

УДК 618.3:616-002:578.825.12:616-036.65

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-62-67

СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

И.Н.Гориков, И.А.Андриевская

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить системный воспалительный ответ при обострении цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у женщин во втором триместре беременности. **Материалы и методы.** Было обследовано 120 женщин на 21-24 неделях беременности, неосложненной и осложненной ЦМВИ. В 1 группу вошли 30 серонегативных здоровых беременных, во 2 группу – 30 пациенток на аналогичных сроках гестации, осложненных латентной ЦМВИ и плацентарной недостаточностью, в 3 группу – 30 беременных с обострением ЦМВИ и плацентарной недостаточностью и в 4 группу – 30 беременных с обострением ЦМВИ, приводящей к плацентарной недостаточности и угрозе невынашивания. **Результаты.** У женщин 1 группы в сыворотке крови концентрация TNF- α составляла 13,5 (11,5-30,3) пг/мл, IFN- γ – 134,4 (114,2-151,3) пг/мл, IL-1 β – 18,0 (13,4-36,3) пг/мл, IL-6 – 1,90 (1,40-3,30) пг/мл, IL-4 – 26,2 (20,3-55,4) пг/мл и IL-2 – 27,9 (18,2-38,0) пг/мл. Во 2 группе по сравнению с 1 группой наблюдалось увеличение медианы TNF- α в 1,37 раза ($p=0,043$) и IL-2 – в 1,25 раза ($p=0,025$), что объяснялось умеренной активацией системного воспаления при латентной ЦМВИ. В 3 группе в отличие от 2 группы возрастал уровень TNF- α в 3,45 раза ($p=0,000001$), IFN- γ – в 1,69 раза ($p=0,000001$), IL-1 β – в 4,37 раза ($p=0,000001$), IL-6 – в 1,78 раза ($p=0,000001$), IL-2 – в 2,21 раза ($p=0,000001$) и снижалось содержание IL-4 в 2,11 раза ($p=0,000063$). Это указывало на дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, повышающий риск невынашивания. В 4 группе в сопоставлении с 3 группой регистрировалось повышение TNF- α в 1,5 раза ($p=0,0052$), IFN- γ – в 1,38 раза ($p=0,00015$), IL-1 β – в 1,67 раза ($p=0,0000001$), IL-6 – в 1,67 раза ($p=0,0035$), IL-2 – в 1,37 раза ($p=0,008$) при снижении уровня IL-4 в 1,29 раза ($p=0,0030$) на фоне клинико-эхографических признаков плацентарной недостаточности и угрозы прерывания беременности. **Заключение.** Рост содержания провоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6) и падение уровня противовоспалительного цитокина (IL-4) у пациенток с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности, осложненном плацентарной недостаточностью, ассоциированной с угрозой невынашивания, подтверждают роль активации системного воспалительного ответа в патогенезе инициации преждевременной родовой деятельности.

Ключевые слова: системный воспалительный ответ, цитокины, цитомегаловирусная инфекция, беременность.

SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN WOMEN IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

I.N.Gorikov, I.A.Andrievskaya

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

SUMMARY. Aim. To study the systemic inflammatory response during exacerbation of cytomegalovirus infection

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Для цитирования:

Гориков И.Н., Андриевская И.А. Системный воспалительный ответ при обострении цитомегаловирусной инфекции у женщин во втором триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.76. С.62–67. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-62-67

For citation:

Gorikov I.N., Andrievskaya I.A. Systemic inflammatory response in exacerbation of cytomegalovirus infection in women in the second trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):62–67 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-62-67

