

УДК 616-073.4 (618.36-00864:616.921) 612.071.1

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПРИЗНАКИ ПЕРВИЧНОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ ГРИППЕ А(Н3N2) У ЖЕНЩИН В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

И.Н.Гориков, М.Т.Луценко, И.А.Андриевская

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Изучалась ультразвуковая картина матки и ворсинчатого хориона, а также содержание цитокинов в сыворотке крови у 132 женщин в первом триместре гестации. Первую группу (контрольную) составили 30 женщин с неосложненным течением беременности; вторую – 36 беременных, больных гриппом А(Н3N2) с титрами антител 1:4-1:16; третью – 34 беременных, больных гриппом А(Н3N2) с титрами антител 1:8-1:32; четвертую – 32 беременных, больных гриппом А(Н3N2) с титрами антител 1:32-1:128. Установлено, что во второй группе ультразвуковые маркеры первичной плацентарной недостаточности визуализировались у 16,7% больных: утолщение хориона у 8,3%, истончение – у 5,6% и предлежание – у 2,8%; в то же время в первой группе эта акушерская патология отмечалась у 10% женщин: утолщение хориона у 6,7% ($p>0,05$), истончение – у 3,3% ($p>0,05$) при отсутствии признаков предлежания хориона. При этом отмечалась тенденция к росту содержания в сыворотке крови ИЛ-4 до $16,2\pm 1,39$ пг/мл, TNF- α до $29,8\pm 2,64$ пг/мл и IFN- γ до $27,3\pm 2,27$ пг/мл (в контроле, соответственно, $12,9\pm 1,16$ пг/мл, $p>0,05$; $24,7\pm 2,27$ пг/мл, $p>0,05$; и $22,3\pm 2,08$ пг/мл, $p>0,05$). В третьей группе частота выявления эхоструктурных признаков плацентарной недостаточности и уровень цитокинов достоверно не отличались от таковых у больных во второй группе. По сравнению с первой группой, в четвертой группе в период разгара заболевания ультразвуковые признаки первичной плацентарной недостаточности выявлялись у 65,7% женщин: утолщение хортонна у 46,9% ($p<0,01$), истончение – у 6,3% ($p>0,05$) и предлежание хориона у 12,5% ($p>0,05$). Одновременно возрастала концентрация ИЛ-4 на 73,6% ($p<0,001$), TNF- α на 75,3% ($p<0,001$) и IFN- γ на 73,1% ($p<0,001$). В период реконвалесценции у пациенток четвертой группы клинико-эхографические маркеры первичной плацентарной недостаточности и угрозы невынашивания выявлялись у 100% обследованных. Это подтверждало важное патогенетическое значение системного воспалительного ответа и гиперпродукции противовирусных антител в поражении кровеносных сосудов маточно-хориальной зоны и синцитиотрофобласта, а также в развитии угрозы прерывания беременности при гриппе А(Н3N2) у женщин на ранних сроках гестации.

Ключевые слова: первичная плацентарная недостаточность, грипп А(Н3N2), титры противовирусных антител, цитокины.

SUMMARY**ULTRASOUND MARKERS OF PRIMARY PLACENTAL INSUFFICIENCY AND SYSTEM INFLAMMATORY RESPONSE AT INFLUENZA VIRUS A(H3N2) IN WOMEN IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY**

