

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ СРОЧНЫХ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Супрун С.В.<sup>1</sup>, Кудерова Н.И.<sup>1</sup>, Супрун Е.Н.<sup>1,2</sup>, Морозова О.Н.<sup>1</sup>, Евсеева Г.П.<sup>1</sup>, Лебедько О.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, г. Хабаровск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», г. Хабаровск, Россия

**Резюме.** Одним из факторов развития преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) является воспаление которое в условиях физиологического иммунного дисбаланса беременности модифицирует свое течение и еще больше может изменить иммунный ответ. Индикаторы могут быть количественными и функциональными. В качестве интегрального показателя функционального состояния иммунокомпетентных клеток крови (ИКК) использовалось определение мембранного потенциала митохондрий (МПМ, Δψ). Обследовано 159 женщин на сроках 8-14 недель гестации, они наблюдались до 34-36 недель. Из них 121 женщина образовали группу сравнения. Основную группу (n = 46) составили беременные на сроке 28-33 недели с ПРПО. Обследование проводилось по действующим медицинским стандартам, с информированного согласия и одобрено этическим комитетом Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ Омид. Дополнительно определялись МПМ и популяции лимфоцитов методом проточной цитометрии. Степень нарушения энергообеспеченности ИКК оценивалась по данным одномоментного определения количества лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов со сниженным МПМ (заявка на изобретение №2020115963), выявляя 3 степени энергодефицита: 1 – моновариантные композиции ИКК со сниженным МПМ; 2 – бивариационные, 3 – тотальные. В группе беременных с ПРПО отмечалось снижение CD3, относительное и абсолютное (72% vs 78% и 1624 vs 1980), CD8 (28% vs 33% и 651 vs 851), рост CD19 (14% vs 9% и 304 vs 219). При оценке МПМ ИКК отмечено снижение доли женщин без энергодефицита от 1-го триместра ко 2-му (от 41% до 30%) за счет 3-й степени (от 17% до 26%), перераспределение страдающих пулов при 2-й степени в пользу лимфоцитарно-гранулоцитарной ассоциации (с 7% до 25%) от лимфоцитарно-моноцитарных (с 73% до 50%). От второго триместра к третьему отмечалось перераспределение пулов к гранулоцитам при 1-й степени (от 0% до 8%) и от лимфоцитарно-гранулоцитарной ассоциации (25% и 5%) к моноцитарно-гранулоцитарной (25% и 40%). В группе с ПРПО – снижение доли беременных без энергоде-

### Адрес для переписки:

Супрун Евгений Николаевич  
Научно-исследовательский институт охраны  
материнства и детства  
680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская,  
49, корп. 1.  
Тел.: 8 (914) 772-76-85.  
Факс: 8 (4212) 70-05-91.  
E-mail: evg-suprun@yandex.ru

### Address for correspondence:

Suprun Evgeniy N.  
Research Institute of Maternity and Childhood Protection  
680022, Russian Federation, Khabarovsk,  
Voronezhskaya str., 49, bldg 1.  
Phone: 7 (914) 772-76-85.  
Fax: 7 (4212) 70-05-91.  
E-mail: evg-suprun@yandex.ru

### Образец цитирования:

С.В. Супрун, Н.И. Кудерова, Е.Н. Супрун,  
О.Н. Морозова, Г.П. Евсеева, О.А. Лебедько  
«Комплексная оценка митохондриальных изменений  
иммунокомпетентных клеток крови у беременных  
женщин при срочных и преждевременных родах» //  
Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 3.  
С. 557-568.  
doi: 10.15789/1563-0625-CEO-2118

© Супрун С.В. и соавт., 2021

### For citation:

S.V. Suprun, N.I. Kuderova, E.N. Suprun, O.N. Morozova,  
G.P. Evseeva, O.A. Lebedko "Complex estimation of  
mitochondrial changes of immunocompetent blood cells in  
pregnant women with urgent and premature birth", *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2021,  
Vol. 23, no. 3, pp. 557-568.  
doi: 10.15789/1563-0625-CEO-2118

DOI: 10.15789/1563-0625-CEO-2118

фицита (13% и 27%), а также с 1-й и 2-й степенью (17% vs 31% и 9% vs 17%), за счет 3-й степени (61% и 26%) относительно группы сравнения. Пулы ИКК в основной группе перераспределились при 1-й степени в пользу гранулоцитов (25% и 8%), при 2-й – в пользу лимфоцитарно-моноцитарной ассоциации (100% и 55%) от гранулоцитарно-моноцитарной (0% и 40%). Подобный дисбаланс биоэнергетических процессов в ИКК может быть важным элементом патологически текущего воспаления. Нарушения, возможно, обусловлены как большей встречаемостью у таких пациентов инфекций, так и аллоиммунными взаимодействиями матери и плода, но могут и сами обуславливать патологическое течение воспаления, замыкая порочный круг. Преждевременные роды, которыми обычно заканчивается ПРПО, мультифакторное патологическое состояние. Однако, какими бы ни были триггерные факторы, изменения энергообеспеченности ИКК как минимум могут служить значимым биомаркером вероятности этой патологии.

