

ПОКАЗАТЕЛИ ФОСФОЛИПИДОВ И НЕКОТОРЫХ ОКСИЛИПИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С COVID-19 ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ

**Ишутина Н.А.,
Андриевская И.А.**

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

Автор, ответственный за переписку:
**Ишутина Наталия
Александровна,**
e-mail: ishutina-na@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Воспалительный процесс при COVID-19 значительно модифицирует метаболизм липидов. Однако состав фосфолипидов и оксипинов у беременных с COVID-19 в зависимости от тяжести течения заболевания изучен недостаточно, что актуализирует тематику исследований.

Цель исследования. Дать оценку содержания сывороточных фосфолипидов, арахидоновой кислоты, оксипинов (12- и 15-гидроксиэйкозатетраеновой кислот) во втором триместре у женщин в зависимости от степени тяжести COVID-19.

Методы. В основную группу исследования включены 88 беременных с COVID-19 во втором триместре (14–16 недель). Пациентки со среднетяжелым течением COVID-19 ($n = 42$) составили 1 подгруппу; легким течением ($n = 46$) – 2 подгруппу. Сорок беременных во втором триместре, без COVID-19, вошли в контрольную группу. В крови определяли концентрацию фосфолипидов методом тонкослойной хроматографии; 12- и 15-гидроксиэйкозатетраеновых кислот методом иммуноферментного анализа; арахидоновой кислоты – методом газо-жидкостной хроматографии.

Результаты. При сравнительном анализе результатов исследования было выявлено, что у женщин со среднетяжелым течением COVID-19 по сравнению с легким течением заболевания и контрольной группой в сыворотке крови наблюдались статистически значимо более высокие показатели сфингомиелина, лизофосфатидилхолина, арахидоновой кислоты, 12- и 15-гидроксиэйкозатетраеновых кислот при низких значениях фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина ($p < 0,001$).

Заключение. Развитие COVID-19 у беременных во втором триместре ассоциировано с изменением содержания фосфолипидов, арахидоновой кислоты и оксипинов в сыворотке крови, зависящее от тяжести патологического процесса. Выявленные нарушения в составе фосфолипидов и оксипинов у беременных с COVID-19 могут потенциально отражать тяжесть течения воспалительного процесса в бронхолегочной системе и диктуют необходимость оптимизации терапевтических подходов в данной группе пациентов.

Ключевые слова. COVID-19, беременность, фосфолипиды, арахидоновая кислота, 12-гидроксиэйкозатетраеновая кислота, 15-гидроксиэйкозатетраеновая кислота

Статья поступила: 03.06.2025
Статья принята: 08.10.2025
Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Показатели фосфолипидов и некоторых оксипинов в сыворотке крови беременных с COVID-19 во втором триместре. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 114-121. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.13

SERUM PHOSPHOLIPID AND SELECTED OXYLIPIN LEVELS IN SECOND-TRIMESTER PREGNANT WOMEN WITH COVID-19

Ishutina N.A.,
Andrievskaya I.A.

Far Eastern Scientific Centre of Physiology
and Pathology of Respiration
(Kalinina str., 22, Blagoveshchensk 675000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natali A. Ishutina,
e-mail: ishutina-na@mail.ru

RESUME

Background. The inflammatory response in coronavirus disease 2019 (COVID-19) markedly alters lipid metabolism. However, the phospholipid and oxylipin profile of pregnant women with COVID-19, stratified by disease severity, remains insufficiently studied.

The aim. To assess second-trimester serum levels of phospholipids, arachidonic acid, and the oxylipins 12- and 15-hydroxyeicosatetraenoic acids (12-HETE, 15-HETE) in women with COVID-19 according to clinical severity.