I.N.Gorikov, M.T.Lutsenko, I.A.Andrievskaya

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

Ultrasound picture of the uterus and chorionic villi as well as the contents of cytokines in the blood serum of 132 women in the first trimester of pregnancy were studied. The first group (control) included 30 women with uncomplicated course of pregnancy; the second group had 36 pregnant women with influenza A(H3N2) with antibody titer 1:4-1:16; the third group had 34 pregnant women with influenza A(H3N2) with antibody titer 1:8-1:32; the fourth group consisted of 32 pregnant women with influenza A(H3N2) with antibody titer 1:32-1:128. Ultrasound markers of the primary placental insufficiency were visualized in 16.7% of patients in the second group: the thickening of chorion in 8.3%, its thinning in 5.6% and chorion previa in 2.8%. In the first group this obstetrical pathology was observed in 10% of women: the thickening of chorion in 6.7% ($p>0.05$), its thinning in 3.3% ($p>0.05$) without any signs of chorion previa. At the same time there was a tendency to the growth in the blood serum of the contents of IL-4 till 16.2 ± 1.39 pg/ml, TNF- α till 29.8 ± 2.64 pg/ml and IFN- γ till 27.3 ± 2.27 pg/ml (in the control it was 12.9 ± 1.16 pg/ml, $p>0.05$; 24.7 ± 2.27 pg/ml, $p>0.05$; and 22.3 ± 2.08 pg/ml, $p>0.05$), respectively. In the third group the frequency of identification of echostructural signs of placental insufficiency and the level of cytokines did not differ from signs in the patients of the second group. In comparison with the first group in the fourth group during the peak of the disease ultrasound signs of the primary placental insufficiency were identified in 65.7% of women: the thickening of chorion in 46.9% ($p<0.01$), its thinning in 6.3% ($p>0.05$) and chorion previa in 12.5% ($p>0.05$). The concentration of IL-4 increased by 73.6% ($p<0.001$), of TNF- α by 75.3% ($p<0.001$) and of IFN- γ by 73.1% ($p<0.001$). During reconvalescence in the patients of the fourth group clinical-echographical markers of the primary placental insufficiency and the threats of premature delivery were revealed in 100% of the examined women. This suggest a very important pathogenetic significance of a system inflammatory response and hyperproduction of

antivirus antibodies in the damage of blood vessels of uterus-chorial zone and syncytiotrophoblast as well as the development of the threat of miscarriage at influenza virus A(H3N2) in women at early stages of gestation.

Key words: primary placental insufficiency, influenza A(H3N2), titers of antivirus antibodies, cytokines.

Грипп А(Н3N2) играет важную роль в патогенезе первичной плацентарной недостаточности у женщин в первом триместре гестации [4]. Однако до настоящего времени не установлены механизмы развития первичной плацентарной дисфункции у больных при гриппозной инфекции с различным титром противовирусных антител.

Цель исследования – изучить ультразвуковые признаки первичной плацентарной недостаточности и системный воспалительный ответ при гриппе А(Н3N2) у женщин в первом триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Проводилось исследование эхоструктуры матки, ворсинчатого хориона и концентрации цитокинов в сыворотке крови у 132 женщин в первом триместре беременности. В первую группу (контрольную) вошли 30 здоровых женщин на 7-9 неделях гестации, не имеющих клинических признаков острой респираторной вирусной инфекции и осложнений в период беременности. Серологически у них в парных сыворотках крови определялись следующие титры антител: 1:4-1:4, 1:8-1:8, 1:16-1:16 и 1:32-1:32. При динамическом наблюдении у всех женщин этой группы отмечалось физиологическое течение гестационного процесса и своевременные нормальные роды. Вторая группа была представлена 36 женщинами с 7-9 недельной беременностью, осложненной гриппом А(Н3N2) с четырехкратным ростом титров антител (1:4-1:16), а третья – 34 пациентками с гриппозной инфекцией (титры антител 1:8-1:32), которая протекала с симптомами поражения верхних дыхательных путей при отсутствии клинико-эхографических маркеров угрозы невынашивания, а прогрессирующая беременность закончилась срочными родами. В четвертую группу были включены 32 больные с гриппом А(Н3N2) (титры антител 1:32-1:128), у которых признаки угрозы невынашивания развились на 6-8 день заболевания в период реконвалесценции. У всех женщин после купирования угрозы прерывания наблюдалось прогрессирование беременности роды в срок.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.) и одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепризнанными нормами международного права. У всех пациенток было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях.

Для верификации вирусной инфекции у женщин с гриппом А(Н3N2) утром натощак из локтевой вены

осуществляли забор крови, в сыворотке которой с помощью реакции торможения гемагглютинации определялась величина титров противовирусных антител на 2-4 и 12-14 дни заболевания [4].

С помощью твердофазового иммуоферментного анализа изучалось содержание в сыворотке крови цитокинов – интерлейкина-4 (IL-4, pg/ml), фактора некроза опухоли- α (TNF- α , pg/ml) и интерферона- γ (IFN- γ , pg/ml) с использованием реагентов фирмы «Протеиновый контур» Санкт-Петербург).