*Ключевые слова:* мембранный потенциал митохондрий, иммунокомпетентные клетки крови, беременность, преждевременный разрыв плодных оболочек

## COMPLEX ESTIMATION OF MITOCHONDRIAL CHANGES OF IMMUNOCOMPETENT BLOOD CELLS IN PREGNANT WOMEN WITH URGENT AND PREMATURE BIRTH

Suprun S.V.<sup>a</sup>, Kuderova N.I.<sup>a</sup>, Suprun E.N.<sup>a, b</sup>, Morozova O.N.<sup>a</sup>,  
Evseeva G.P.<sup>a</sup>, Lebedko O.A.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

**Abstract.** Inflammation is among the factors promoting development of premature rupture of the membranes (PPROM). Upon the conditions of physiological immune imbalance in pregnancy, inflammation modifies its course and can even change the immune response. Appropriate indexes may be quantitative and functional. We used a marker of mitochondrial membrane potential (MPM,  $\Delta\psi$ ) as an integral index of the functional state of immunocompetent blood cells (IBC) in 159 women who were examined at 8-14 weeks of gestation; they were observed up to 34-36 weeks. Of these cohort, 121 women were referred to a comparison group. The main group (n = 46) consisted of pregnant women with PPRM at the term of 28-33 weeks. The examination was carried out according to current medical standards, with informed consent, being approved by the Ethics committee at the Khabarovsk branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection. Additionally, MPM and lymphocyte populations were determined by flow cytometry. The degree of disturbed energy supply in the IBC was based on the data of simultaneous determination of lymphocyte, granulocyte and monocyte numbers with reduced MPM values (application for invention No. 2020115963), thus revealing 3 degrees of energy deficiency: 1<sup>st</sup> degree, monovariant IBC composition with reduced MPM; 2<sup>nd</sup> degree, bivariant composition, 3<sup>rd</sup> degree, total changes. A relative and absolute decrease in CD3 (72% vs 78% and 1624 vs 1980), CD8 (28% vs 33% and 651 vs 851), an increase in CD19 (14% vs 9% and 304 vs 219) were revealed in pregnant women with PPRM. When assessing MPM values in the IBC populations, a decreased proportion of women without energy deficiency from the 1<sup>st</sup> to the 2<sup>nd</sup> trimester (from 41% to 30%), due to the 3<sup>rd</sup> degree of energy deficiency (from 17% to 26%) was detected. A shift of affected pools at the 2<sup>nd</sup> degree of energy deficiency in favor of lymphocytic-granulocytic association (from 7% to 25%) from lymphocytic-monocytic compartment (from 73% to 50%) was found. From the 2<sup>nd</sup> to 3<sup>rd</sup> trimester, we have detected redistribution of granulocyte pools at the 1<sup>st</sup> degree (0 to 8%) and from the lymphocytic-granulocytic association (25% and 5%) to monocytic-granulocytic (25% and 40%). In the group with PPRM, there was a decreased proportion of pregnant women without energy deficiency (13% and 27%), as well as with the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> degrees (17% vs 31% and 9% vs 17%), due to the 3<sup>rd</sup> degree of energy deficiency (61% and 26%), relative to the comparison group. The IBC pools of in the main group were redistributed at the 1<sup>st</sup> degree in favor of granulocytes (25% and 8%), at the 2<sup>nd</sup>, in favor of the lymphocytic-monocytic association (100% and 55%) from the granulocytic-monocytic (0% and 40%). Such imbalance of bioenergetic processes in

the IBC can be an important factor of pathologically ongoing inflammation. These changes could be caused by both higher incidence of infections in such patients and by alloimmune interactions between mother and fetus. However, they may also determine the pathological course of inflammation. Preterm birth, which is usually caused by PPRM, is a multifactorial pathological condition. However, independent on specific triggers, the changes in energy supply of IBC, at least, may serve as a significant biomarker of probability for this disorder.

*Keywords: mitochondria, membrane potential, immune blood cells, pregnancy, fetal membranes, premature rupture*

## Введение

Несмотря на позитивные тенденции рождаемости, естественного прироста и снижения смертности в России по 2015 год, в последующие годы, начиная с 2016 по 2019, отмечено падение рождаемости в стране и отрицательный естественный прирост с тенденцией к увеличению [21]. Немаловажное значение для демографических процессов имеет удельный вес преждевременных родов, который в динамике растет как на общероссийском уровне (2010 г. – 3,7%, 2018 г. – 4,4%), так и на уровне ДВФО (2010 г. – 4,1%, 2018 г. – 5,9%), и особенно Хабаровского края (2010 г. – 5,0%, 2018 г. – 6,8%), значительно превосходя показатели по РФ и ДВФО [14]. Следовательно, для нашего региона, проблемы преждевременных родов, поиск биомаркеров с использованием высокотехнологичных методов, своевременная диагностика, обоснование и разработка профилактических мероприятий являются обоснованной и необходимой частью медицинских программ.

Одним из наиболее распространенных осложнений беременности и преждевременных родов является преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) и излитие околоплодных вод (ПИОВ), частота которых достигает 20% и не имеет тенденции к снижению. Отечественные акушеры-гинекологи отмечают рост осложнений на фоне ПИОВ как со стороны матери, так и со стороны плода, что увеличивает актуальность исследований [1, 2, 4, 9, 15, 31].

При беременности у будущей матери возникают многочисленные сложные процессы, характерные только для данного состояния. В процессе беременности между матерью и плодом появляется комплекс различных реакций, в том числе иммунологических. Адекватное реагирование иммунокомпетентных клеток (ИКК), как структурных единиц иммунной системы, способствует запуску регуляторных, обменных и других механизмов, формируя ответную, зачастую дисадаптационную реакцию в иммуно-метаболических процессах и показателях крови [3, 5, 19, 32]. Нарушения этих взаимоотношений приводят к

серьезным последствиям как для самой женщины, так и для плода и новорожденного.

Митохондрии, являясь важнейшими внутриклеточными органеллами и основными производителями энергии в клетках, функционально обеспечивают работу всех систем жизнедеятельности [7, 17, 18, 22, 23, 24, 29, 30]. Нарушение функций митохондрий не только приводит к дефициту АТФ, но и прямо или косвенно дезорганизует обмен веществ [25, 34, 35]. Состояние митохондриальных функций, способность митохондрий генерировать энергию многими авторами изучались с позиций биомаркеров женской фертильности, в частности качества ооцитов и последующей жизнеспособности эмбриона и плода [3, 20, 26, 33]. Оценка роли митохондриальных функций (например биоэнергетика, стероидогенез, активность дыхательной цепи, производство АФК) в опосредованном влиянии на развитие плода при различных стрессовых ситуациях (физических, социальных, воздействии окружающей среды) у беременных женщин представлена в работе Anke Hoffmann, Dietmar Spengler [28]. Определены митохондриальные дисфункции в лимфоцитарных клетках периферической крови методом проточной цитометрии у женщин во время гестации при таком достаточно часто встречаемом фоновом состоянии, как субклинический гипотиреоз, во взаимосвязи с неблагоприятными исходами беременности [27].

