

УДК 576.31:618.444:618.36-008.64-036.12]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-80-85

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С ОБОСТРЕНИЕМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

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. Оценить изменение иммуноморфологических показателей плаценты у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью. **Материалы и методы.** Определялась концентрация TNF- α в гомогенате 120 плацент и гистометрические показатели ворсин хориона у пациенток, перенесших латентную ЦМВИ и обострение ЦМВИ во втором триместре гестации. В 1 группу были включены 30 плацент от серонегативных женщин с физиологическим течением беременности, во 2 группу – 30 плацент от пациенток с латентной ЦМВИ и хронической компенсированной плацентарной недостаточностью, в 3 группу – 30 плацент от женщин с обострением ЦМВИ и хронической компенсированной плацентарной недостаточностью и в 4 группу – 30 плацент от беременных с обострением ЦМВИ и хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью. **Результаты.** В 1 группе в гомогенате плацент концентрация TNF- α составляла $16,8 \pm 1,86$ пг/мл; количество ворсин с диаметром 30-50 мкм равнялось $25,4 \pm 2,08\%$, с диаметром 60-90 мкм – $64,4 \pm 2,43\%$ и с диаметром более 90 мкм – $10,2 \pm 0,88\%$; число терминальных ворсин с 1-3 капиллярами составило $27,0 \pm 2,29\%$, с 4-6 капиллярами – $42,1 \pm 2,02\%$, с 7-10 капиллярами – $23,9 \pm 1,58\%$ и ворсин с более 10 капиллярами – $7,0 \pm 0,79\%$. Во 2 группе содержание TNF- α в гомогенате плацент было выше и составляло $22,1 \pm 2,06$ пг/мл ($p > 0,05$); среди ворсин в 1,41 раза чаще встречались анатомические формы с диаметром 30-50 мкм ($p < 0,01$) и в 1,19 раза реже – ворсины с диаметром 60-90 мкм ($p < 0,01$); в 1,21 раза снижалось количество ворсин с 4-6 капиллярами ($p < 0,05$) и в 1,43 раза возрастало число ворсин с 7-10 капиллярами ($p < 0,001$). В плацентах 3 группы по сравнению со 2 группой в гомогенате отмечалось увеличение концентрации TNF- α до $60,2 \pm 3,47$ пг/мл ($p < 0,001$) на фоне падения содержания ворсин с диаметром 30-50 мкм до $26,4 \pm 2,61\%$ ($p < 0,05$), ворсин с 7-10 капиллярами до $20,7 \pm 1,53\%$ ($p < 0,001$) и возрастания числа ворсин с 1-3 капиллярами до $34,8 \pm 3,05\%$ ($p < 0,05$). В гомогенате плацент 4 группы по сравнению с 3 группой в 1,31 раза возрастала концентрация TNF- α ($p < 0,05$), количество ворсин с диаметром 60-90 мкм до $70,2 \pm 1,59\%$, ($p < 0,01$) и ворсин с 1-3 капиллярами до $46,8 \pm 3,76\%$ ($p < 0,05$) при снижении числа ворсин с диаметром 30-50 мкм до $18,9 \pm 1,69\%$ ($p < 0,05$), с 7-10 капиллярами до $13,3 \pm 1,36\%$ ($p < 0,001$) и с 10 и более капиллярами – до $3,9 \pm 0,43\%$ ($p < 0,01$). **Заключение.** У женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности и развитием хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности отмечается ингибирование роста и ангиогенеза терминальных ворсин на фоне максимальной концентрации TNF- α в среде.

Ключевые слова: гомогенат плаценты, TNF- α , кровеносное русло ворсин хориона, цитомегаловирусная инфекция, беременность, хроническая плацентарная недостаточность.

CHANGES IN THE IMMUNOMORPHOLOGICAL INDICATORS OF THE PLACENTA IN WOMEN WITH EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE

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., Андриевская И.А. Изменение иммуноморфологических показателей плаценты у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.79. С.80–85. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-80-85

For citation:

Gorikov I.N., Andrievskaya I.A. Changes in the immunomorphological indicators of the placenta in women with exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy complicated by chronic placental insufficiency. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):80–85 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-80-85

SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY COMPLICATED BY CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY

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 assess the change of immunomorphological parameters in the placenta in women with exacerbation of cytomegalovirus infection (CMVI) in the second trimester of pregnancy, complicated by chronic placental insufficiency. **Materials and methods.** The concentration of TNF- α in the homogenate of 120 placentas and the histometric parameters of chorionic villi were determined in patients who underwent latent CMVI and exacerbation of CMVI in the second trimester of gestation. Group 1 included 30 placentas from seronegative women with a physiological course of pregnancy, group 2 included 30 placentas from patients with latent CMVI and chronic compensated placental insufficiency, group 3 – 30 placentas from women with exacerbation of CMVI and chronic compensated placental insufficiency; and group 4 – 30 placentas from pregnant women with exacerbation of CMVI and chronic subcompensated placental insufficiency. **Results.** In the 1st group in the placenta homogenate the concentration of TNF- α was 16.8 ± 1.86 pg/mL; the number of villi with a diameter of 30-50 microns was $25.4 \pm 2.08\%$, with a diameter of 60-90 microns – $64.4 \pm 2.43\%$ and with a diameter of more than 90 microns – $10.2 \pm 0.88\%$; the number of terminal villi with 1-3 capillaries was $27.0 \pm 2.29\%$, with 4-6 capillaries – $42.1 \pm 2.02\%$, with 7-10 capillaries – $23.9 \pm 1.58\%$ and villi with more than 10 capillaries – $7.0 \pm 0.79\%$. In group 2, the concentration of TNF- α in the placenta homogenate was amounted to 22.1 ± 2.06 pg/mL ($p > 0.05$); among the villi, anatomical forms with a diameter of 30-50 μ m ($p < 0.01$) were found 1.41 times more often, and villi with a diameter of 60-90 μ m ($p < 0.01$) were 1.19 times less common; the number of villi with 4-6 capillaries decreased by 1.21 times ($p < 0.05$) and the number of villi with 7-10 capillaries increased by 1.43 times ($p < 0.001$). In the placentas of group 3, compared with group 2 in the homogenate, there was an increase in the concentration of TNF- α to 60.2 ± 3.47 pg/mL ($p < 0.001$) against the background of a decrease in the concentration of villi with a diameter of 30-50 μ m to $26.4 \pm 2.61\%$ ($p < 0.05$), villi with 7-10 capillaries up to $20.7 \pm 1.53\%$ ($p < 0.001$) and an increase in the number of villi with 1-3 capillaries up to $34.8 \pm 3.05\%$ ($p < 0.05$). In the placental homogenate of group 4, compared with group 3, the concentration of TNF- α ($p < 0.05$) increased 1.31 times, the number of villi with a diameter of 60-90 μ m increased to $70.2 \pm 1.59\%$, ($p < 0.01$) and villi with 1-3 capillaries to $46.8 \pm 3.76\%$ ($p < 0.05$) with a decrease in the number of villi with a diameter of 30-50 μ m to $18.9 \pm 1.69\%$ ($p < 0.05$), with 7-10 capillaries up to $13.3 \pm 1.36\%$ ($p < 0.001$) and with 10 or more capillaries – up to $3.9 \pm 0.43\%$ ($p < 0.01$). **Conclusion.** In women with exacerbation of CMVI in the second trimester of pregnancy and the development of chronic subcompensated placental insufficiency, inhibition of the growth and angiogenesis of terminal villi is observed against the background of the maximum concentration of TNF- α in the medium.

Key words: placental homogenate, TNF- α , circulatory bed of chorionic villi, cytomegalovirus infection, pregnancy, chronic placental insufficiency.

В регуляции роста кровеносных сосудов плаценты важная роль отводится содержанию TNF- α , который синтезируется макрофагами и эндотелиоцитами децидуальной оболочки и трофобласта [1, 2]. Повышение концентрации TNF- α сопровождается экспрессией интрацеллюлярных адгезивных молекул (ICAM-1) и васкулярных адгезивных молекул (VCAM-1), инициирующих «прилипание» моноцитов к эндотелиальным клеткам [3], а также нарушение процесса ангиогенеза [4]. Несмотря на известное влияние TNF- α на рост кровеносных сосудов [5] до настоящего времени не показана взаимосвязь между уровнем провоспалительного цитокина в гомогенате плаценты и формированием капилляров терминальных ворсин у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в период гестации.

Цель работы – оценить изменения иммуноморфологических показателей плаценты у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью.