Methods. The study enrolled 88 pregnant women at 14–16 weeks of gestation with confirmed COVID-19. Patients with moderate disease (n = 42) formed subgroup 1; those with mild disease (n = 46), subgroup 2. A control group comprised 40 second-trimester pregnant women without COVID-19. Serum phospholipids were quantified by thin-layer chromatography; 12-HETE and 15-HETE by enzyme-linked immunosorbent assay; and arachidonic acid by gas–liquid chromatography.

Results. Compared with the mild-disease subgroup, women with moderate COVID-19 and control group showed significantly higher serum concentrations of sphingomyelin, lysophosphatidylcholine, arachidonic acid, 12-HETE, and 15-HETE, and lower levels of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine ($p < 0.001$ for all comparisons).

Conclusion. The development of COVID-19 in second-trimester pregnant women is associated with severity-dependent alterations in serum phospholipids, arachidonic acid, and oxylipins. These changes may reflect the intensity of pulmonary inflammation and underscore the need to optimise therapeutic approaches in this patient population.

Keywords: COVID-19, pregnancy, phospholipids, arachidonic acid, 12-hydroxyeicosatetraenoic acid, 15-hydroxyeicosatetraenoic acid

Received: 03.06.2025
Accepted: 08.10.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Ishutina N.A., Andrievskaya I.A. Serum phospholipid and selected oxylipin levels in second-trimester pregnant women with COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 114-121. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.13

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время известно, что липиды и их метаболиты представляют собой широкий класс молекул, которые участвуют в регуляции воспаления при заболеваниях легких [1], не исключение и COVID-19, где липиды играют важную роль в жизненном цикле вируса SARS-CoV-2 [2]. Липиды служат прямыми рецепторами или способствуют проникновению различных вирусов на поверхность клетки или внутрь эндосом. Они также участвуют в формировании и функционировании вирусных репликационных комплексов и выработке энергии, необходимой для эффективной репликации вирусов; регулируют распределение вирусных белков внутри клетки и играют роль в сборке, транспортировке и высвобождении вирусных частиц [3]. Кроме того, показано, что липидные медиаторы, такие как сфинголипиды, лизофосфолипиды и продукты окисления полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) – оксипирины – могут регулировать иммунный ответ хозяина на вирусную инфекцию [2].

Оксипирины являются лигандами для множества рецепторных систем. Они взаимодействуют с рецепторами, активируемыми пролифераторами пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs), которым отводится ключевая роль в регуляции гомеостаза липидов и воспалительных процессов [4]. Помимо этого, окисленные жирные кислоты проявляют себя как молекулы адгезии моноцитов, а лизофосфатидилхолины, будучи сильным хемоаттрактантом для макрофагов и Т-лимфоцитов, стимулируют экспрессию молекул адгезии и цитокинов, нарушая к тому же функцию эндотелия. В связи с этим, лизофосфатидилхолины и окисленные жирные кислоты (оксипирины) рассматриваются как медиаторы воспаления [5].

Оксипирины синтезируются из ПНЖК, входящих в состав фосфолипидов, посредством множественных окислительных реакций, катализируемых специфическими ферментами (циклооксигеназами, липоксигеназами (ЛОГ) или монооксигеназами цитохрома P450), а также реакций, протекающих ферментонезависимым образом в присутствии активных форм кислорода (АФК) [6]. Считается, что патология при воспалительных процессах тесно связана с дисбалансом между ω -3 (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая) и ω -6 (арахидоновая) ПНЖК, что приводит к гиперпродукции провоспалительных липидных медиаторов (ω -6 производных оксипиринов, таких как простагландины и гидроксипиринов, таких как гидроксиэйкозатетраеновые кислоты, hydroxyeicosatetraenoic acid, HETE) и недостаточной продукции проразрешающих (ω -3 производных оксипиринов) молекул [4].