**Цель данной работы** – провести комплексную оценку митохондриальной энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови на основе мембранного потенциала митохондрий и некоторых иммунологических показателей у беременных женщин при срочных и преждевременных родах, обусловленных ПРПО.

## Материалы и методы

Нами обследовано 167 беременных женщин. Основную группу (n = 46) составили беременные, поступившие в отделение на сроке 28-33 недели с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) и обследованные при поступлении. Пролонгация беременности длилась 1-2 недели по состоянию женщины и плода соответственно стандартам ведения.

В группу сравнения вошла 121 беременная, выбранная из 159 пациенток, динамически наблюдаемых в женской консультации на сроках 8-14 недель гестации (1-й триместр и начало 2-го триместра), 16-20 недель, 28-32 недели (что соответствовало сроку беременности в основной группе), 34-36 недель и завершились срочными родами.

Забор крови осуществлялся однократно в условиях процедурных кабинетов лечебных учреждений у пациенток основной группы на момент начала подтекания околоплодных вод. Обследование беременных женщин проводилось в соответствии с действующими медицинскими стандартами, при наличии информированного согласия и одобрения этическим комитетом Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ Омид.

Дополнительное обследование включало оценку функционально-энергетического статуса иммунокомпетентных клеток (ИКК) периферической крови, которое проводилось методом иммунофенотипирования с определением мембранного потенциала митохондрий (МПМ) на основе регистрации локальных изменений трансмембранного электрохимического потенциала и визуализации митохондрий с низким и высоким потенциалом мембраны, с применением красителя JC-1 (5,5',6,6'-тетрахлор-1,1',3,3'-тетраэтилбензи-мидазолкарбоцианин йодид/хлорид) [8, 10, 11, 12]. JC-1-мономер быстро проникает через митохондриальную мембрану живой клетки, в результате чего внутри митохондрии формируются JC-1 агрегаты, характеризующиеся красным спектральным свечением ( $\lambda = 590$  нм), которое может быть измерено на FL-2-канале проточного цитофлуориметра FACS Calibur фирмы BD (США) в программе Cell Quest Pro. При деполяризации митохондриальной мембраны JC-1 не накапливается внутри митохондрии и находится в цитоплазме в виде мономерной формы, которая характеризуется зеленым спектральным свечением ( $\lambda = 525$  нм) и измеряется на FL-1-канале. В окрашенных JC-1 образцах определяется процентное содержание лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов в гейтах неапоптотических (FL-2-свечение, FL-1-свечение) и апоптотических (FL-1-свечение) клетках современным высокотехнологическим методом проточной лазерной цитометрии с использованием красителя JC-1 (Becton Dickinson, USA).

Единица измерения энергообеспеченности ИКК – процент клеток со сниженным МПМ каждого пула (лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов).

Оценка степени нарушения энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови (ИКК)

у беременных женщин проводилась по данным одномоментного определения количества лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов со сниженным мембранным потенциалом митохондрий (МПМ) –  $\Delta\psi$  (заявка на изобретение «Способ комплексной оценки энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови» № 2020115963 от 21.04.20) и заключалась в выявлении 3 степеней энергодефицита ИКК: первая степень – моновариантные композиции ИКК со сниженным мембранным потенциалом митохондрий (лимфоциты или гранулоциты, или моноциты); вторая степень – одновременные бивариационные композиции снижения мембранного потенциала митохондрий (лимфоциты и гранулоциты или лимфоциты и моноциты, или гранулоциты и моноциты); 3-я степень – одномоментное увеличение количества клеток со сниженным мембранным потенциалом митохондрий всех типов (лимфоциты, гранулоциты и моноциты). Оптимальный вариант функциональной способности ИКК – это отсутствие клеток со сниженным МПМ в трех изучаемых пулах.

В дополнительный реестр обследования входили иммунологические показатели крови, которые были сделаны у 76 беременных женщин. Панель моноклональных антител (BD) состояла из параметров: CD3<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> (зрелые Т-лимфоциты), CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> (Т-хелперы/индукторы), CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> (Т-киллеры/цитотоксические), CD (16<sup>+</sup>56)/CD45<sup>+</sup> (натуральные киллеры), CD19<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> (зрелые В-лимфоциты), определялось абсолютное и относительное их содержание.

Статистическая обработка полученных данных исследования включала использование стандартных методов с применением пакета статистических программ: Microsoft Excel 2010, Statsoft Statistica для Windows 10.01.

## Результаты

Прежде чем сравнивать результаты исследования мембранного потенциала митохондрий ИКК крови для оценки их энергообеспеченности при преждевременном разрыве плодных оболочек, закончившихся преждевременными родами, с группой сравнения в идентичные сроки гестации (28-32 недели), нами представлены показатели, отражающие степень выраженности митохондриальной дисфункции в виде снижения энергопроцессов у беременных группы сравнения при постановке на учет в женской консультации в первый и начало второго триместрах (табл. 1).