Материалы и методы исследования

Проводилось ретроспективное исследование содержания TNF- α в гомогенате 120 плацент и гистометрических показателей кровеносного русла их терминальных ворсин у женщин с нормальным течением беременности, и с беременностью, осложненной во втором триместре ЦМВИ. В 1 группу были включены 30 плацент от серонегативных женщин с физиологическим течением беременности, во 2 группу – 30 плацент от пациенток с латентной ЦМВИ и хронической компенсированной плацентарной недостаточностью, в 3 группу – 30 плацент от женщин с обострением ЦМВИ и хронической компенсированной плацентарной недостаточностью и в 4 группу – 30 плацент от беременных с обострением ЦМВИ и хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью. При постановке диагноза хронической плацентарной недостаточности использовались функциональные и морфологические показатели [6, 7].

Для определения концентрации TNF- α в гомогенате органа с помощью иммуноферментного анализа осу-

щественляли забор базальной поверхности плаценты, которая отмывалась значительным количеством физиологического раствора. Из периферической зоны плодовой части плаценты скальпелем вырезались участки ткани площадью 2-3 см² и толщиной около 1-2 мм. После помещения кусочков плаценты в 200 мл забуференного физиологического раствора проводилось их отмывание от форменных элементов крови, посредством перемешивания в течение 15 минут на магнитной мешалке. С целью получения экстрактов, отмывые кусочки органа слегка подсушивались на фильтровальной бумаге и взвешивались. Затем они растирались пестиком в фарфоровой ступке и подвергались гомогенизации до получения однородной массы. К гомогенату добавляли забуференный физиологический раствор в объеме, равном массе ткани (1:1). Полученная взвесь помещалась в пластиковые пробирки Falcon и замораживались при температуре -20°C в течение одних суток. Затем гомогенат размораживали и центрифугировали при 4000g (температура +4°C). Полученная надосадочная часть жидкости разливалась мелкими аликвотами и хранилась при температуре -20°C до постановки иммуноферментного анализа.

С целью установления морфологических признаков нарушения роста и васкуляризации ворсин хориона проводились: забор кусочков плаценты, полученной при родах в срок; фиксация тканей в 10% нейтральном формалине, обезвоживание в спиртах и заливка в парафин; на гистологических срезах периферической части органа толщиной 5-7 мкм, окрашенных гематоксилином-эозином, осуществляли подсчет числа анатомических форм с диаметром 30-50, 60-90 и более 90

мкм (%). Формирование кровеносного русла оценивалось с помощью выявления терминальных ворсин с 1-3, 4-6, 7-10 и более 10 капиллярами (в %, на 500 ворсин) на микроскопе Micros (Австрия).

Исследования проводились в соответствии с кодексом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 года, Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0. Для определения значимости различий использовался критерий Стьюдента (t). Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В 1 группе в гомогенате плацент концентрация TNF-α составляла $16,8 \pm 1,86$ пг/мл (табл. 1); количество ворсин с диаметром 30-50 мкм равнялось $25,4 \pm 2,08\%$, с диаметром 60-90 мкм – $64,4 \pm 2,43\%$ и с диаметром более 90 мкм – $10,2 \pm 0,88\%$; число терминальных ворсин с 1-3 капиллярами составило $27,0 \pm 2,29\%$, с 4-6 капиллярами – $42,1 \pm 2,02\%$, с 7-10 капиллярами – $23,9 \pm 1,58\%$ и ворсин с более 10 капиллярами – $7,0 \pm 0,79\%$ (табл. 2).

Таблица 1

Концентрация TNF-α в гомогенате рожденной в срок плаценты у женщин, перенесших ЦМВИ во втором триместре беременности в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
TNF-α в гомогенате плаценты, пг/мл	$16,8 \pm 1,86$	$22,1 \pm 2,06$ $p_1 > 0,05$	$60,2 \pm 3,47$ $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$	$79,2 \pm 7,48$ $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$

Примечание: здесь и далее p_1 – уровень значимости различий с показателями первой группы; p_2 – то же с показателями второй группы; p_3 – то же с показателями третьей группы.

В тканях плацент 2 группы концентрация TNF-α составляла $22,1 \pm 2,06$ пг/мл ($p_1 > 0,05$). Среди хориальных ворсин отмечалось увеличение анатомических форм с диаметром 30-50 мкм ($p_1 < 0,01$) и снижение числа ворсин с диаметром 60-90 мкм ($p_1 < 0,01$). В 1,21 раза реже встречались терминальные ворсины с 4-6 капиллярами ($p_1 < 0,05$) и в 1,43 раза чаще ($p_1 < 0,001$) – аналогичные анатомические формы с 7-10 капиллярами, что являлось компенсаторно-приспособительной реакцией на воздействие латентной ЦМВИ (табл. 2).