(CMVI) in women in the second trimester of pregnancy. **Materials and methods.** 120 women were examined at 21-24 weeks of pregnancy, uncomplicated and complicated CMVI. The 1st group included 30 seronegative healthy pregnant women, the 2nd group – 30 patients with similar gestational periods, complicated by latent CMVI and placental insufficiency, the 3rd group – 30 pregnant women with exacerbation of CMVI and placental insufficiency, and the 4th group – 30 pregnant women with exacerbation of CMVI, leading to placental insufficiency and the threat of miscarriage. **Results.** In women of the first group, the concentration of TNF- α in the blood serum was 13.5 (11.5-30.3) pg/mL, IFN- γ – 134.4 (114.2-151.3) pg/mL, IL-1 β – 18.0 (13.4-36.3) pg/mL, IL-6 – 1.90 (1.40-3.30) pg/mL, IL-4 – 26.2 (20.3-55.4) pg/mL and IL-2 – 27.9 (18.2-38.0) pg/mL. In group 2, compared with group 1, an increase in the median of TNF- α was 1.37 times ($p=0.043$) and IL-2 was 1.25 times ($p=0.025$), which was explained by moderate activation of systemic inflammation in latent CMVI. In group 3, in contrast to group 2, the level of TNF- α increased by 3.45 times ($p=0.000001$), IFN- γ – by 1.69 times ($p=0.000001$), IL-1 β – by 4.37 times ($p=0.000001$), IL-6 – 1.78 times ($p=0.000001$), IL-2 – 2.21 times ($p=0.000001$) and the concentration of IL-4 decreased 2.11 times ($p=0.000063$). This indicated an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines, increasing the risk of miscarriage. In group 4, in comparison with group 3, a 1.5-fold increase in TNF- α was recorded ($p=0.0052$), IFN- γ was 1.38 times ($p=0.00015$), IL-1 β was 1.67 times ($p=0.0000001$), IL-6 – 1.67 times ($p=0.0035$), IL-2 – 1.37 times ($p=0.008$) with a decrease in the level of IL-4 in 1.29 times ($p=0.0030$) in the setting of clinical and sonographic signs of placental insufficiency and the threat of termination of pregnancy. **Conclusion.** The increase in the concentration of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6) and the decrease in the level of anti-inflammatory cytokine (IL-4) in patients with exacerbation of CMVI in the second trimester of pregnancy, complicated by placental insufficiency, associated with the threat of miscarriage, confirm the role of activation of the systemic inflammatory response in the pathogenesis of initiation of premature labor.

Key words: systemic inflammatory response, cytokines, cytomegalovirus infection, pregnancy.

Системному воспалительному ответу отводится важная роль в нарушении формирования фетоплацентарной системы у женщин с осложненным течением беременности [1–3]. Обострение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) сопровождается цитокинемией [4] и преждевременным прерыванием беременности у 60,6% пациенток [5]. Несмотря на известную роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии плацентарной дисфункции, до настоящего времени не проводилась оценка цитокинового статуса у беременных с обострением ЦМВИ, обуславливающим формирование плацентарной недостаточности и угрозу невынашивания.

Цель работы – изучить системный воспалительный ответ при обострении ЦМВИ у женщин во втором триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Изучалось содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у 120 женщин на 21-24 неделях беременности, неосложненной и осложненной обострением ЦМВИ. Первую группу составили 30 серонегативных женщин с физиологической беременностью. Во вторую группу вошли 30 женщин с латентным течением ЦМВИ, приводящей к формированию плацентарной недостаточности. Третья группа была представлена 30 пациентками, у которых диагностировалось обострение ЦМВИ и плацентарная недостаточность. Четвертая группа состояла из 30 женщин с обострением ЦМВИ, приводящей к развитию плацентарной недостаточности и к угрозе невынашивания.

