

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

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-56-62

## ИЗМЕНЕНИЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ЖЕНЩИН В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОБОСТРЕНИЕМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.Н.Гориков

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

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Изучить изменение системного воспалительного ответа у женщин в третьем триместре беременности, осложненной обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). **Материалы и методы.** Было обследовано 120 женщин с физиологическим течением беременности и с беременностью, осложненной ЦМВИ. Первая группа была представлена 30 серонегативными женщинами на 31-34 неделях гестации, вторая – 30 беременными с латентным течением ЦМВИ и плацентарной недостаточностью, третья – 30 женщинами с обострением ЦМВИ и плацентарной недостаточностью и четвертая – 30 пациентками с обострением ЦМВИ, инициирующей развитие плацентарной недостаточности и угрозы прерывания беременности. **Результаты.** В сыворотке крови у женщин первой группы содержание TNF- $\alpha$  составляло 14,7 (12,1-32,0) пг/мл, IFN- $\gamma$  – 128,7 (117,0-172,5) пг/мл, IL-1 $\beta$  – 20,3 (13,8-35,3) пг/мл, IL-6 – 2,57 (2,10-2,73) пг/мл, IL-4 – 37,8 (30,0-55,4) пг/мл и IL-2 – 34,3 (29,4-41,3) пг/мл. У пациенток второй группы в сопоставлении с первой диагностировались увеличение медианы TNF- $\alpha$  до 29,5 (14,4-43,1) пг/мл ( $p=0,0168$ ) и IL-2 – 40,7 (33,2-47,9) пг/мл ( $p=0,0169$ ) на фоне отсутствия значимых различий концентрации IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-4. В третьей группе по сравнению со второй возрастало содержание TNF- $\alpha$  в 2,74 раза ( $p=0,000001$ ), IFN- $\gamma$  – в 1,69 раза ( $p=0,000001$ ), IL-1 $\beta$  – в 3,16 раза ( $p=0,000001$ ), IL-6 – в 2,17 раза ( $p=0,000001$ ), IL-2 – в 2,2 раза ( $p=0,000001$ ) и не наблюдалось различий в концентрации IL-4 ( $p=0,994$ ). В четвертой группе по сравнению с третьей диагностировали рост уровня TNF- $\alpha$  в 1,03 раза ( $p=0,028$ ), IFN- $\gamma$  – в 1,18 раза ( $p=0,017$ ), IL-1 $\beta$  – в 1,64 раза ( $p=0,000001$ ), IL-6 – в 1,49 раза ( $p=0,0035$ ), IL-2 – в 1,32 раза ( $p=0,000001$ ) на фоне падения уровня IL-4 в 1,52 раза ( $p=0,00031$ ). **Заключение.** Повышение в сыворотке крови концентрации провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-2) на фоне снижения уровня противовоспалительного цитокина (IL-4) у женщин с обострением ЦМВИ в третьем триместре гестации, осложненном плацентарной недостаточностью, играет важную роль в патогенезе угрожающих преждевременных родов.

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

## CHANGES IN THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN WOMEN IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY COMPLICATED BY EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

I.N.Gorikov

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

**SUMMARY. Aim.** To study the change in the systemic inflammatory response in women in the third trimester of pregnancy complicated by exacerbation of cytomegalovirus infection (CMVI). **Materials and methods.** The study involved 120 women with a physiological course of gestation and with a pregnancy complicated by CMVI. The first group

### 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@dcfpd.ru

### Для цитирования:

Гориков И.Н. Изменение системного воспалительного ответа у женщин в третьем триместре беременности, осложненной обострением цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 77. С. 56–62. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-56-62