В плацентах 3 группы по сравнению со 2 группой (табл. 1) в тканях возрастала концентрация TNF-α ($p_2 < 0,001$) на фоне статистически достоверного ($p_2 < 0,05$) снижения количества ворсин с диаметром 30-

50 мкм, отсутствия статистически значимых различий числа ворсин с диаметром 60-90 и более 90 мкм. При этом реже ($p_2 < 0,001$) обнаруживались терминальные ворсины с 7-10 капиллярами и чаще ($p_2 < 0,05$) – ворсины с 1-3 капиллярами (табл. 2). Это отражало ингибирующее влияние провоспалительного цитокина на рост ворсин и формирование их капиллярного русла.

В 4 группе по сравнению с 3 группой содержание в гомогенате плацент биомаркера локального воспаления (табл. 1) возрастало в 1,31 раза ($p_3 < 0,05$), статистически достоверно (табл. 2) увеличивалось количество ворсин с диаметром 60-90 мкм ($p_3 < 0,01$) и ворсин с 1-3 капиллярами ($p_3 < 0,05$) на фоне падения числа ворсин с диаметром 30-50 мкм ($p_3 < 0,05$), с 7-10 капиллярами

($p_3 < 0,001$) и с 10 и более капиллярами ($p_3 < 0,01$).

Известно, что TNF- α ограничивает синтез ДНК в клетках трофобласта, угнетает пролиферацию эпителиоцитов провизорного органа, изменяет активность натуральных киллеров, участвующих в лизисе цитолеммы трофобластических клеточных элементов [8], стимулирует выработку эндотелиоцитами кровеносных сосудов IL-6, обладающего локальным и системным действием [9], ингибирует пролиферацию и

миграцию эндотелиоцитов кровеносных сосудов [10, 11]. Таким образом, вышеуказанные иммуноморфологические изменения органа могут являться одним из ведущих механизмов формирования хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре гестации.

Таблица 2

Гистометрические показатели ворсин хориона плаценты у женщин, перенесших ЦМВИ во втором триместре беременности, в исследуемых группах ($M \pm m$)

Гистометрические показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Количество ворсин с диаметром 30-50 мкм	25,4 \pm 2,08	35,8 \pm 2,91 $p_1 < 0,01$	26,4 \pm 2,61 $p_1 > 0,001$; $p_2 < 0,05$	18,9 \pm 1,69 $p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$
Количество ворсин с диаметром 60-90 мкм	64,4 \pm 2,43	54,0 \pm 2,72 $p_1 < 0,01$	60,6 \pm 2,74 $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	70,2 \pm 1,59 $p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
Количество ворсин с диаметром более 90 мкм	10,2 \pm 0,88	10,2 \pm 0,82 $p_1 > 0,05$	13,0 \pm 1,23 $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	10,9 \pm 1,02 $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Терминальные ворсины с 1-3 капиллярами	27,0 \pm 2,29	25,1 \pm 2,14 $p_1 > 0,05$	34,8 \pm 3,05 $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$	46,8 \pm 3,76 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$
Терминальные ворсины с 4-6 капиллярами	42,1 \pm 2,02	34,8 \pm 2,63 $p_1 < 0,05$	37,8 \pm 2,41 $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	36,2 \pm 3,18 $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Терминальные ворсины с 7-10 капиллярами	23,9 \pm 1,58	34,2 \pm 2,46 $p_1 < 0,001$	20,7 \pm 1,53 $p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,001$	13,3 \pm 1,36 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Терминальные ворсины с более 10 капиллярами	7,0 \pm 0,79	5,9 \pm 0,51 $p_1 > 0,05$	6,7 \pm 0,72 $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	3,9 \pm 0,43 $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$

Выводы

1. У пациенток с латентной ЦМВИ во втором триместре гестации, осложненной хронической компенсированной плацентарной недостаточностью, по сравнению с женщинами с серонегативной физиологической беременностью, не регистрируются статистически значимые различия содержания TNF- α в гомогенате плаценты. При этом чаще обнаруживаются морфологические маркеры компенсаторно-приспособительных реакций в виде увеличения числа терминальных ворсин с диаметром 30-50 мкм и ворсин, имеющих 7-10 капилляров, на фоне уменьшения количества ворсин с диаметром 60-90 мкм и терминальных анатомических форм с 4-6 капиллярами.

2. Обострение ЦМВИ у женщин во втором триместре гестации, приводящее к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности, в сопоставлении с латентной ЦМВИ, осложненной фор-

мированием хронической компенсированной плацентарной недостаточности, сопровождается ростом концентрации TNF- α в тканях плаценты. Гистометрически в органе снижается количество ворсин с диаметром 30-50 мкм и не выявляются статистически значимые различия числа ворсин с диаметром 60-90 и более 90 мкм. Однако возрастает доля терминальных ворсин с 1-3 капиллярами и снижается число ворсин с 7-10 капиллярами, что указывает на угнетение роста и капиллярообразования в ворсинах хориона.