Критерии включения в основную группу: женщины 18-30 летнего возраста с серонегативной по ЦМВИ беременностью на 21-24 неделях гестации; стойкая ремиссия хронической герпесвирусной инфекции,

обусловленной вирусом простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1,2); пациентки с латентным течением ЦМВИ на 21-24 неделях беременности; отсутствие в анамнезе у пациенток генетических, эндокринных, аутоиммунных и анатомических причин невынашивания беременности; женщины с обострением ЦМВИ на 21-24 неделях гестации без клинико-эхографических симптомов угрозы невынашивания; пациентки с обострением ЦМВИ с клинико-ультразвуковыми признаками угрозы невынашивания (боли в области живота и пояснице, гипертонус миометрия); отсутствие у беременных острой респираторной вирусной инфекции, инфекций, передающихся половым путем, врожденных пороков развития, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологии с нарушением функции органов и систем; письменное согласие пациентки на проведение серологического и функционального исследования.

Критерии исключения: больные с первичной ЦМВИ и ВПГ-1,2; возраст пациенток менее 18 и более 30 лет, с одноплодной или многоплодной беременностью, осложненной обострением ЦМВИ в третьем триместрах беременности; генетические, эндокринные, аутоиммунные и анатомические причины угрозы невынашивания беременности; обострение ЦМВИ, которое сопровождается клинико-ультразвуковыми признаками угрозы невынашивания (болями в области живота и в пояснице, слизисто-кровянистыми выделениями из половых путей, повышением тонуса матки, эхографически диагностированным гипертонусом миометрия и структурными изменениями шейки матки); наличие у беременных симптомов острой респираторной вирусной инфекции, а также среднетяжелой и тяжелой соматической, акушерской патологии, эндокринных и иммуноассоциированных заболеваний; рубец на матке и аномалии её развития, врожденная па-

тология у плода; отсутствие согласия беременных на проведение исследований.

При диагностике хронической плацентарной недостаточности использовались известные доплерографические и эхографические критерии [6], а также морфологические методы исследования [7].

У обследованных женщин натощак в сыворотке крови из локтевой вены исследовалась концентрация (пг/мл) интерлейкина-1 (IL-1 β), фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6), интерферона-гамма (IFN- γ), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-2 (IL-2) с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) и «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Верификация обострения ЦМВИ у беременных осуществлялась при выявлении у них типоспецифических антител класса М (иммуноглобулина, Ig) к ЦМВ, индекса avidности антител IgG к ЦМВ более 65%, ДНК возбудителя в крови, моче, буккальном эпителии, содержимом цервикального канала.

Исследование проводилось после получения согласия у беременных и с соблюдением требований Хельсинкской Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2013), а также правил надлежущей клинической практики кли-

нической практики в Российской Федерации, утвержденных приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года. Работа была одобрена комитетом по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепринятыми нормами международного права.

При статистической обработке данных использовали пакет программ Statistica 10.0. Оценка достоверности различия значений сравниваемых параметров между разными выборками проводилась на основе U-критерия Манна-Уитни (Me – медиана; Q₁ – верхний квартиль и Q₃ – нижний квартиль). Различия считались значимыми при p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

У женщин второй группы в сопоставлении с первой возрастала концентрация TNF- α в 1,37 раза (p1=0,043) и IL-2 – в 1,25 раза (p1=0,025) на фоне отсутствия статистически значимых различий между содержанием IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-2, IL-4 (табл.). Это указывало на умеренное стимулирующее влияние латентной ЦМВИ на системный воспалительный ответ в женском организме.

Таблица

Содержание цитокинов в сыворотке крови на 21-24 неделях беременности у женщин в исследуемых группах Me (Q₁-Q₃)