### For citation:

Gorikov I.N. Changes in the systemic inflammatory response in women in the third trimester of pregnancy complicated by exacerbation of cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):56–62 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-56-62

was represented by 30 seronegative women at 31-34 weeks of gestation, the second – by 30 pregnant women with a latent course of CMVI and placental insufficiency, the third – 30 women with exacerbation of CMVI and placental insufficiency; and the fourth – 30 patients with exacerbation of CMVI, initiating the development of placental insufficiency and threatened miscarriage. **Results.** In the blood serum of women in the first group, the TNF- $\alpha$  content was 14.7 (12.1-32.0) pg/mL, IFN- $\gamma$  – 128.7 (117.0-172.5) pg/mL, IL-1 $\beta$  – 20.3 (13.8-35.3) pg/mL, IL-6 – 2,57 (2,10-2,73) pg/mL, IL-4 – 37,8 (30,0-55,4) pg/mL and IL-2 – 34,3 (29,4-41,3) pg/mL. The patients of the second group, in comparison with the first one, were diagnosed with an increase in the median TNF- $\alpha$  to 29.5 (14.4-43.1) pg/mL ( $p=0.0168$ ) and IL-2 – 40.7 (33.2-47.9) pg/mL ( $p=0.0169$ ) against the background of the absence of significant differences in the concentration of IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-4. In the third group, compared with the second one, the concentration of TNF- $\alpha$  increased by 2.74 times ( $p=0.000001$ ), IFN- $\gamma$  – by 1.69 times ( $p=0.000001$ ), IL-1 $\beta$  – by 3.16 times ( $p=0.000001$ ), IL-6 – 2.17 times ( $p=0.000001$ ), IL-2 – 2.2 times ( $p=0.000001$ ) and there were no differences in the concentration of IL-4 ( $p=0.994$ ). In the fourth group, compared with the third one, an increase in TNF- $\alpha$  level was diagnosed by 1.03 times ( $p=0.028$ ), IFN- $\gamma$  – by 1.18 times ( $p=0.017$ ), IL-1 $\beta$  – by 1.64 times ( $p=0.000001$ ), IL-6 – by 1.49 times ( $p=0.0035$ ), IL-2 – by 1.32 times ( $p=0.000001$ ) against the background of a drop in IL-4 level by 1.52 times ( $p=0.00031$ ). **Conclusion.** Increase in serum concentration of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-2) against the background of a decrease in the level of anti-inflammatory cytokine (IL-4) in women with exacerbation of CMVI in the third trimester of gestation, complicated by placental insufficiency, plays an important role in the pathogenesis of threatened preterm labor.

*Key words:* systemic inflammatory response, cytokines, cytomegalovirus infection, pregnancy, the threat of miscarriage.

Активация системного воспалительного ответа у женщин в период гестации сопровождается нарушением развития ворсинчатого хориона и изменением характера течения беременности [1–4]. Одним из грозных акушерских осложнений является угроза невынашивания [5, 6], которая сопровождается перестройкой структурно-функциональной организации фетоплацентарного комплекса беременных и повышением риска развития перинатальной патологии у их потомства. Учитывая важное значение цитокиновой сети в регуляции морфологических и гемодинамических реакций фетоплацентарной системы, первостепенную роль играет выделение критериев риска развития плацентарной недостаточности, ассоциированной с угрозой невынашивания у беременных с обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ).

Цель работы – изучить изменения системного воспалительного ответа у женщин в третьем триместре беременности, осложненной обострением ЦМВИ.

#### Материалы и методы исследования

Проводилось исследование в сыворотке крови концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у 120 женщин в третьем триместре беременности, неосложненной и осложненной обострением ЦМВИ. В первую группу вошли 30 серонегативных женщин с физиологическим течением беременности. Вторая группа была представлена 30 пациентками с латентной ЦМВИ, инициирующей плацентарную недостаточность. В третью группу были включены 30 пациенток с обострением ЦМВИ и плацентарной недостаточностью. Четвертая группа была сформирована 30 женщинами, у которых обострение ЦМВИ сопровождалось развитием плацентарной недостаточности и угрожающих преждевременных родов.

*Критерии включения* женщин в основную группу:

- женщины 18-30 летнего возраста с серонегатив-

ной по ЦМВИ беременностью на 31-34 неделях гестации;

- стойкая ремиссия хронической герпесвирусной инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1,2);

- пациентки с латентным течением ЦМВИ на 31-34 неделях беременности;

- отсутствие в анамнезе у беременных генетических, эндокринных, аутоиммунных и анатомических причин невынашивания беременности;

- женщины с обострением ЦМВИ на 31-34 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 и 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:*

1. больные с первичной ЦМВИ и ВПГ-1,2;
2. возраст пациенток менее 18 и более 30 лет, с одноплодной или многоплодной беременностью, осложненной обострением ЦМВИ в третьем триместре беременности;

3. генетические, эндокринные, аутоиммунные и анатомические причины угрозы невынашивания беременности;

4. 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);

5. обнаружение у женщин в период гестации острой респираторной вирусной инфекции, а также среднетяжелой и тяжелой соматической, акушерской патологии, эндокринных и иммуноассоциированных заболеваний;

6. наличие у пациенток рубца на матке и аномалии её развития, а также врожденной фетальной патологии;

7. отсутствие согласия беременных на проведение исследований.