Основным метаболитом, продуцируемым 12-ЛОГ, является 12-HETE, который опосредует различные функции, включая активацию тромбоцитов и регуляцию продукции провоспалительных медиаторов, опосредованную рецептором GPR31 [7, 8]. Другим оксипирином, синтезируемым в результате каталитического метаболизма арахидоновой кислоты ферментом 15-ЛОГ, служит 15-HETE, которая вырабатывается во время

гипоксии и ингибирует сиртуинзависимый апоптоз в клетках гладкой мускулатуры легочной артерии путем увеличения экспрессии проапоптотических белков Bcl-2 и Bel-xL [9].

В литературе имеются единичные исследования о влиянии инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 на метаболизм оксипиринов, продуцируемых ЛОГ. При этом установлено, что SARS-CoV-2 вызывает нарушение метаболических путей превращения арахидоновой кислоты, с дисбалансом между провоспалительными, включая 12-HETE, 20-HETE, и противовоспалительными оксипиринами, такими как эпоксиэйкозатриеновая кислота [10, 11], однако эти данные получены вне беременности. Мало что известно и о том, как тяжесть течения COVID-19 изменяет метаболизм оксипиринов. Изложенные факты обосновывают целесообразность изучения роли липидных медиаторов в патогенезе COVID-19 у беременных женщин в зависимости от тяжести патологического процесса.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дать оценку содержания сывороточных фосфолипидов, арахидоновой кислоты, оксипиринов (12-HETE и 15-HETE) во втором триместре у женщин в зависимости от степени тяжести COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн и условия проведения исследования

Проведено проспективное когортное исследование 128 беременных женщин, госпитализированных в пульмонологическое отделение ГАУЗ Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» г. Благовещенска. Восемьдесят восемь беременных с COVID-19 различной степени тяжести во втором триместре гестации (14–16 недель) составили основную группу. Далее основная группа в зависимости от тяжести течения COVID-19 была стратифицирована на две подгруппы: со среднетяжелым течением ($n = 42$) – 1 подгруппа и с легким течением ($n = 46$) – 2 подгруппа. Тяжесть течения COVID-19 определяли в соответствии с регламентирующими документами (клинические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19», версия 5 (28.12.2021)).

Критериями включения в основную группу являлись: второй триместр беременности (14–16 недель), подтвержденный случай COVID-19 (U07.1), клинические симптомы респираторного заболевания, признаки вирусной пневмонии по результатам компьютерной томографии (по показаниям) для пациенток 1 подгруппы, письменное информированное согласие женщин на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати, наличие и доступность медицинской документации для сбора информации

для исследования, репродуктивный возраст, одноплодная беременность. Критерии невключения: декомпенсированная соматическая патология, ВИЧ-инфекция, злокачественные и психические заболевания.

Средний возраст обследованных в 1 подгруппе составил 29,0 (24,0; 33,0) лет, во 2 подгруппе – 31,0 (26,0; 34,0) год. Статистически значимых различий не выявлено. По возрасту группы были сопоставимы.

В браке состояли 36 пациенток в 1 подгруппе (85,71 %) и 39 женщин 2 подгруппы (84,78 %), что определило сопоставимость групп ($p > 0,05$).

Паритет беременности у женщин в обеих подгруппах достоверно не отличался: в 1 подгруппе доля первобеременных женщин оказалась незначительно ниже, чем во 2 подгруппе, и составила 18 женщин (42,86 %) против 20 женщин (43,48 %) 2 подгруппы ($p > 0,05$).

В контрольную группу вошли 40 беременных женщин во втором триместре (14–16 недель) с отсутствием COVID-19, которые наблюдались в женской консультации № 2 ГАУЗ Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» г. Благовещенска. Возраст пациенток составил 30,0 (25,0; 34,0) лет. Критерии включения в контрольную группу: второй триместр гестации (14–16 недель), одноплодная беременность, отсутствие COVID-19 в анамнезе, негативный результат обследования на SARS-CoV-2 из назофарингеального материала и отсутствие ОРВИ на момент обследования. Критерии невключения соответствовали критериям невключения в основную группу.