| Показатели, пг/мл | Исследуемые группы | | | |
|----------------------|------------------------|---|---|---|
| | Первая | Вторая | Третья | Четвертая |
| TNF- α , | 13,5 (11,5-30,3) | 18,5 (14,7-33,1) p ₁ =0,043 | 63,8 (46,3-92,5) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,000001 | 96,0 (59,7-115,6) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,000001 p ₃ =0,0052 |
| IFN- γ | 134,4 (114,2-151,3) | 140,2 (127,8-153,6) p ₁ =0,224 | 237,3 (191,4-318,6) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,000001 | 328,3 (277,5-403,6) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,000001 p ₃ =0,00015 |
| IL-1 β | 18,0 (13,4-36,3) | 20,0 (17,3-38,7) p ₁ =0,414 | 87,3 (55,6-98,2) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,000001 | 146,1 (131,8-174,6) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,000001 p ₃ =0,000001 |
| IL-6 | 1,90 (1,40-3,30) | 2,95 (1,70- 3,40) p ₁ =0,299 | 5,25 (3,60- 7,40) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,0000001 | 8,75 (4,30- 9,80) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,000001 p ₃ =0,0035 |
| IL-4 | 26,2 (20,3- 55,4) | 39,0 (33,5-48,0) p ₁ =0,142 | 18,5 (15,0-31,0) p ₁ =0,0047; p ₂ =0,000063 | 14,3 (12,2-20,6) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,000001 p ₃ =0,0030 |
| IL-2 | 27,9 (18,2- 38,0) | 34,9 (25,7-63,8) p ₁ =0,025 | 77,1 (58,6-92,3) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,000001 | 105,3 (70,5-122,5) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,000001 p ₃ =0,008 |

Примечание: p₁ – уровень статистической значимости различий по сравнению с первой группой; p₂ – по сравнению со второй группой; p₃ – по сравнению с третьей группой.

В третьей группе по сравнению со второй отмечалось увеличение содержания в сыворотке крови женщин TNF- α в 3,45 раза ($p=0,000001$), IFN- γ в 1,69 раза ($p=0,000001$), IL-1 β в 4,4 раза ($p=0,000001$), IL-6 в 1,78 раза ($p=0,000001$), IL-2 в 2,21 раза ($p=0,000001$) и снижение уровня IL-4 в 2,1 раза ($p=0,000063$). Рост концентрации основных провоспалительных цитокинов на фоне падения противовоспалительного цитокина отражает дисбаланс цитокиновой сети и является одним из диагностических признаков угрозы невынашивания [8].

У пациенток четвертой группы в отличие от третьей диагностировано повышение уровня TNF- α в 1,5 раза ($p=0,0052$), IFN- γ в 1,38 раза ($p=0,00015$), IL-1 β в 1,67 раза ($p=0,0000001$), IL-6 в 1,67 раза ($p=0,0035$), IL-2 в 1,37 раза ($p=0,008$) на фоне падения содержания IL-4 в 1,29 раза ($p=0,0030$).

Одним из маркеров системного воспалительного ответа у женщин в период беременности, в том числе и осложненной вирусной инфекцией, является увеличение содержания в сыворотке крови TNF- α , который ограничивает синтез ДНК в клетках трофобласта, имеющих на своей мембране рецепторы, соответствующие данному биомаркеру. Этот провоспалительный цитокин способен угнетать пролиферацию эпителиоцитов и регулировать процесс роста провизорного органа, участвовать в активации натуральных киллеров (NK), обеспечивающих лизис цитолеммы трофобластических клеточных элементов [9].

IL-1 β относится к провоспалительным цитокинам, обеспечивающим активацию иммунитета по Т-хелперному пути 1-го типа [10]. Повышение уровня TNF- α и IL-1 β стимулирует выработку эндотелиоцитами кровеносных сосудов значительного количества IL-6, обладающего локальным и системным действием. Под влиянием IL-6 изменяется активность Т- и В-лимфоцитов, а также синтез острофазовых белков в гепатоцитах [11].

IL-2 участвует в стимуляции Th1 и Т-лимфоцитов (цитотоксических), NK, а также В-клеток, которые трансформируются в плазматические клеточные элементы и обеспечивают повышение уровня иммуноглобулинов [12]. При взаимодействии IL-2 с IFN- γ наблюдается усиление продукции TNF- α [13].

