcm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173

16. Дорофиев Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Провоспалительные цитокины и состояние эндотелия сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015. Т.132, №1. С.58–61. EDN: UCNEJV.

17. Панова И.А., Кудряшова А.В., Рокотьянская Е.А., Малышкина А.И. Особенности эластических свойств сосудов и иммунного воспалительного ответа при гипертензивных расстройствах у беременных // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019. Т.19, №1. С.18–26. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191901118>

REFERENCES

1. Shakhgil'dyan V.I., Aleksandrova Ye.P., Kozyrina N.V., Shipulina O.Yu., Domonova E.A., Shakhgil'dyan N.V. [Cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns: epidemiological analysis, new approaches to diagnosis and treatment]. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye = Obstetrics and Gynecology. News. Views. Education* 2020; 8(2-28):80–95 (in Russian). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-12008>

2. Yang Y., Ren G., Wang Z., Wang B. Human cytomegalovirus IF2 protein regulates macrophage-mediated immune escape by upregulating GRB2 expression in UL122 genetically modified mice. *Biosci. Trends* 2020; 13(6):502–509. <https://doi.org/10.5582/bst.2019.01197>

3. Pereira L., Tabata T., Petitt M., Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta. *Placenta* 2017; 59(Suppl.1):S8–S16. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.04.020>

4. Echeverria C., Eltit F., Santibanez J.F., Gatica S., Cabello-Verrugio C., Simon F. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2020; 1866(2):165414. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.02.009>

5. Lindholm K., O'Keefe M. Placental cytomegalovirus infection. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019; 143(5):639–642. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0421-RS>

6. Cornish E.F., Filipovic I., Asenius F. Innate immune responses to acute viral infection during pregnancy. *Front. Immunol.* 2020; 30(11):572567. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.572567>

7. Espino A., El Costa H., Tabiasco J., Al-Daccak R., Jabrane-Ferrat N. Innate immune response to viral infections at the maternal-fetal interface in human pregnancy. *Front. Med. (Lausanne)* 2021; 22(8):674645. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.674645>

8. Clemente L., Boeldt D.S., Grummer M.A., Morita M., Morgan T.K., Wiepz G.J., Bertics P.J., Bird I.M. Adenoviral transduction of EGFR into pregnancy-adapted uterine artery endothelial cells remaps growth factor induction of endothelial dysfunction. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2020; 499:110590. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110590>

9. Korotyayev A.I., Babichev S.A. [Medical Microbiology, Immunology and Virology]. St. Petersburg: SpetsLit; 2010 (in Russian). ISBN 9785299004250.

10. Shcherbakov V.I., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Trunov A.N. [Spectrum of anti-inflammatory cytokines in pregnant women with placental insufficiency and fetal growth retardation]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2019; 19(3):11–16 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903111>

11. 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(№):24–27 (in Russian).

12. PrabhuDas M., Piper J.M., Jean-Philippe P., Lachowicz-Scroggins M. Immune regulation, maternal infection, vaccination, and pregnancy outcome. *J. Womens Health (Larchmt)* 2021; 30(2):199–206. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8854>

13. Radulescu L., Antohe F., Jinga V., Ghetie V., Simionescu M. Neonatal Fc-receptor discriminates and monitors the pathway of native and modified immunoglobulin G in placental endothelial cells. *Hum. Immunol.* 2004; 65(6):578–585. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2004.02.029>

14. Chen J.C. Immunological consequences of in utero exposure to foreign antigens. *Front. Immunol.* 2021; 12:638435. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.638435>

15. 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; 199:A6173. https://doi.org/10.1164/ajrc-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173

16. Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. [Proinflammatory cytokines and endothelial umbilical vessels in cytomegalovirus infection]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2015; 132(1):58–61 (in Russian).

17. Panova I.A., Kudryashova A.V., Rokotyanskaya E.A., Malyshkina A.I. [The characteristics of vascular elastic properties and the immune inflammatory response in pregnant women with hypertension]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2019; 19(1):18–26 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush20191901118>

Информация об авторах:

Author information:

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

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

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor DVO RAS, Leading Staff Scientist of Laboratory 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

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: dcfpd@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@dncfpd.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 26.09.2025
Принята к печати 30.10.2025

Received September 26, 2025
Accepted October 30, 2025