Этическая экспертиза

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (2013 г.), одобрено Локальным этическим комитетом ДНЦ ФПД (г. Благовещенск), протокол № 172 от 12.10.2021 г. Все обследуемые дали информированное добровольное согласие на участие в настоящем исследовании (согласно Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» от 21.11.2011 № 323-ФЗ, ред. от 30.12.2021 г).

Продолжительность исследования, описание и методы регистрации

Период сбора клинического материала и анализа данных – 2022-2023 гг.

Материалом для лабораторного анализа служила периферическая венозная кровь. Образцы крови были получены при поступлении пациенток в стационар после подтверждения диагноза COVID-19 методом венепункции, утром натощак в стандартные вакуумные системы без антикоагулянта (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай) в объеме 5 мл. Сыворотку крови получали методом центрифугирования в течение 15 мин при 1500 g. Хранили при температуре -70°C до проведения анализов.

В периферической крови, после предварительной экстракции липидов [12] методом тонкослойной хроматографии, определены концентрации сывороточных фосфолипидов (% от общей суммы). Готовые экстракты разделяли на индивидуальные фракции фосфолипидов на пластинках с тонким слоем силикагеля (Supelco, Германия). Двухмерную тонкослойную хроматографию

и идентификацию индивидуальных фракций фосфолипидов осуществляли по методу J. Kirchner [13].

Концентрацию арахидоновой кислоты определяли методом газожидкостной хроматографии на хроматографе «Кристалл 2000М» (Россия) с пламенно-ионизационным детектором. Обсчёт и идентификацию пиков выполняли с помощью программно-аппаратного комплекса «Хроматэк Аналитик 2.5» (Россия). Количественный расчёт хроматограмм был проведен методом внутренней нормализации путём определения площадей пиков анализируемых компонентов и их доли (в относительных %) в общей сумме площадей пиков моделированных продуктов высших жирных кислот.

Содержание биоактивных метаболитов арахидоновой кислоты (12-HETE и 15-HETE) исследовали в образцах сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Лабораторные анализы были выполнены с помощью наборов реагентов «Enzo Life Sciences» (США), согласно предложенным производителем инструкций на иммуноферментном анализаторе «StatFax 2100» (США).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с использованием стандартной компьютерной программы IBM SPSS Statistics v.23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону использовали методы Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Количественные показатели представлены в формате Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1; Q3 – первый и третий квартили. Категориальные данные – в виде долей, частот и процентов. При парном сравнении количественных данных в независимых группах использовали t -критерий Стьюдента в случае нормального распределения признаков, в группах с отличным от нормального распределения – непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Проверка нулевых гипотез проводилась при критическом уровне статистической значимости, равном 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фосфолипиды и биоактивные метаболиты арахидоновой кислоты (оксилипины) представляют интерес при COVID-19, поскольку составляют основу легочного сурфактанта, участвуют в воспалении и поддержании целостности клеток легких, а также являются ключевыми факторами жизненного цикла вируса [14].

Ранее проведенные исследования показали, что репликация SARS-CoV-2 в период беременности сопряжена с высокой активностью фосфолипазы A2, дисбалансом прооксидантно-оксидантной системы, характеризующегося снижением уровня общей антиокислительной способности сыворотки и увеличением содержания продуктов окислительной модификации биомолекул, выражаемых уровнем диеновых конъюгатов, ТБК-активных продуктов, 8-изопростана

с развитием окислительного стресса, зависящего от тяжести легочного повреждения [15, 16], что могло отражаться на составе фосфолипидов.

При сравнительном анализе результатов исследования было обнаружено различие в количественном содержании отдельных фракций фосфолипидов в сыворотке крови женщин контрольной и основной групп. Уровень фосфолипидных фракций в сыворотке крови изменялся в зависимости от степени тяжести COVID-19 у пациенток основной группы (табл. 1).