Оценка хронической плацентарной недостаточности у беременных осуществлялась с помощью доплерографических, эхографических [7] и морфологических критериев [8].

У всех женщин из локтевой вены утром натощак проводили забор крови, в сыворотке которой определяли содержание (пг/мл) интерлейкина-1 (IL-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (IL-6), интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-2 (IL-2) с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) и «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Для установления обострения ЦМВИ у беременных использовалось выявление типоспецифических антител класса М (иммуноглобулина, Ig) к ЦМВ, индекса avidности антител IgG к ЦМВ более 65%, ДНК возбудителя в крови, моче, букальном эпителии и 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 надлежащей клинической практики клинической 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; Q<sub>1</sub> – верхний квартиль; Q<sub>3</sub> – нижний квартиль). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Во второй группе по сравнению с первой отмечалось увеличение содержания TNF- $\alpha$  в 2 раза ( $p=0,0168$ ) и IL-2 – в 1,19 раза ( $p=0,0169$ ) при отсутствии статистически значимых различий между IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-2 и IL-4 (табл.). Повышение уровня нескольких

провоспалительных цитокинов отражало умеренную активацию системного воспаления при латентном течении инфекционного заболевания. У женщин третьей группы в сопоставлении со второй наблюдали подъём концентрации TNF- $\alpha$  в 2,74 раза ( $p=0,000001$ ), IFN- $\gamma$  в 1,69 раза ( $p=0,000001$ ), IL-1 $\beta$  в 3,16 раза ( $p=0,000001$ ), IL-6 в 2,17 раза ( $p=0,000001$ ), IL-2 в 2,2 раза ( $p=0,000001$ ) на фоне отсутствия различий содержания IL-4 ( $p=0,994$ ). Повышение содержания провоспалительных цитокинов указывало на активацию системного воспалительного ответа на фоне обострения ЦМВИ и плацентарной недостаточности [2, 3].

В четвертой группе в сравнении с третьей регистрировали подъём уровня TNF- $\alpha$  в 1,03 раза ( $p=0,028$ ), IFN- $\gamma$  в 1,18 раза ( $p=0,017$ ), IL-1 $\beta$  в 1,64 раза ( $p=0,0000001$ ), IL-6 в 1,49 раза ( $p=0,000001$ ), IL-2 в 1,32 раза ( $p=0,000001$ ) на фоне падения IL-4 в 1,52 раза ( $p=0,00031$ ).

Известно, что TNF- $\alpha$  является одним из общих иммуно-биохимических маркеров системного воспалительного ответа у женщин с осложненным течением беременности [1, 6, 9].

Рост TNF- $\alpha$  сопровождается активацией нейтрофилов и их миграцией в очаг инфекционно-воспалительных изменений, взаимодействием со стенкой кровеносных сосудов, а также проникновением лейкоцитов в субэндотелиальное пространство. Наблюдается усиление фагоцитоза, удаления инфекта, выделение в окружающие ткани свободных радикалов кислорода, протеаз, фосфолипаз, эластаз, коллагеназ, определяющих изменение структурно-функционального состояния эндотелия и стенки кровеносных сосудов маточно-плацентарного бассейна [3, 10].

Увеличение в сыворотке крови содержания IL-1 $\beta$  может быть обусловлено активацией иммунцитов по Th-1 хелперному типу, который параллельно приводит к росту TNF- $\alpha$  и IL-6. Несмотря на противовоспалительное влияние IL-6, он может одновременно участвовать в угнетении синтеза TNF- $\alpha$  и IL-1. При этом возрастает роль IL-4, оказывающего противовоспалительное действие и обеспечивающего баланс иммунитета посредством активации Th2-лимфоцитов [3, 11].