Ультразвуковое исследование матки и ворсинчатого хориона проводилось на аппарате Aloka SSD 1700 (Япония) с датчиком 3,5 МГц в период разгара (2-4 день) и в период реконвалесценции инфекционного заболевания (6-8 день). Измерение толщины ворсинчатого хориона проводилось трехкратно в средней трети по В.Е.Гажоновой [3]. При этом выделялись основные эхоструктурные признаки первичной плацентарной недостаточности: гипертонус матки, утолщение, истончение, предлежание ворсинчатого хориона и ретрохориальная гематома. Проводилось описание клинических симптомов угрозы невынашивания: ноющие боли внизу живота и в пояснице; повышение тонуса маточной мускулатуры; длительность мажущих слизисто-сукровичных выделений из половых путей. Всем пациенткам с гриппом А(Н3N2) в первом триместре гестации в условиях поликлиники ДНЦ ФПД и дневного акушерского стационара проводилось патогенетическое лечение первичной плацентарной недостаточности и угрозы невынашивания беременности.

Оценка достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками проводилась с использованием непарного t-критерия Стьюдента, а при сравнении частот альтернативного распределения признаков - точного критерия Фишера (ϕ). Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [11].

Результаты исследования и их обсуждение

При гриппе А(Н3N2) (титры антител 1:4-1:16) в период разгара заболевания у 16,7% женщин на ранних сроках гестации выявлялись ультразвуковые признаки первичной плацентарной недостаточности (табл.1). При оценке системного воспалительного ответа во второй группе была обнаружена тенденция к повышению в сыворотке крови уровня цитокина IL-4 на 25,6% ($p > 0,05$), TNF- α на 20,6% ($p > 0,05$) и IFN- γ на 22,4% ($p > 0,05$) по сравнению с первой группой (табл. 2)

Обследование беременных на 6-8 дни заболевания не выявило достоверных изменений частоты развития ультразвуковых маркеров плацентарной недостаточности по сравнению с таковыми на 2-4 дни вирусной инфекции. Учитывая отсутствие достоверных изменений показателей цитокинового статуса у больных с титром противовирусных антител 1:4-1:16 можно предположить, что в патогенезе первичной плацентарной недостаточности при данном иммунном ответе женского организма на вирусную инфекцию важную роль может играть степень выраженности локального воспалительного процесса на уровне слизистой оболочки носо-

глотки.

На фоне гриппозной инфекции с титрами противовирусных антител 1:8-1:32 у беременных сохраняется тенденция к увеличению частоты обнаружения эхо-структурных изменений матки и ворсинчатого хориона

до 26,5% ($p > 0,05$) по сравнению с контролем (табл. 1) при статистически достоверном возрастании концентрации в крови IL-4 на 45,7% ($p < 0,01$), TNF- α на 38,1% ($p < 0,01$) и IFN- γ на 42,2% ($p < 0,01$) в сравнении со здоровыми беременными (табл. 2).

Таблица 1

Ультразвуковые показатели матки и ворсинчатого хориона у женщин на 7-9 неделях гестации при гриппе А(Н3N2) с различными титрами противовирусных антител в период разгара заболевания

Показатели	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
Гипертонус матки	-	-	-	-
Утолщение хориона	6,7%	8,3% $p_{\phi} > 0,05$	14,7% $p_{\phi} > 0,05$; $p_{\phi_1} > 0,05$	46,9% $p_{\phi} < 0,01$; $p_{\phi_1} > 0,05$ $p_{\phi_2} < 0,05$
Истончение хориона	3,3%	5,6% $p_{\phi} > 0,05$	5,9% $p_{\phi} > 0,05$; $p_{\phi_1} > 0,05$	6,3% $p_{\phi} > 0,05$; $p_{\phi_1} > 0,05$ $p_{\phi_2} > 0,05$
Предлежание хориона	-	2,8%	5,9% $p_{\phi_1} > 0,05$	12,5% $p_{\phi_1} > 0,05$; $p_{\phi_2} > 0,05$

Примечание: p_{ϕ} – степень достоверности различия показателей по сравнению с первой группой; p_{ϕ_1} – степень достоверности различия показателей между второй и третьей группами; p_{ϕ_2} – степень достоверности различия показателей между третьей и четвертой группами (точный критерий Фишера).