В 1 подгруппе медианное значение концентрации фосфатидилхолина (phosphatidylcholine, Pс) и фосфатидилэтаноламина (phosphatidylethanolamine, Pе) в сыворотке крови снижалось соответственно в 1,5 ($p < 0,001$) и 1,7 раз ($p < 0,001$) по отношению к показателям контрольной группы; во 2 подгруппе медианное значение данных показателей было ниже контрольных значений в 1,2 ($p < 0,001$) и в 1,3 раза ($p < 0,001$) соответственно (табл. 1). При этом отмечалось увеличение медианного значения концентрации лизофосфатидилхолина (lysophosphatidylcholine, Lрс) в сыворотке крови пациенток в 1 подгруппе в 2,3 раза ($p < 0,001$), во 2 подгруппе в 1,7 раз ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы (табл. 1).

Снижение количественного содержания Pе и Pс с сопутствующим увеличением концентрации Lрс в сыворотке крови у беременных с COVID-19 можно объяснить интенсификацией процессов ПОЛ и развитием окислительного стресса в организме таких больных, что было продемонстрировано ранее [15, 16]. Окислительный стресс, наблюдаемый при COVID-19, может способствовать повышению активности фосфолипазы A2 или подавлению рециклирования Lрс, что приводит к увеличению концентрации последнего.

Совершенно неожиданными оказались открытия Kagan V.E. et al. (2017), которые доказали,

что Pе, содержащий большое количество арахидоновых ацильных цепей, является мишенью липоксигеназы, которая окисляет ненасыщенные ацильные цепи в цитотоксичные липидные гидропероксиды, способствуя ферроптозу [17]. Другие исследователи также продемонстрировали, что одним из основных механизмов гибели клеток легких, пораженных вирусом SARS-CoV-2, является ферроптоз, который развивается в результате нарушения регуляции обмена железа, активации железозависимого процесса ПОЛ, уменьшения уровня фосфолипидов, содержащих полиненасыщенные ацильные «хвосты» и накопление лизофосфолипидов. В частности, авторы отмечают, что накопление Lрс повышает проницаемость альвеолярного эпителия, способствуя разрушению легочного сурфактанта и активации провоспалительных процессов [18].

Согласно современным исследованиям, повышенный уровень Lрс у пациентов с COVID-19 может увеличивать риск воспаления посредством активации НАДФН-оксидазы в нейтрофилах человека [19]. Кроме того, лизофосфолипиды и арахидоновая кислота усиливают выработку провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-6, IL-1 β) в эпителиальных клетках и моноцитах, способствуя, тем самым, развитию и поддержанию «воспалительного/цитокинового шторма» у пациентов с COVID-19 [20]. В свою очередь, нарушения в метаболизме арахидоновой кислоты может привести к дисбалансу между провоспалительными оксипиринами, включая 15-НЕТЕ и 20-НЕТЕ [11, 20]. Следовательно, эти данные могут указывать на потенциальную патогенную роль лизофосфолипидов и арахидоновой кислоты в иницировании или усилении тяжести COVID-19.

Аналогичная динамика изменений была выявлена для сфингомиелина (sphingomyelin, Sph): медианное значение которого в сыворотке крови женщин в 1 подгруппе было повышено в 1,8 раз ($p < 0,001$),

ТАБЛИЦА 1

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ФОСФОЛИПИДОВ, 12-НЕТЕ, 15-НЕТЕ, АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