Из таблицы 1 видно, что число женщин без нарушений во всех трех пулах ИКК в виде снижения МПМ в 1,4 раза больше на ранних сроках беременности (8-12 недель), чем на сроке 13-14

**ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ СТЕПЕНИ СНИЖЕНИЯ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕННОСТИ ИКК (%) У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ПОСТАНОВКЕ НА УЧЕТ В ЖК, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТРИМЕСТРА**

TABLE 1. INDICATORS OF THE DEGREE OF REDUCTION OF THEIR ENERGY SUPPLY (%) IN PREGNANT WOMEN WHEN REGISTERING IN THE RESIDENTIAL COMPLEX, DEPENDING ON THE TRIMESTER

Показатели Parameters	1-й триместр 1 <sup>st</sup> trimester n = 102	2-й триместр 2 <sup>nd</sup> trimester n = 57	p
<b>0-я степень</b> 0 <sup>th</sup> degree	41,2	29,8	0,07
<b>1-я степень</b> 1 <sup>st</sup> degree	27,5	29,8	0,379
лимфоциты lymphocytes	78,6	70,6	0,129
гранулоциты granulocytes	0	0	0
моноциты monocytes	21,4	29,4	0,129
<b>2-я степень</b> 2 <sup>nd</sup> degree	14,7	14,0	0,452
лимфоциты/гранулоциты lymphocytes/granulocytes	6,7	25,0	0,0006
лимфоциты/моноциты lymphocytes/monocytes	73,3	50,0	0,0016
гранулоциты/моноциты granulocytes/monocytes	20,0	25,0	0,232
<b>3-я степень</b> 3 <sup>rd</sup> degree	16,7	26,3	0,07

**ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ СТЕПЕНИ СНИЖЕНИЯ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕННОСТИ ИКК (%) У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ И В ДИНАМИКЕ В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ**

TABLE 2. INDICATORS OF THE DEGREE OF REDUCED ENERGY SUPPLY AND K (%) IN PREGNANT WOMEN AT ADMISSION AND IN DYNAMICS IN THE COMPARISON GROUP

Показатели Parameters	Группа сравнения Comparison group		p
	13-14 нед. 2 <sup>nd</sup> trimester n = 57	28-33 нед. 3 <sup>rd</sup> trimester n = 121	
<b>0-я степень</b> 0 <sup>th</sup> degree	29,8	27,3	0,365
<b>1-я степень</b> 1 <sup>st</sup> degree	29,8	30,6	0,457
лимфоциты lymphocytes	70,6	73,0	0,369
гранулоциты granulocytes	0	8,1	0,027
моноциты monocytes	29,4	18,9	0,058
<b>2-я степень</b> 2 <sup>nd</sup> degree	14,0	16,5	0,334
лимфоциты/гранулоциты lymphocytes/granulocytes	25,0	5	0,0001
лимфоциты/моноциты lymphocytes/monocytes	50,0	55	0,266
гранулоциты/моноциты granulocytes/monocytes	25,0	40	0,05
<b>3-я степень</b> 3 <sup>rd</sup> degree	26,3	25,6	0,460

недель. Достоверных отличий частоты встречаемости энергодефицита ИКК 1-й степени, обусловленной на 2/3 лимфоцитами и 1/3 моноцитами, а также 2-й степени не зарегистрировано. При этом вторая степень характеризуется сочетанным снижением МПМ в лимфоцитах и гранулоцитах достоверно чаще в 3,7 раза у женщин, обследованных в начале 2-го триместра; у беременных 1-го триместра одномоментное снижение МПМ достоверно выявлено в лимфоцитах и моноцитах в 1,5 раза. Несмотря на клинически относительно неплохое самочувствие пациенток, наблюдался более тяжелый, выраженный энергодефицит на сроках 13-14 недель, что в 1,6 раза достоверно чаще, чем в 1-м триместре.

Таким образом, полученные данные при первичном обследовании беременных женщин показали достаточно высокий процент пациенток с нарушением энергетического метаболизма ИКК уже на ранних сроках гестации и составили в первом триместре 58,8%, во втором – 70,2%.

В группе сравнения в динамике степень (0, 1, 2, 3) энергетической обеспеченности ИКК практически оставалась на уровне начала второго триместра (табл. 2).

Нами отмечено перераспределение по отдельным пулам при первой степени сниженных МПМ в сторону увеличения в гранулоцитах ( $p = 0,027$ ) и с тенденцией к уменьшению в моноцитах. С прогрессированием беременности на 28-33 неделях достоверно ( $p = 0,0001$ ) уменьшилось сочетание лимфоциты/гранулоциты со сниженным МПМ и достоверное ( $p = 0,05$ ) увеличение одномоментного снижения МПМ в гранулоцитах и моноцитах.

Следовательно, при увеличении срока беременности у женщин с срочными родами выявлено снижение энергообеспеченности ИКК за счет гранулоцитов (1-я степень дефицита) и их сочетания с моноцитами (2-я степень митохондриальной дисфункции), выраженность которых, возможно, является патогенетическим моментом в развитии ПРПО.

В связи с этим проведена сравнительная характеристика комплексных данных ИКК основной группы беременных женщин, поступивших в отделение с ПРПО, и группы сравнения, которые были обследованы планово в те же сроки, получены следующие результаты (табл. 3).

**ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ СТЕПЕНИ СНИЖЕНИЯ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕННОСТИ ИКК (%) У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ПРПО И ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ НА СРОКЕ 28-33 НЕДЕЛИ ГЕСТАЦИИ**

TABLE 3. INDICATORS OF THE DEGREE OF REDUCTION OF THEIR ENERGY SUPPLY (%) IN PREGNANT WOMEN WITH PRPO AND THE COMPARISON GROUP AT 28-33 WEEKS OF GESTATION

Показатели Parameters	Группы Groups		p
	основная main n = 46	сравнения comparison n = 121	
<b>0-я степень</b> 0 <sup>th</sup> degree	13,0	27,3	0,077
<b>1-я степень</b> 1 <sup>st</sup> degree	17,4	30,6	0,099
лимфоциты lymphocytes	75,0	73,0	0,397
гранулоциты granulocytes	25,0	8,1	0,0083
моноциты monocytes	0	18,9	0,012
<b>2-я степень</b> 2 <sup>nd</sup> degree	8,7	16,5	0,0000
лимфоциты/гранулоциты lymphocytes/granulocytes	0	5	0,061
лимфоциты/моноциты lymphocytes/monocytes	100	55	0,0000
гранулоциты/моноциты granulocytes/monocytes	0	40	0,0001
<b>3-я степень</b> 3 <sup>rd</sup> degree	60,9	25,6	0,0008

У более половины (60,9%) беременных основной группы выявлено достоверное снижение энергетических процессов, обусловленное изменением МПМ во всех трех пулах ИКК в 2,4 раза, чем в группе сравнения, т.е. отмечен дефицит 3-й степени. За счет этого у них в 2,1 раза меньше женщин с нормальным обеспечением ИКК, в 1,8 раза – 1-й степени, в 1,9 раза – 2-й степени ( $p = 0,0000$ ).