Таблица 2

Изменение концентрации цитокинов сыворотке крови в у женщин на 7-9 неделях гестации при гриппе А(Н3N2) с различными титрами противовирусных антител в период разгара заболевания (M \pm m)

Показатели	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
IL-4, pg/ml	12,9 \pm 1,16	16,2 \pm 1,39 $p > 0,05$	18,8 \pm 1,56 $p < 0,01$; $p_1 > 0,05$	22,4 \pm 1,84 $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$
TNF- α , pg/ml	24,7 \pm 2,27	29,8 \pm 2,64 $p > 0,05$	34,1 \pm 3,10 $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$	43,3 \pm 4,17 $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$
IFN- γ , pg/ml	22,3 \pm 2,08	27,3 \pm 2,26 $p > 0,05$	31,7 \pm 2,43 $p < 0,01$; $p_1 > 0,05$	38,6 \pm 3,22 $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с показателями первой группы; p_1 – уровень значимости различий по сравнению с показателями второй группы; p_2 – уровень значимости различий по сравнению с показателями третьей группы.

При повторном проведении на 6-8 день гриппозной инфекции эхографического исследования у беременных первичная плацентарная недостаточность диагностирована в 32,4% случаев, а утолщение ворсинчатого хориона визуализировалось у 20,6% женщин.

Грипп А(Н3N2) (титры антител 1:32-1:128) в период разгара заболевания в первом триместре гестации приводит к развитию первичной плацентарной недостаточности у 65,7% женщин. Эхографически у 46,9% больных четвертой группы регистрировалось утолщение хориона, у 6,2% – истончение, а у 12,5% – его предлежание (табл. 1). У больных с вирусной инфекцией

(титры противогриппозных антител 1:32-1:128) отмечается увеличение содержания в сыворотке крови IL-4 на 73,6% ($p < 0,001$), TNF- α на 75,3% ($p < 0,001$) и IFN- γ на 73,1% ($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми женщинами (табл. 2). Более выраженный системный воспалительный и специфический гуморальный иммунный ответ позволяет антителам и цитокинам длительно воздействовать на эндотелиальную выстилку сосудов матки, маточно-хориальной зоны и синцитиоцитотрофобласт, приводя к их значительным структурно-функциональным изменениям и к повышению тонуса маточной мускулатуры.

При ультразвуковом исследовании у женщин четвертой группы на 6-8 день заболевания признаки угрожающего аборта обнаруживались в 100% случаев. Из них у 96,9% пациенток отмечались ноющие боли внизу живота и в пояснице, и у 25% – мажущие слизисто-сукровичные выделения из половых путей при закрытой шейке матки в течение 1-2 суток.

На фоне высоких титров противогриппозных антител по сравнению с их низким содержанием у всех больных диагностировались эхоструктурные признаки гипертонуса маточной мускулатуры (у 100%). У 53,1% пациенток наблюдалось значительное утолщение ворсинчатого хориона ($p_{\phi} < 0,01$). В 15,6% случаев у женщин четвертой группы обнаруживалась ретрохориальная гематома. Сочетание последней и утолщения хориона наблюдалось у 6,3%, а одновременная визуализация ретрохориальной гематомы и истончения хориона – у 3,1% пациенток. Купирование симптомов острой респираторной вирусной инфекции и угрозы невынашивания у больных приводило к прогрессированию беременности до срока родов. Как известно, сочетание ретрохориальной гематомы с истончением ворсинчатого хориона указывает на нарушение имплантации и плацентации [7], которые могут сопровождаться патологией органогенеза и ангиогенеза провизорного органа, а также угрозой невынашивания на более поздних сроках гестации.

Известно, что IL-4, продуцируемый тучными клетками, базофилами или эозинофилами, приводит к дифференцировке CD4+ в Th2-хелперы, которые определяют степень выраженности гуморального иммунного ответа и способствуют развитию атопии [6, 9].