TABLE 1

CHANGES IN PERIPHERAL-BLOOD CONCENTRATIONS OF PHOSPHOLIPIDS, 12-HETE, 15-HETE, AND ARACHIDONIC ACID IN THE STUDY GROUPS

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	
		1 подгруппа	2 подгруппа
Pс, %	39,49 (36,79; 42,18)	26,82 (25,88; 27,25), $p < 0,001$	34,17 (33,28; 35,05), $p < 0,001$
Lрс, %	5,29 (5,0; 5,55)	12,0 (11,56; 12,48), $p < 0,001$	8,79 (8,44; 9,14), $p < 0,001$
Pе, %	31,12 (30,34; 31,89)	17,96 (17,30; 18,62), $p < 0,001$	24,14 (23,60; 24,68), $p < 0,001$
Sph, %	24,10 (23,64; 24,49)	43,22 (42,41; 44,05), $p < 0,001$	32,90 (32,0; 33,80), $p < 0,001$
12-НЕТЕ, нг/мл	1,81 (1,74; 1,89)	4,84 (4,78; 4,91), $p < 0,001$	3,69 (3,63; 3,74), $p < 0,001$
15-НЕТЕ, нг/мл	1,68 (1,63; 1,73)	3,84 (3,75; 3,93), $p < 0,001$	3,17 (3,07; 3,27), $p < 0,001$
Арахидоновая кислота, %	3,83 (3,77; 3,90)	5,77 (5,69; 5,85), $p < 0,001$	4,38 (4,29; 4,47), $p < 0,001$

Примечание: p – значимость различий между подгруппами основной группы и контрольной группой.

во 2 подгруппе в 1,4 раза ($p < 0,001$), по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы (табл. 1).

По данным зарубежных исследований, Sph не имеет прямой связи с COVID-19. Однако сфинголипиды являются важными компонентами мембранных липидных рафтов, которые опосредуют процессы передачи сигнала и активации иммунной системы [21]. В частности, белки-мишени COVID-19 (ангиотензинпревращающий фермент 2 и мембрано-связанная протеаза) встроены в липидные рафты и участвуют в развитии вирусной инфекции [22]. С другой стороны, Sph является наиболее изученным липидом, ассоциированным с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП). ЛПВП, содержащие Sph, играют значимую роль в иммунном ответе организма, подавляя продукцию цитокинов, хемокинов в моноцитах и макрофагах. Кроме того, ЛПВП содержат в различные белки с антиоксидантной способностью, например, параоксоназа 1, аполипопротеин А1 (апоА1), липопротеин-ассоциированная фосфолипаза, глутатион-пероксидаза 3. Также ЛПВП способны ингибировать апоптоз в эндотелиальных клетках через пути активации Akt/eNOS, апоА1 и сфингозин-1-фосфат [23]. Недавние исследования показали, что ЛПВП выполняют защитную функцию против тяжелых осложнений COVID-19, модулируя иммунный ответ и тяжесть течения воспалительных реакций. Sph, как компонент ЛПВП, косвенно способствует их функциям [24].

Следует указать то, что Sph и его предшественник церамид имеют значение в механизмах клеточной гибели клеток-хозяев (апоптоза) при различных патофизиологических состояниях, в том числе при COVID-19. Результаты исследований зарубежных авторов показали четкую корреляцию между повышением уровня Sph и риском смертности пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Апоптоз — это ранний процесс, который может быть вовлечен в инициирование повреждения легких, способствуя потере легочной функции и развитию дыхательной недостаточности [25].

Следовательно, содержание фосфолипидов зависело от степени тяжести COVID-19. При этом концентрация Pс и Pе достоверно снижалась с нарастанием тяжести патологического процесса, а уровень Lрс и Sph достоверно увеличивался в зависимости от тяжести COVID-19.

Важную роль в регуляции воспаления и окислительного стресса играют продукты липоксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты – оксипирины. Воспаление физиологически опосредовано оксипиринами посредством прямого воздействия на клетки и ткани (например, вазоконстрикция, вазодилатация), а также косвенного воздействия на иммунную функцию [26].

Как показывают наши наблюдения, при анализе концентрации оксипиринов в сыворотке периферической крови беременных, перенесших во втором триместре гестации COVID-19, существуют сдвиги в липидном статусе, представленные в таблице 1.