Митохондриальная дисфункция ИКК у беременных с ПРПО проявляется за счет увеличения количества гранулоцитов крови со сниженным МПМ при 1-й степени энергодефицита в 3,1 раза по сравнению с группой без ПРПО ( $p = 0,008$ ), отсутствием моноцитов со сниженным МПМ ( $p = 0,012$ ).

Вторая степень нарушения энергопроцессов ИКК у женщин этой подгруппы характеризова-

лась только сочетанным снижением МПМ лимфоцитов/моноцитов ( $p = 0,0000$ ), что в 1,8 раза больше группы сравнения. Не зарегистрировано повреждение МПМ сочетания гранулоцитов с лимфоцитами и моноцитами.

В связи с полученными результатами следует предположить наличие митохондриальной дисфункции в виде энергодефицита ИКК разной степени выраженности с преимущественным поражением трех пулов иммунных клеток при преждевременном разрыве плодных оболочек, являясь одним из патогенетических факторов риска данного осложнения беременности.

Кроме функциональных показателей ИКК, нами были получены количественные данные по основным популяциям лимфоцитов, изменения их соотношений при беременностях, закончившихся срочными (группа сравнения) и преждев-

**ТАБЛИЦА 4. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУОГРАММЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ПРПО И ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ НА СРОКЕ 28-33 НЕДЕЛИ ГЕСТАЦИИ**

TABLE 4. THE INDICES OF IMMUNOGRAMS IN PREGNANT WOMEN WITH PROM AND THE COMPARISON GROUP IN THE PERIOD OF 28-33 WEEKS OF GESTATION

Показатели Parameters	Группы Groups	
	основная main n = 34	сравнения comparison n = 42
Лейкоциты, абсолютное число White blood cells, absolute number	12,68±1,15	10,83±0,55
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	20,61±2,04	23,19±1,48
Лимфоциты, абсолютное число Lymphocytes, absolute number	2257,9±175,8	2530,9±198,8
CD3, %	72,15±2,18*	78,11±1,27
CD3, абсолютное число CD3, absolute number	1624,1±142,1	1980,3±162,5
CD4, %	44,07±2,09	45,740±1,250
CD4, абсолютное число CD4, absolute number	1008,70±93,59	1147,50±91,28
CD8, %	28,37±1,31*	33,11±1,50
CD8, абсолютное число CD8, absolute number	651,10±61,42*	851,36±84,53
CD16, %	14,22±1,66	13,19±1,01
CD16, абсолютное число CD16, absolute number	298,40±33,44	331,00±35,25
CD19, %	13,59±1,12***	8,70±0,59
CD19, абсолютное число CD19, absolute number	304,00±33,73*	218,70±22,50
CD4/CD8	1,67±0,13	1,48±0,09

Примечание. Достоверность различий между основной группой и группой сравнения: \* –  $p < 0,05$ ;  
\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Note. Significance of differences between the main group and the comparison group: \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; \*\*\*,  $p < 0.001$ .

ременными (при ПРПО – основная группа) родами, представлены ниже (табл. 4).

В группе беременных с ПРПО отмечается снижение Т-лимфоцитов, как относительное, так и абсолютное, причем этот процесс обусловлен также достоверным относительным и абсолютным снижением Т-киллеров, уровень содержания Т-хелперов в группах практически не отличается. Количество и доля Т-лимфоцитов в основной группе, напротив, достоверно выше, чем в группе сравнения.

## Обсуждение

Любая беременность сопровождается физиологическим угнетением иммунного ответа по Th1-типу, именно оно позволяет женщине выносить плод, более половины белков которого являются чужеродными для материнского организма, но при этом вызывают реципрокное усиление Th19-иммунного ответа.

В свою очередь, одним из важнейших патогенетических факторов развития ПРПО является воспаление в различных отделах генитального тракта, которое, в условиях дисбаланса системы иммунитета при беременности, модифицирует свое течение и может в еще большей степени изменить характер иммунного ответа, замыкая порочный круг. Чаще всего такое воспаление вызвано урогенитальными инфекциями, развитием дисбиоза, нередко имеет инфекционно-аллергическую природу [6, 13, 16].

Подтверждая эти данные, при изучении субпопуляций лимфоцитов мы отмечаем, что снижение уровня Т-киллеров и повышение уровня В-лимфоцитов более выражено у женщин с ПРПО, чем в группе сравнения. Однако, на наш взгляд, больший интерес представляют не столько количественные показатели, сколько сравнительная характеристика функционального состояния ИКК в наблюдаемых группах. В качестве интегрального показателя таких состояний в наших исследованиях использовалось изменение МПМ ИКК крови, отражающее их энергетический метаболизм, оцениваемый нами согласно предложенной методике.