Повышение уровня IFN- γ , относящегося к классу Th1 цитокинов, и приводящего к активации клеточного иммунитета у женщин в первом триместре гестации, в настоящее время рассматривается как один из маркеров невынашивания беременности. Увеличение содержания в сыворотке крови IFN- γ приводит к угнетению процессов роста и дифференцировки трофобласта посредством подавления продукции гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, активации натуральных киллеров (NK) и цитотоксических Т-лимфоцитов, а также агрегации тромбоцитов [2, 8].

При инфекционно-воспалительном процессе TNF- α участвует в активации нейтрофилов, Т- и В- лимфоцитов, в лизисе инфицированных вирусом клеток, а также в регуляции апоптоза [5, 6, 10, 12, 13]. На ранних сроках беременности, осложненной вирусной инфекцией, более высокая концентрация в сыворотке крови TNF- α индуцирует развитие классических признаков воспаления, которые могут приводить к отеку и гиперемии миометрия матки и ворсинчатого хориона. Установлено прямое повреждающее влияние IFN- γ и TNF- α , а также их опосредованное негативное воздействие через активацию NK и макрофагов на плод [1]. Повышение уровня IFN- γ и TNF- α при гриппозной инфекции с высоким титром антител у женщин в первом

триместре беременности может повышать риск усиления экспрессии тромбомодулина, стимуляции синтеза тканевого активатора плазминогена и нарушения тромборезистентности сосудистого эндотелия, которые на фоне обусловленного гипоксией вазоспазма приводят [2] к снижению кровоснабжения матки и ворсин хориона, а также к структурным изменениям синцитиотрофобласта [4].

Выводы

1. У женщин в первом триместре беременности при неосложненной форме гриппозной инфекции с титром противовирусных антител 1:4-1:16 и тенденцией к увеличению содержания противовоспалительных и провоспалительных цитокинов, в патогенезе первичной плацентарной недостаточности важная роль отводится локальным воспалительным изменениям слизистой носоглотки при вирусной агрессии.

2. Грипп А(Н3N2) (титры антител 1:8-1:32) у больных на 7-9 неделях беременности по сравнению с контролем приводит к более частому развитию первичной плацентарной недостаточности в результате роста концентрации IL-4, TNF- α и IFN- γ , определяющих дисфункцию эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов и синцитиотрофобласта.

3. При гриппе А(Н3N2) (титры антител 1:32-1:128) первичная плацентарная недостаточность проявляется преимущественно симптомами угрозы невынашивания на ранних сроках гестации на фоне высокого уровня TNF- α и IFN- γ , которые могут ингибировать процесс роста и дифференцировки трофобласта, а также процесс ангиогенеза в провизорном органе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иммунологические аспекты регуляции ранних этапов репродуктивного процесса (обзор литературы) / Б.И.Айзикович, И.В.Айзикович, Н.А.Хонина, Е.Р.Черных, А.А.Останин // Проблемы репродукции. 2005. Т.11, №6. С.7–13.
2. Газиева И.А., Чистякова Г.Н. Особенности цитокиновой регуляции эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий при угрозе прерывания беременности в I триместре // Рос. вестник акуш.-гин. 2008. Т.8, №2. С.16–20.
3. Гажонова В.Е. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 264 с.
4. Гориков И.Н. Патогенез изменений кровотока в маточных артериях и ультразвуковой картины хориона при гриппе А(Н3N2) у женщин I триместре беременности // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.44. С.79–84.
5. Система фактора некроза опухоли α и его рецепторов в иммунопатогенезе персистентных вирусных инфекций / А.П.Зима, Н.В.Рязанцева, В.В.Новицкий, Е.А.Пигузова, О.Б.Жукова // Иммунология. 2007. №6. С.357–361.
6. Оценка иммунного статуса и продукции цитокинов у больных атопической и смешанной бронхиальной астмой / А.В.Зурочка, Е.Е.Дворчик, С.В.Квятковская, Е.В.Шестакова // Мед. иммунол.

2009. Т.11, №2-3. С.279–286.

7. Кирющенко П.А., Белоусов Д.М., Александрина О.С. Патогенетическое обоснование тактики ведения отслойки хориона и плаценты на ранних сроках беременности // Гинекология. 2010. Т.12, №1. С.36–39.

8. Ломова Н.А., Ордзжоникидзе Н.В., Ванько А.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) // Акуш. и гин. 2012. №1. С.23–27.