IFN- $\gamma$  обеспечивает активацию врожденного клеточного иммунитета посредством взаимодействия с натуральными киллерами (NK), регуляцию дифференцировки Т-лимфоцитов, а также угнетает распространение возбудителя инфекции из пораженных клеток, сокращает сроки вирусемии и уменьшает степень тяжести инфекционно-воспалительной реакции организма. Снижение уровня IL-4, участвующего в угнетении выработки провоспалительных цитокинов, сопровождается распространением инфекционно-воспалительного процесса и аутоиммунной перестройкой [12, 13].

Показано, что более выраженное системное воспаление стимулирует миграцию лейкоцитов в матку и локальную воспалительную реакцию, которая способ-

ствует повышению сократительной активности маточной мускулатуры посредством роста экспрессии, выброса цитокинов (IL-1, IL-6) и хемокинов (CXCL-8 и CCL-2) [14].

Развитие угрозы невынашивания обычно ассоциируется с подъёмом уровня провоспалительных цитокинов [1], которые способны взаимодействовать с аналогичными рецепторами в клетках миометрия, участвующими в активации моноцитов, мигрирующих через кровеносные сосуды матки [15, 16]. Повышение

уровня TNF- $\alpha$  способствует усилению синтеза внутриклеточного цАМФ в миометрии, а рост IL-1 $\beta$  приводит к повышению сократительной активности мускулатуры матки в результате стимуляции транспорта ионов кальция в цитоплазму клеток [14, 17]. Таким образом, возрастает значимость перестройки цитокинового профиля у женщин с обострением ЦМВИ, приводящей к развитию плацентарной недостаточности, в инициации преждевременной родовой деятельности в третьем триместре гестации.

Таблица

**Содержание цитокинов на 31-34 неделях беременности у женщин в исследуемых группах Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)**

| Показатели,<br>пг/мл | Исследуемые группы     |                                       |                                                            |                                                                              |
|----------------------|------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                      | Первая                 | Вторая                                | Третья                                                     | Четвертая                                                                    |
| TNF- $\alpha$ ,      | 14,7<br>(12,1-32,0)    | 29,5<br>(14,4-43,1)<br>$p_1=0,0168$   | 80,7<br>(47,4-96,2)<br>$p_1=0,000001$<br>$p_2=0,000001$    | 82,9<br>(67,8-124,8)<br>$p_1=0,000001$<br>$p_2=0,000001$<br>$p_3=0,0284$     |
| IFN- $\gamma$        | 128,7<br>(117,0-172,5) | 144,9<br>(134,5-172,6)<br>$p_1=0,127$ | 245,6<br>(224,8-279,0)<br>$p_1=0,000001$<br>$p_2=0,000001$ | 288,6<br>(233,9-324,7)<br>$p_1=0,000001$<br>$p_2=0,000001$<br>$p_3=0,017$    |
| IL-1 $\beta$         | 20,3<br>(13,8-35,3)    | 29,0<br>(14,1-41,8)<br>$p_1=0,119$    | 91,5<br>(73,4-97,3)<br>$p_1=0,000001$<br>$p_2=0,000001$    | 150,2<br>(130,2-182,3)<br>$p_1=0,000001$<br>$p_2=0,000001$<br>$p_3=0,000001$ |
| IL-6                 | 2,57<br>(2,10-2,73)    | 2,60<br>(2,00-3,30)<br>$p_1=0,741$    | 5,65<br>(4,15-7,95)<br>$p_1=0,000001$<br>$p_2=0,000001$    | 8,40<br>(6,00- 12,30)<br>$p_1=0,000001$<br>$p_2=0,000001$<br>$p_3=0,0035$    |
| IL-4                 | 37,8<br>(30,0-55,4)    | 40,9<br>(33,5-51,3)<br>$p_1=0,612$    | 38,8<br>(30,5-64,7)<br>$p_1=0,592$<br>$p_2=0,994$          | 25,5<br>(21,4-34,9)<br>$p_1=0,00019$<br>$p_2=0,00024$<br>$p_3=0,00031$       |
| IL-2                 | 34,3<br>(29,4-41,3)    | 40,7<br>(33,2-47,9)<br>$p_1=0,0169$   | 89,7<br>(67,3-103,7)<br>$p_1=0,0000014$<br>$p_2=0,000001$  | 118,6<br>(101,7-136,3)<br>$p_1=0,000001$<br>$p_2=0,000001$<br>$p_3=0,000001$ |

Примечание:  $p_1$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с первой группой;  $p_2$  – по сравнению со второй группой;  $p_3$  – по сравнению с третьей группой.