3. У женщин, перенесших обострение ЦМВИ во втором триместре гестации, при развитии хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, в отличие от пациенток с обострением ЦМВИ, приводящем к хронической компенсированной плацентарной недостаточности, в гомогенате плаценты возрастает уровень TNF- α . При морфометрическом анализе в провизорном органе реже встречаются вор-

сины с диаметром 30-50 мкм, имеющие 7-10 и более 10 капилляров, и чаще визуализируются ворсины с диаметром 60-90 мкм и с 1-3 капиллярами, что отражает ингибирование процесса роста и ангиогенеза терминальных ворсин под влиянием избыточной концентрации TNF- α в среде.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потен-

циальных 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. Сельков С.А., Павлов О.В., Соколов Д.И. Механизмы иммунорегуляции развития плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т.60, №3. С.136–140.
2. Башмакова Н.В., Цывьян П.Б., Чистякова Г.Н., Данькова И.В., Трапезникова Ю.М., Чуканова А.П. Роль дисфункции эндотелия в возникновении синдрома задержки роста плода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т.17, №3. С.21–26.
3. Старикова Э.А., Фрейдлин И.С., Соколов Д.И., Сельков С.А. Изменения свойств эндотелиальных клеток линии EA.hy 926 под влиянием фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ и интерлейкина-4 // Иммунология. 2005. Т.26, №2. С.83–87.
4. Demir R., Kayisli U., Seval Y., Celik-Ozenci C., Korgun E.T., Demir-Weusten A.Y., Huppertz B. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: difference between placental vasculogenesis and angiogenesis // Placenta. 2004. Vol.25, №6. P.560–572. doi: 10.1016/j.placenta.2003.11.011
5. 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.
6. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей. М.: Медицина, 1999. 448 с.
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. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложненной беременности // Акушерство и гинекология. 2012. №1. С.128–136.
9. Фрейдлин И.С. Иммунофизиология эндотелиальных клеток // Физиология человека. 2006. Т.32, №3. С.124–135.
10. Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т.56, №3. С.129–133.
11. Соколов Д.И. Иммунологические механизмы контроля апоптоза при развитии плаценты // Медицинская иммунология. 2008. Т.10, №2-3. С.125–138. doi:10.15789/1563-0625-2008-2-3-125-138

REFERENCES

1. Selkov S.A., Pavlov O.V., Sokolov D.I. Mechanisms of immunoregulation in placenta development. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2011; 60(3):136–140. (In Russian)
2. Bashmakova N.V., Tsyvyan P.B., Chistyakova G.N., Dankova I.V., Trapeznikova Yu.M., Chukanova A.N. The role of endothelial dysfunction in fetal growth restriction. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2017; 17(3): 21–26 (in Russian). doi: 10.17116/rosakush201717321-26
3. Starikova E.A., Freidlin I.S., Sokolov D.I., Selkov S.A. Changes in the properties of endothelial cells of the EAhy 926 line under the influence of tumor necrosis factor- α , interferon- γ , and interleukin-4. *Immunologiya* 2005; 26(2):83–87 (in Russian).
4. Demir R., Kayisli U., Seval Y., Celik-Ozenci C., Korgun E.T., Demir-Weusten A.Y., Huppertz B. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: difference between placental vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta* 2004; 25(6):560–572. doi: 10.1016/j.placenta.2003.11.011
5. 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).
6. Milovanov A.P. Pathology of the mother-placenta-fetus system. Moscow: Meditsina; 1999 (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. 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).
9. Freidlin I.S. Immunophysiology of endothelial cells. *Human Physiology* 2006; 32(3):357–367.

10. Sokolov D.I. Vasculogenesis and angiogenesis in development of a placenta. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* = *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2007; 56(3):129–133 (in Russian).

11. Sokolov D.I. Immunological mechanisms of apoptosis in placental development. *Medical Immunology (Russia)* 2008; 10(2-3):125–138 (in Russian). doi:10.15789/1563-0625-2008-2-3-125-138

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

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

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

Irina A. Andrievskaya, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irinaandrievskaja@rambler.ru

Поступила 16.02.2021

Принята к печати 26.02.2021

Received February 16, 2021

Accepted February 26, 2021