9. Механизмы этиопатогенеза и пути коррекции неспецифических заболеваний дыхательной системы / М.Т.Луценко, Ю.М.Перельман, В.П.Колосов, А.Б.Пирогов, А.Н.Одиреев, В.П.Самсонов. Благовещенск, 2005. Т.1. 224 с.

10. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2002. Т.1, №1. С.9–16.

11. Использование дискриминантного анализа при разработке диагностических (прогностических) решающих правил / Н.В.Ульянычев, В.Ф.Ульянычева, В.П.Колосов, Ю.М.Перельман // Информатика и системы управления. 2009. №4. С.13–15.

12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма // Иммунология. 2000. №1. С.61–64.

13. Li Q., Zhou X.-D., Perelman J.M., Kolosov V.P. Nicotine reduces TNF- α expression through a α 7 nAChR/MyD88/NF- κ B pathway in HBE16 airway epithelial cells // Cell Physiol. Biochem. 2011. Vol.27, №5. P.605–612.

REFERENCES

1. Ayzikovich B.I., Ayzikovich I.V., Khonina N.A., Chernykh E.R., Ostanin A.A., Immunological aspects of the regulation of the early stages of the reproductive process (review). *Problemy reproduktivnoy meditsiny* 2005; 11(6):7–13 (in russian).

2. Gazieva I.A., Chistyakova G.N. Features cytokine regulation of endothelial hemostatic interactions with the threat of termination of pregnancy in the I trimester. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2008; 8(2):16–20 (in russian).

3. Gazhonova V.E. Ultrasound diagnosis in gynecology. Moscow: MEDpress-inform; 2005 (in russian).

4. Gorikov I.N. Pathogenesis of changes of blood flow in uterine arteries and of ultrasound picture of chorion at influenza A(H3N2) in women in the first trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2012; (44):79–84(in russian).

5. Zima A.P., Ryazantseva N.V., Novitskiy V.V., Piguzova E.A., Zhukova O.B. Tumor necrosis factor α system and its receptors in the immunopathogenesis of persistent viral infections. *Immunologiya* 2007; (6):357–361 (in russian).

6. Zurochka A.V., Dvorchik E.E., Kvyatkovskaya S.V., Shestakova E.V. Evaluation of the immune status and cytokine production in patients with atopic asthma and mixed. *Meditinskaya immunologiya* 2009; 11(2-3):279–286 (in russian).

7. Kiryushchenkov P.A., Belousov D.M., Aleksandrina O.S. Pathogenetic substantiation of tactics and chorionic detachment of the placenta in early pregnancy. *Ginekologiya* 2010; 12(1):36–39 (in russian).

8. Lomova N.A., Ordzhonikidze N.V., Van'ko A.V. The syndrome of the systemic inflammatory response and pregnancy (review). *Akusherstvo i ginekologiya* 2012; (1):23–27 (in russian).

9. Lutsenko M.T., Perelman J.M., Kolosov V.P., Pirogov A.B., Odireev A.N., Samsonov V.P. The mechanisms of pathogenesis and trends of correction of non-specific lung diseases. Vol.1. Blagoveshchensk; 2005 (in russian).

10. Simbirtsev A.S.. Cytokines as a new system, regulating body defense reactions. *Tsitokiny i vospalenie* 2002; 1(1):9–16.

11. Ul'yanychev N.V., Ul'yanycheva V.F., Kolosov V.P., Perelman J.M. Using discriminant analysis in the development of diagnostic (prognostic) decision rules. *Informatika i sistemy upravleniya* 2009; (4):13–15 (in russian).

12. Khaitov R.M., Pinegin B.V. Modern understanding of the body's defense. *Immunologiya* 2000; (1):61–64 (in russian).

13. Li Q., Zhou X.-D., Perelman J.M., Kolosov V.P. Nicotine reduces TNF- α expression through a α 7 nAChR/MyD88/NF- κ B pathway in HBE16 airway epithelial cells. *Cell Physiol. Biochem.* 2011; 27(5):605–612.

Поступила 09.02.2016

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков,

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@ramn.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov,

MD, PhD, Senior staff scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dncfpd@ramn.ru