Даже при течении беременности с минимальными факторами риска преждевременных родов и закончившимися срочными родами (группа сравнения) мы наблюдали увеличение энергодефицита от первого триместра к началу второго, преимущественно за счет 3-й и, незначительно, 1-й степеней. В динамике прогрессирования беременности, законченной срочными родами, наблюдалось достоверное перераспределение митохондриальных изменений в различных пулах ИКК и их сочетаниях при первой и второй

степени выраженности с наиболее частым повреждением гранулоцитов и моноцитов. В группе пациенток с ПРПО происходит кратный рост числа беременных с энергодефицитом третьей степени и, соответственно, падение в других степенях, обращает на себя внимание то, что вторая степень представлена исключительно лимфоцитарно-моноцитарной ассоциацией, а в первой имеет место трехкратный рост доли гранулоцитов со сниженным мембранным потенциалом. Таким образом, для беременных с ПРПО характерно напряжение всех пулов ИКК, характеризующее патологическое течение воспаления с преимущественным поражением фагоцитирующих клеток – макрофагов и гранулоцитов. Такое напряжение может быть связано как с более часто встречающимися в этой группе инфекциями урогенитального тракта, так и с особенностями, в том числе врожденными, регулирования иммунной системы проявляющимися особенно ярко на фоне беременности модифицирующей сеть иммунорегуляторных воздействий.

## Заключение

У беременных женщин Приамурья при ПРПО выявлены митохондриальные дисфункции ИКК, которые выражаются в наиболее тяжелом варианте недостаточности энергообеспеченности (3-й степени), когда имеются достоверное сочетанное снижение МПМ в 3 пулах ИКК с преимущественным поражением фагоцитирующих клеток – макрофагов и гранулоцитов, принимающих непосредственное участие в тканевом фагоцитозе, в том числе в нарушении эластичности и целостности плодных оболочек. Такой дисбаланс биоэнергетических процессов в ИКК периферической крови может быть важным патогенетическим элементом патологически текущего воспаления, изменения могут быть обусловлены как более частой встречаемостью у таких пациентов инфекций урогенитального тракта в сравнении с беременностью, законченной срочными родами, так и аллоиммунными взаимодействиями матери и плода, обусловленными их генетическими особенностями, но могут и сами обуславливать патологическое течение воспаления, замыкая порочный круг. Преждевременные роды, которыми обычно заканчивается ПРПО, как и в исследуемой нами основной группе пациенток, – мультифакторное патологическое состояние. Однако какими бы ни были триггерные факторы, митохондриальные дисфункции в виде изменения энергообеспеченности ИКК как минимум могут служить значимым биомаркером вероятности этой патологии.



## Список литературы / References

1. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Кан Н.Е. и др. Преждевременный разрыв плодных оболочек (преждевременное излитие вод) клинические рекомендации // *Акушерство и гинекология*, 2013. № 9. С. 123-130. [Baev O.R., Vasilchenko O.N., Kan N.E., et al. Premature rupture of the fetal membranes (premature discharge of water) clinical recommendations. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2013, no. 9, pp. 123-130. (In Russ.)]
2. Болотских В.М. Современные представления об этиологии и патогенезе преждевременного излития околоплодных вод // *Журнал акушерства и женских болезней*, 2011. Т. LX. Вып. 2. С. 3-13. [Bolotskikh V.M. Modern ideas about the etiology and pathogenesis of premature amniotic fluid outflow. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 2011, Vol. LX, Iss. 2, pp. 3-13. (In Russ.)]
3. Булатова Ю.С., Тетруашвили Н.К., Микаелян А.Г., Марей М.В., Суханова Ю.А., Высоких М.Ю. Диагностическая значимость определения провоспалительных факторов митохондриального происхождения у женщин с физиологической беременностью, угрожающим и привычным выкидышем // *Акушерство и гинекология*, 2020. № 8. С. 47-56. [Bulatov Yu.S., Tetruashvili N.K., Mikayelyan A.G., Marey M.V., Sukhanova Yu. A., Vysokikh M.Yu. Diagnostic significance determination of proinflammatory factors of mitochondrial origin in women with physiological pregnancy, threatening and habitual miscarriage. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2020, no. 8, pp. 47-56. (In Russ.)]
4. Дмитриенко К.В., Игитова М.Б. Современные представления об этиологии преждевременного излития околоплодных вод // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*, 2014. № 4. С. 10-16. [Dmitrienko K.V., Igitova M.B. Modern ideas about the etiology of premature amniotic fluid outflow. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*, 2014, no. 4, pp. 10-16. (In Russ.)]
5. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы // *Инфекция и иммунитет*, 2019. Т. 9, № 1. С. 9-38. [Dolgushin I.I., Mezentseva E.A., Savochkina A.Yu., Kuznetsova E.K. Neutrophil as a multifunctional relay in immune system. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, Vol. 9, no. 1, pp. 9-38. (In Russ.)]
6. Дятлова Л.И., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. Патогенетическое обоснование дополнительных объективных критериев возможности эффективной пролонгации беременности при родовом излитии околоплодных вод // *Медицинская иммунология*, 2015. Т. 17, № 2. С. 159-166. [Dyatlova L.I., Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Rogozhina I.E., Glukhova T.N. Pathogenetic validation of additional objective criteria for possible effective pregnancy prolongation after premature membrane rupture. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 2, pp. 159-166. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-2-159-166.
7. Евсеева Г.П., Яковлев Е.И., Лебедев О.А., Кузнецова М.С., Пичугина С.В., Кудерова Н.И., Сирина Т.С., Варакина В.Л., Козлов В.К. Диагностика энергодефицитных состояний у детей с хронической бронхолегочной патологией // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*, 2018. № 68. С. 46-51. [Evseeva G.P., Iakovlev E.I., Lebed'ko O.A., Kuznetsova M.S., Pichugina S.V., Kuderova N.I., Sirina T.S., Varakina V.L., Kozlov V.K. The diagnostics of cell energetic deficit in children with chronic bronchopulmonary pathology. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*, 2018, no. 68, pp. 46-51. (In Russ.)]
8. Ефименко М.В., Ли Л.А., Евсеева Г.П., Козлов В.К. Способ диагностики нарушения энергетического метаболизма лимфоцитов при внебольничной пневмонии у детей. *Бюллетень № 10, RU (11) 2 579 317 (13) С1*. [Efimenko M.V., Li L.A., Evseeva G.P., Kozlov V.K. A method of diagnosing disorders of energy metabolism lymphocytes in community-acquired pneumonia in children. *Bulletin No. 10 (11) 579 2 317 (13) C1*. (In Russ.)]
9. Князева Т.П. Причины и факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек. // *Дальневосточный медицинский журнал*, 2016. № 2. С. 128-135. [Knyazeva T.P. Causes and risk factors of premature rupture membranes. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal*, 2016, no. 2, pp. 128-135. (In Russ.)]
10. Козлов В.К., Лебедев О.А., Пичугина С.В., Сиротина-Карпова М.С., Евсеева Г.П., Гандуров С.Г. Актуальные вопросы хронических неспецифических заболеваний легких у детей // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*, 2018. № 70. С. 15-25. [Kozlov V.K., Lebed'ko O.A., Pichugina S.V., Sirotina-Karpova M.S., Evseeva G.P., Gandurov S.G. Current issues of chronic nonspecific lung diseases in children. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*, 2018, no. 70, pp. 15-25. (In Russ.)]
11. Козлов В.К., Лебедев О.А., Евсеева Г.П., Супрун С.В. Региональные аспекты младенческой и детской смертности на дальнем востоке // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*, 2019. № 71. С. 61-70. [Kozlov V.K., Lebedev O.A., Evseeva G.P., Suprun S.V. Regional aspects of infant and child mortality in the far east. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*, 2019, no. 71, pp. 61-70. (In Russ.)]
12. Ли Л.А. Применение метаболической энерготропной терапии для коррекции дефицита энергообеспечения иммунокомпетентных клеток у детей с внебольничной пневмонией // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*, 2015. № 57. С. 35-41. [Li L.A. Application of metabolic energy therapy to correction energy deficit of immune cells in children with community-acquired pneumonia. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*, 2015, no. 57, pp. 35-41. (In Russ.)]