Согласно результатам проведенного исследования у беременных 1 подгруппы отмечалось увеличение

медианного значения концентрации 12-НЕТЕ в 2,7 раз ($p < 0,001$), во 2 подгруппе в 2 раза ($p < 0,001$) в сравнении с аналогичным параметром контрольной группы (табл. 1). Сравнение показателей 15-НЕТЕ выявило, что в 1 подгруппе медианное значение концентрации данной кислоты было повышено в 2,3 раза ($p < 0,001$), во 2 подгруппе в 1,9 раз ($p < 0,001$) относительно показателей контрольной группы (табл. 1), что могло свидетельствовать о высокой активности ферментов 12- и 15-липоксигеназ, активации процессов ПОЛ и формировании окислительного стресса.

Увеличение уровня 12-НЕТЕ и 15-НЕТЕ происходило на фоне высокой концентрации арахидоновой кислоты, медианное значение которой в 1 подгруппе повышалось в 1,51 раз ($p < 0,001$), во 2 подгруппе в 1,14 раз ($p < 0,001$) (табл. 1).

Полученные данные демонстрируют, что воздействие SARS-CoV-2 значительно повышало концентрацию метаболитов арахидоновой кислоты (оксипиринов): 12-НЕТЕ и 15-НЕТЕ в сыворотке крови беременных с COVID-19, наиболее выраженное при среднетяжелом течении заболевания, что могло свидетельствовать о высокой активности ферментов 12- и 15-липоксигеназ, активации процессов ПОЛ и формировании окислительного стресса. Наши данные согласуются с выводами зарубежных исследователей, которые также задокументировали высокий уровень 12-НЕТЕ в плазме крови пациентов с COVID-19 [27]. Было показано, что 12-НЕТЕ модулирует различные физиологические и/или патофизиологические процессы. Это хемотаксический фактор для нейтрофилов и гладкомышечных клеток, митоген для эндотелиальных клеток [28, 29]. Кроме того, 12-НЕТЕ индуцирует экспрессию молекулы клеточной адгезии сосудов 1 в эндотелиальных клетках, тканевого фактора в моноцитах и фактора некроза опухоли α в макрофагах [29].

В целом, НЕТЕ известны своими провоспалительными и проапоптотическими свойствами [30], что предполагает их непосредственную роль в развитии воспаления в группе беременных с COVID-19. Однако некоторые НЕТЕ недавно были признаны противовоспалительными медиаторами. Например, 15-НЕТЕ, уровень которой был повышен в группе женщин COVID-19 по сравнению с пациентками контрольной группы, является лигандом PPAR γ и может уменьшать воспаление посредством ингибирования ядерного фактора-kB и модулировать активацию макрофагов в направлении противовоспалительного фенотипа. Кроме того, 15-НЕТЕ является предшественником липоксина А4. Липоксины, в отличие от классических провоспалительных продуктов арахидоновой кислоты, обладают мощным противовоспалительным и проразрешающим действием. Помимо этого, 15-НЕТЕ далее окисляется до 15-оксоейкозатетраеновой кислоты, оксипирина с противовоспалительным действием [30]. Таким образом, наши данные предполагают одновременный синтез как провоспалительных, так и противовоспалительных оксипиринов и/или временной сдвиг липидных медиаторов в сторону противовоспалительного ответа

как часть явления, называемого переключением класса липидов [31].

Таким образом, полученные результаты позволили выявить определенные закономерности в изменении концентрации арахидоновой кислоты и продуктов ее липоксигеназного метаболизма – оксипинов (12-НЕТЕ и 15-НЕТЕ), которые служат ключевыми патофизиологическими медиаторами множества внутри- и межклеточных процессов, включая воспаление при COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показывает, что развитие COVID-19 у беременных во втором триместре ассоциировано с изменением содержания фосфолипидов, арахидоновой кислоты и оксипинов в сыворотке периферической крови, зависимое от тяжести патологического процесса. Выявленные нарушения в составе фосфолипидов и оксипинов у беременных с COVID-19 могут потенциально отражать тяжесть течения воспалительного процесса в бронхолегочной системе и диктуют необходимость оптимизации терапевтических подходов в данной группе пациентов.