## Выводы

1. При латентном течении ЦМВИ у беременных в третьем триместре гестации, осложненном плацентарной недостаточностью, по сравнению с женщинами с серонегативной физиологической беременностью, в сыворотке крови наблюдается рост уровня TNF- $\alpha$  и IL-2. Изменение цитокинового статуса указывает на умеренное повышение системной воспалительной реакции у пациенток с латентной ЦМВИ.

2. У женщин с обострением ЦМВИ в третьем триместре беременности и плацентарной недостаточностью, в отличие от пациенток с латентной формой инфекционного заболевания, приводящей к формированию плацентарной недостаточности, отмечается повышение в сыворотке крови концентрации TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-2 при отсутствии статистически значимых различий содержания IL-4. Возрастание уровня провоспалительных цитокинов способствует нарушению регуляции роста и дифференцировки структур фетоплацентарного комплекса при обострении ЦМВИ у беременных.

3. Обострение ЦМВИ у женщин в третьем триместре гестации, сочетающееся с плацентарной недостаточностью и угрожающими преждевременными родами, по сравнению с обострением ЦМВИ у беременных с плацентарной недостаточностью, инициирует более выраженное увеличение в сыворотке крови содержания TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-2 на фоне снижения IL-4. Значительный рост уровня провоспалительных цитокинов и падение концентрации противовоспалительного цитокина отражает дисбаланс цитокиновой сети, который играет важную роль в патогенезе угрозы невынашивания.

## Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

## Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored

## ЛИТЕРАТУРА

1. Безнощенко Г.Б. Синдром системного воспалительного ответа в акушерской клинике: решенные вопросы и нерешенные проблемы // Российский вестник акушера-гинеколога. 2018. Т.18, №4. С.6–10. <https://doi.org/10.17116/rosakush20181846>
2. Ишутина Н.А., Луценко М.Т., Дорофиев Н.Н. Роль пальмитиновой кислоты в реализации апоптоза при цитомегаловирусной инфекции в период беременности // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2017. №1. С.11–14.
3. 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.
4. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Морфофункциональная характеристика мембран эритроцитов у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т.154, №7. С. 126–129.
5. 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.
6. Макаров О.В., Хашукоева А.З., Свитич О.А., Маркова Э.А., Хлынова С.А. Оценка цитокинового профиля при фотосенсибилизированной фотомодификации крови у пациенток с привычным невынашиванием беременности вирусного генеза в анамнезе // Акушерство и гинекология. 2014. №8. С.19–26.
7. 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.
8. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей. М.: Медицина; 1999. 448 с.
9. Jorgensen I., Rayamajhi M., Miao E.A. Programmed cell death as a defence against infection // Nat. Rev. Immunol. 2017. Vol.17, №3. P.151–164. doi: 10.1038/nri.2016.147
10. 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.
11. 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.
12. Ярилин Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов // Иммунология. 2014. Т.35, №4. С.195–201.
13. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Белоконь В.В., Зима А.П., Жукова О.Б., Наследникова И.О., Литвинова Л.С., Колобовникова Ю.В., Часовских Н.Ю. Цитокины и противовирусный иммунитет // Успехи физиологических наук. 2006. Т.37, №4. С.33–44.