Рост IFN- γ приводит к угнетению пролиферации трофобласта посредством ингибирования синтеза гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Одновременно он активирует NK и цитотоксические Т-клетки. На фоне подъема содержания провоспалительных цитокинов в периферической

крови у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности, отягощенной плацентарной недостаточностью и угрозой невынашивания, может возрастать коагуляционный потенциал, который способен стимулировать образование тромбов в ворсинах хориона [14].

При обострении ЦМВИ во втором триместре беременности, осложненной плацентарной недостаточностью, развитие дисбаланса цитокиновой сети может приводить к активации макрофагов в эндометрии и миометрии матки [15], к инициации преждевременной родовой деятельности и стимуляции созревания шейки матки [16].

Выводы

1. У пациенток с латентной ЦМВИ во втором триместре гестации и плацентарной недостаточностью, в сопоставлении с женщинами с серонегативной физиологической беременностью, в сыворотке крови отмечается увеличение содержания TNF- α и IL-2. Эти показатели отражают умеренное повышение системного воспалительного ответа у женщин с латентным течением ЦМВИ.

2. Обострение ЦМВИ во втором триместре беременности, осложненной плацентарной недостаточностью, по сравнению с её латентной формой, инициирующей развитие плацентарной недостаточности, сопровождается подъёмом уровня TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 и IL2 на фоне падения IL-4. Изменение данных параметров позволяет утверждать об усилении системного воспаления и дисбалансе

3. У женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности, осложненной плацентарной недостаточностью и угрозой невынашивания, в отличие от пациенток с обострением ЦМВИ, приводящей к плацентарной недостаточности, чаще выявляется максимально высокое содержание TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL2 при падении уровня IL-4. Это может свидетельствовать о важной роли дисбаланса цитокиновой сети в развитии преждевременной родовой деятельности у беременных.

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.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) // Акушерство и гинекология. 2012. №1. С.23–27.
2. Серов В.Н. Особенности инфекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии // Русский медицинский журнал. 2006. Т.14, №1. С.2–5.
3. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложненной беременности // Аку-

шерство и гинекология. 2012. №1. С.128-136.

4. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Дорофиенко Н.Н. Малоновый диальдегид и фактор некроза опухолей альфа при цитомегаловирусной инфекции в период беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып.55. С.78–81.

5. Серов В.Н., Манухин И.Б., Кузьмин В.И. Цитомегаловирусная инфекция в патологии беременности и плода // Акушерство и гинекология. 1997. №6. С.16–19.

6. Стрижаков А.Н., Волощук И.Н., Тимохина Е.В., Козлова У.А. Морфофункциональные изменения в плаценте при плацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. Т.9, №2. С.5–11.

7. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей. М.: Медицина; 1999. 448 с.

8. Тетрашвили Н.К., Сидельникова В.М., Верясов В.Н., Сухих Г.Т. Роль системы цитокинов в патогенезе привычного выкидыша и преждевременных родов // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. 1999. №3. С.37–44.

9. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М.: Изд-во РАМН, 2003. 400 с.

10. Кулешов В.М., Шваюк А.П., Горбенко О.М., Обухова О.О., Илизарова Н.А., Трунова Л.А., Трунов А.Н., Солодянкина А.Н. Особенности баланса цитокинов в сыворотке крови при прегравидарной подготовке женщин с привычным невынашиванием беременности // Акушерство и гинекология. 2007. №6. С.39–43.

11. Фрейдлин И.С. Иммунофизиология эндотелиальных клеток // Физиология человека. 2006. Т.32, №3. С.124–135.

12. Потапнев М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении // Иммунология. 1995. №4. С.34–40.

13. Фрейдлин И.С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети // Иммунология. 1995. №3. С.44–48.

14. Газиева И.А., Чистякова Г.Н. Особенности цитокиновой регуляции эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий при угрозе прерывания беременности в I триместре // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. Т.8, №2. С.16–20.