13. Максимович О.Н. Дородовое излитие околоплодных вод: причины, диагностика, ведение беременности и родов // Бюллетень ВШЦ СО РАМН, 2006. № 3 (49). С. 207-212. [Maksimovich O.N. Prenatal amniorrhea: causes, diagnosis, management of pregnancy and childbirth. *Byulleten VSNTS SO RAMN = Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*, 2006, no. 3 (49), pp. 207-212. (In Russ.)]
14. Пестрикова Т.Ю. Аудит основных показателей работы акушерско-гинекологической службы дальневосточного федерального округа в 2018 году // Новые технологии в акушерстве и гинекологии: Сборник научных трудов Дальневосточной региональной научно-практической конференции. Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет, 2019. С. 7-45. [Pestrikova T.Yu. Audit of the main performance indicators of the obstetric and gynecological service of the far Eastern Federal district in 2018. *New technologies in obstetrics and gynecology proceedings of the far Eastern regional scientific and practical conference. Khabarovsk: Far Eastern State Medical University*, 2019, pp. 7-45. (In Russ.)]
15. Савельева Г.М., Курцер М.А., Караганова Е.Я. Ведение физиологических и осложненных родов // Акушерство и гинекология, 2011. № 3. С. 4-10. [Savelyeva G.M., Kurzer M.A., Karaganova E.Ya. Introduction of physiological and complicated childbirth. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2011, no. 3, pp. 4-10. (In Russ.)]
16. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005. 304 с. [Sidelnikova V.M. *Habitual loss of pregnancy*. Moscow: Triada-X, 2005. 304 p.]
17. Смирнова Т.Л., Портнова Е.В., Сергеева В.Е. Иммуитет и беременность // Вестник Чувашского университета, 2009. № 2. С. 79-85. [Smirnova T.L., Portnova E.V., Sergeeva V.E. the Immune system and pregnancy. *Vestnik Chuvashskogo universiteta = Bulletin of the Chuvash University*, 2009, no. 2, pp. 79-85. (In Russ.)]
18. Степанова Е.О., Николаева М.А., Бабаян А.А., Смольникова В.Ю., Ванько Л.В., Кречетова Л.В. Роль регуляторных Т-клеток в формировании иммунной толерантности при беременности // Акушерство и гинекология, 2013. № 2. С. 24-28. [Stepanova E.O., Nikolaeva M.A., Babayan A.A., Smolnikova V.Yu., Vanko L.V., Krechetova L.V. The role of regulatory T-cells in the formation of immune tolerance during pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2013, no. 2, pp. 24-28. (In Russ.)]
19. Супрун С.В., Кудерова Н.И., Морозова О.Н., Супрун Е.Н., Лебедько О.А., Гальянт О.И. Оценка сезонных изменений энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови у беременных женщин в различных районах Приамурья // Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2018. № 70. С. 55-60. [Suprun S.V., Kuderova N.I., Morozova O.N., Suprun E.N., Lebed'ko O.A., Galyant O.N. Assessment of seasonal changes in energy supply of immunocompetent blood cells in pregnant women from different areas of the amur region. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*, 2018, no. 70, pp. 55-60. (In Russ.)]
20. Хащенко Е.П., Суханова Ю.А., Пятаева С.В., Володина М.А., Тарасова Н.В., Цвиркун Д.В., Уварова Е.В., Высоких М.Ю. Показатели митохондриального функционирования у девочек-подростков с синдромом поликистозных яичников с учетом наличия метаболических нарушений и избыточного веса // Акушерство и гинекология, 2017. № 7. С. 104-113. [Khashchenko E.P., Sukhanova Yu.A., Pyataeva S.V., Volodina M.A., Tarasova N.V., Tsvirkun D.V., Uvarova E.V., Vysokykh M.Yu. Indicators of mitochondrial functioning in adolescent girls with polycystic ovary syndrome, taking into account the presence of metabolic disorders and overweight. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2017, no. 7, pp. 104-113. (In Russ.)]
21. Федеральная служба государственной статистики. Показатели здоровья матери и ребенка, деятельности службы охраны детства и родовспоможения [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.gks.ru/folder/13721>. [Federal state statistics service. Indicators of maternal and child health, child protection and maternity services. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.gks.ru/folder/13721>.]
22. Фрелих Г.А., Поломеева Н.Ю., Васильев А.С., Удут В.В. Современные методы оценки функционального состояния митохондрий // Сибирский медицинский журнал, 2013. Т. 28, № 3. С. 7-13. [Frelikh G.A., Polomeeva N.Yu., Vasiliev A.S., Udut V.V. Modern methods of evaluating the functional state of mitochondria. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2013, Vol. 28, no. 3, pp. 7-13. (In Russ.)]
23. Angajala A., Lim S., Phillips J.B., Kim J.-H., Yates C., You Z., Tan M. Diverse roles of mitochondria in immune responses: novel insights into immuno-metabolism. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1605. doi: 0.3389/fimmu.2018.01605.
24. Baker M.J., Palmer C.S., Stojanovski D. Mitochondrial protein quality control in health and disease. *Br. J. Pharmacol.*, 2014, Vol. 171, no. 8, pp. 1870-1889.
25. Brand M.D., Nicholls D.G. Assessing mitochondrial dysfunction in cells. *Biochem.J.*, 2011, Vol. 435, pp. 297-312.
26. Cecchino G.N., Emre S., Alves da Motta E.L., García-Velasco J.A. The role of mitochondrial activity in female fertility and assisted reproductive technologies: overview and current insights. *Reprod. Biomed. Online*, 2018, Vol. 36, pp. 686-697.
27. Feldthusen A.-D., Larsen J., Pedersen P.L., Kristensen T.T., Kvetny J. Pregnancy-induced alterations in mitochondrial function in euthyroid pregnant women and pregnant women with subclinical hypothyroidism; relation to adverse outcome. *J. Clin. Transl. Endocrinol.*, 2014, Vol. 1, no. 1, pp. e13-e17.
28. Hoffmann A., Spengler D. The mitochondrion as potential interface in early-life stress brain programming. *Front. Behav. Neurosci.*, 2018, Vol. 12. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00306.