14. Щербakov В.И., Рябченко Т.И., Скосырева Г.А., Трунов А.Н. Локальное воспаление как компонент срочных самопроизвольных родов // Российский вестник акушера-гинеколога. 2018. Т.18, №3. С.13–19. doi: 10.17116/rosa-kush201818313-19
15. Alexander H.A., Sooranna S.R., Myatt H., Johnson M.R. Myometrial tumor necrosis factor- $\alpha$  receptors increase with gestation and labor and modulate gene expression through mitogen-activation kinase and nuclear factor- $\kappa$ B // *Reprod. Sci.* 2012. Vol.19, №1. P.43–54. doi: 10.1177/1933719111413297
16. Srikhajon K., Shynlova O., Preechapornprasert A., Chanrachakul B., Lye S.A. A new role for monocytes in modulating myometrial inflammation during human labor // *Biol. Reprod.* 2014. Vol.91, №1. P.10–21. doi: 10.1095/biolreprod.113.114975
17. Tribe R.M., Moriarty P., Dalrymple A., Hassoni A.A., Poston L. Interleukin-1 $\beta$  induces calcium transients and enhances basal and store operated calcium entry in human myometrial smooth muscle // *Biol. Reprod.* 2002. Vol.68, №5. P.1842–1849. doi: 10.1095/biolreprod.102.011403

## REFERENCES

1. Beznoshchenko G.B. Systemic inflammatory response syndrome in an obstetric clinic: resolved and unresolved problems. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2018; 18(4):6–10 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush20181846>
2. Ishchina N.A., Lutsenko M.T., Dorofienko N.N. The role of palmitic acid in implementation of apoptosis in cytomegalovirus infection in the gestation period. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2017; 1:11–14 (in Russian).
3. Lomova N.A., Ordzhonikidze N.V., Vanko L.V. Systemic inflammatory response syndrome and pregnancy (a review of literature). *Obstetrics and Gynecology* 2012; (1):23–27 (in Russian).
4. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. Morphology and functions of erythrocyte membranes in pregnant women after exacerbation of herpesvirus infection. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2012; 154(1):112–114. doi: 10.1007/s10517-012-1888-0
5. 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).
6. Makarov O.V., Khashchikoyeva A.Z., Svitich O.A., Markova E.A., Khlynova S.A. Estimation of cytokine profile during chemosensitized blood photomodification in patients with a history of recurrent miscarriage of viral genesis. *Obstetrics and Gynecology* 2014; 8:19–26 (in Russian).
7. 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).
8. Milovanov A.P. Pathology of the mother-placenta-fetus system. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian).
9. Jorgensen I., Rayamajhi M., Miao E.A. Programmed cell death as a defence against infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17(3):151–164. doi: 10.1038/nri.2016.147
10. Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. Proinflammatory cytokines and endothelial umbilical vessels in cytomegalovirus infection. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2015; 132(1):58–61 (in Russian)
11. 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).
12. Yarilin D.A. Role of tumor necrosis factor in the regulation of the inflammatory response of monocytes and macrophages. *Immunologiya* 2014; 35(4):195–201 (in Russian).
13. Ryazantseva N.V., Novitskii V.V., Belokon V.V., Zima A.P., Zhukova O.B., Naslednikova I.O., Litvinova L.S., Kolobovnikova Yu.V., Chasovskih N.U. Cytokines and antiviral immunity. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2006; 37(4): 33–44 (in Russian).
14. Shcherbakov V.I., Ryabchenko T.I., Skosyeva G.A., Trunov A.N. Local inflammation as a component of emergency spontaneous labor. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2018; 18(3):13–19 (in Russian). doi: 10.17116/rosa-kush201818313-19
15. Alexander H.A., Sooranna S.R., Myatt L., Johnson M.R. Myometrial tumor necrosis factor- $\alpha$  receptors increase with gestation and labor and modulate gene expression through mitogen-activated kinase and nuclear factor- $\kappa$ B. *Reprod. Sci.* 2012; 19(1):43–54. doi: 10.1177/1933719111413297
16. Srikhajon K., Shynlova O., Preechapornprasert A., Chanrachakul B., Lye S.A. A new role for monocytes in modulating myometrial inflammation during human labor. *Biol. Reprod.* 2014; 91(1):10–21. doi: 10.1095/biolreprod.113.114975
17. Tribe R.M., Moriarty P., Dalrymple A., Hassoni A.A., Poston L. Interleukin-1 $\beta$  induces calcium transients and enhances basal and store operated calcium entry in human myometrial smooth muscle. *Biol. Reprod.* 2003; 68(5):1842–1849. doi: 10.1095/biolreprod.102.011403

---

**Информация об авторах:**

**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

**Author information:**

**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

---

*Поступила 06.07.2020*

*Принята к печати 22.07.2020*

*Received July 06, 2020*

*Accepted July 22, 2020*

---