15. Башмакова Н.В., Моторнюк Ю.И. Особенности иммунного ответа в зависимости от характера течения урогенитальной хламидийной инфекции у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2001. №2. С.8–11.

16. Gomez-Lopez N., Romero R., Plazyo O., Panaitescu B., Furcron A.E., Miller D., Roumayah T., Flom E., Hassan S.S. Intra-amniotic administration of HMGB-1 induced spontaneous preterm labor and birth // Am. J. Reprod. Immunol. 2016. Vol.75, №1. P.3–7. doi: 10.1111/aji.12443

REFERENCES

1. Lomova N.A., Ordzhonikidze N.V., Vanko L.V. Systemic inflammatory response syndrome and pregnancy (a review of literature). *Akusherstvo i Ginekologiya* 2012; (1):23–27 (in Russian).

2. Serov V.N. Features of infection in obstetrics, gynecology and perinatology. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2006; 14(1):2–5 (in Russian).

3. Sukhikh G.T., Vanko L.V. Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complication. *Akusherstvo i Ginekologiya* 2012; (1):128–136 (in Russian).

4. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dorofienko N.N. Malon dialdehyde and tumor necrosis factor alpha at cytomegalovirus infection during pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2015; (55):78–81 (in Russian).

5. Serov V.N., Manukhin I.B., Kuz'min V.I. Cytomegalovirus infection in the pathology of pregnancy and the fetus. *Akusherstvo i Ginekologiya* 1997; (6):16–19 (in Russian).

6. Strizhakov A.N., Voloshchuk I.N., Timokhina E.V., Kozlova U.A. Morphofunctional changes in the placenta with placental insufficiency of varying severity. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2010; 9(2): 5–11 (in Russian).

7. Milovanov A.P. Pathology of the mother-placenta-fetus system. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian).

8. Tetruashvili N.K., Sidel'nikova V.M., Veryasov V.N., Sukhikh G.T. The role of the cytokine system in the pathogenesis of habitual miscarriage and premature birth. *Vestnik Rossiyskoy assotsiatsii akusherov i ginekologov* 1999; (3):34–44 (in Russian).

9. Sukhikh G.T., Van'ko L.V. Immunology of pregnancy. Moscow: RAMS; 2003 (in Russian).

10. Kuleshov V.M., Shvayuk A.P., Gorbenko O.M., Obukhova O.O., Ilizarova N.A., Trunova L.A., Trunov A.N., Solodyankina A.N. Features of the balance of cytokines in serum during pregravid preparation of women with habitual miscarriage. *Akusherstvo i Ginekologiya* 2007; (6):39–43 (in Russian).

11. Freidlin I.S. Immunophysiology of endothelial cells. *Human Phusiology* 2006; 32(3):357–367.

12. Potapnev M.P. Neutrophil cytokine network in inflammation. *Immunologiya* 1995; (4):34–40 (in Russian).

13. Freydlin I.S. The key position of macrophages in the cytokine regulatory network. *Immunologiya* 1995; (3):44–48 (in Russian).

14. Gazieva I.A., Chistiakova G.N. Features of the cytokine regulation of endothelial hemostasiological interactions in threatening pregnancy interruption in the first trimester. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2008; 8(2):16–20 (in Russian).

15. Bashmakova N.V., Motornyuk Yu.I. Features of the immune response depending on the nature of the course of urogenital chlamydial infection in pregnant women. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2001; (2):8–11 (in Russian).

16. Gomez-Lopez N., Romero R., Plazyo O., Panaitescu B., Furcron A.E., Miller D., Roumayah T., Flom E., Hassan S.S. Intra-amniotic administration of HMGB-1 induced spontaneous preterm labor and birth. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 75(1):3–7. doi: 10.1111/aji.12443

Информация об авторах:

Author information:

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

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: irina-andrievskaja@rambler.ru

Поступила 21.05.2020
Принята к печати 03.06.2020

Received May 21, 2020
Accepted June 03, 2020