29. Kuzmenko A.V., Levitskii S.A., Vinogradova E.N. Protein biosynthesis in mitochondria. *Biochem. (Mosc.)*, 2013, Vol. 78, no. 8, pp. 855-866.
30. Kuzmenko A., Atkinson G.C., Levitskii S. Mitochondrial translation initiation machinery: conservation and diversification. *Biochimie*, 2014, Vol. 100, pp. 132-140.
31. Matyakubova S.A., Ruzmetova D.T. Risk factors of development of preterm premature rupture of fetal membranes in pregnant women. *Eur. Sci. Rev.*, 2018, no. 9-10-2, pp. 96-97.
32. Sakhrani N.M., Padh H. Organelle targeting: third level of drug targeting. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2013, Vol. 7, pp. 585-599.
33. Sreerangaraja Urs D.B., Wu W.H., Komrskova K., Postlerova P., Lin Y.F., Tzeng C.R., Kao S.H. Mitochondrial Function in Modulating Human Granulosa Cell Steroidogenesis and Female Fertility. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, 3592. doi: 10.3390/ijms21103592.
34. Tao M., You C.P., Zhao R.R. Animal mitochondria: evolution, function, and disease. *Curr. Mol. Med.*, 2014, Vol. 14, no. 1, pp. 115-124.
35. Tatsuta T., Scharwey M., Langer T. Mitochondrial lipid trafficking. *Trends Cell Biol.*, 2014, Vol. 24, no. 1, pp. 44-52.

---

**Авторы:**

**Супрун С.В.** — д.м.н., главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, г. Хабаровск, Россия

**Кудерова Н.И.** — научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии лаборатории комплексных методов исследования бронхо-легочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, г. Хабаровск, Россия

**Супрун Е.Н.** — к.м.н., старший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; врач аллерголог-иммунолог, доцент кафедры госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», г. Хабаровск, Россия

**Authors:**

**Suprun S.V.**, PhD, MD (Medicine), Main Research Associate, Group of Health and Environmental Problems of Maternal and Child Health, Laboratory of Complex Methods for Studying Broncho-pulmonary and Perinatal Disorders, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

**Kuderova N.I.**, Research Associate, Group of Clinical Immunology and Endocrinology, Laboratory of Complex Methods for Studying Broncho-pulmonary and Perinatal Disorders, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

**Suprun E.N.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Group of Health and Environmental Problems of Maternal and Child Health, Laboratory of Complex Methods for Studying Broncho-pulmonary and Perinatal Disorders, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; Allergologist-Immunologist, Associate Professor, Department of Hospital and Faculty Pediatrics with a Course of Propaedeutics of Children's Diseases Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

**Морозова О.Н.** — врач акушер-гинеколог, научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, г. Хабаровск, Россия

**Евсеева Г.П.** — д.м.н., руководитель группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, г. Хабаровск, Россия

**Лебедько О.А.** — д.м.н., заведующая лабораторией комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, директор Хабаровского филиала ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, г. Хабаровск, Россия

**Morozova O.N.**, Obstetrician-Gynecologist, Research Associate, Group of Health and Environmental Problems of Maternal and Child Health, Laboratory of Complex Methods for Studying Broncho-pulmonary and Perinatal Disorders, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

**Evseeva G.P.**, PhD, MD (Medicine), Head, Group of Health and Environmental Problems of Maternal and Child Health, Laboratory of Complex Methods for Studying Broncho-pulmonary and Perinatal Disorders, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

**Lebedko O.A.**, PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Complex Methods for Studying Broncho-pulmonary and Perinatal Disorders, Director, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

---

Поступила 10.08.2020

Отправлена на доработку 09.01.2021

Принята к печати 12.02.2021

---

Received 10.08.2020

Revision received 09.01.2021

Accepted 12.02.2021