Финансирование

Финансирование исследования осуществлялось за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФНИ (№ госрегистрации АААА-А18-118020790064-4).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arshad H, Alfonso JCL, Franke R, Michaelis K, Araujo L, Habib A. et al. Decreased plasma phospholipid concentrations and increased acid sphingomyelinase activity are accurate biomarkers for community-acquired pneumonia. *J. Transl. Med.* 2019; 17(1): 365. doi: 10.1186/s12967-019-2112-z
2. Theken KN, Tang SY, Sengupta S, FitzGerald GA. The roles of lipids in SARS-CoV-2 viral replication and the host immune response. *J. Lipid Res.* 2021; 62: 100129. doi: 10.1016/j.jlr.2021.100129
3. Zhang SS, Zhao Z, Zhang WX, Wu R, Li F, Yang H. et al. Lipidome is a valuable tool for the severity prediction of coronavirus disease 2019. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1337208. doi: 10.3389/fimmu.2024.1337208
4. Chistyakov DV, Astakhova AA, Goriainov SV, Sergeeva MG. Comparison of PPAR ligands as modulators of resolution of inflammation, via their influence on cytokines and oxylipins release in astrocytes. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(24): 9577. doi: 10.3390/ijms21249577
5. Veres I.A., Камышников В.С., Пересада О.А., Юрага Т.М., Соколовская М.Н., Русакевич П.С., и др. Фосфолипаза А2 и состояние про-/антиоксидантного баланса у родильниц с послеродовым эндометритом. Лабораторная диагностика. *Восточная Европа.* 2018; 7(1): 75-82. [Veres IA, Kamyshnikov VS, Peresada OA, Yuraga TM, Sokolovskaya MN, Rusakevich PS. Phospholipase A2 and the state of pro-/antioxidant balance in laboring women with postpartum endometritis. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe.* 2018; 7(1): 75-82. (In Russ.)].
6. Gabbs M, Leng S, Devassy JG, Monirujjaman M, Aukema HM. Advances in our understanding of oxylipins derived from dietary PUFAs. *Adv. Nutr.* 2015; 6(5): 513-540. doi: 10.3945/an.114.007732
7. Dos SP, Andrade AC, Lacasse E, Dubuc I, Gudimard L, Gravel A. Deficiency in platelet 12-lipoxygenase exacerbates inflammation and disease severity during SARS-CoV-2 infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2025; 122(12): e2420441122. doi: 10.1073/pnas.2420441122
8. Van Doren L, Nguyen N, Garzia C, Fletcher EK, Stevenson R, Jaramillo D. et al. Lipid receptor GPR31 (G-Protein-Coupled Receptor 31) regulates platelet reactivity and thrombosis without affecting hemostasis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021; 41(1): e33-e45. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315154
9. Li F, You Y, Zhu H. 15-HETE protects pulmonary artery smooth muscle cells against apoptosis via SIRT1 regulation during hypoxia. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 108: 325-330. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.166
10. Biagini D, Oliveri P, Baj A, Gasperina DD, Ferrante FD, Lomonaco T, et al. The effect of SARS-CoV-2 variants on the plasma oxylipins and PUFAs of COVID-19 patients. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2023; 169: 106770. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2023.106770
11. Shoieb SM, El-Ghiaty MA, El-Kadi AOS. Targeting arachidonic acid-related metabolites in COVID-19 patients: potential use of drug-loaded nanoparticles. *Emergent materials.* 2021; 4(1): 265-277. doi: 10.1007/s42247-020-00136-8
12. Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *Biology Chemistry.* 1957; 226(1): 497-509.
13. Тонкослойная хроматография / пер с англ. Ю. Кирхнер. М.: Мир, 1981; 52-115. [Kirkhner Yu. Thin-layer chromatography. Moscow World; 1981; 52-115].
14. To KK, Lee KC, Wong SS, Sze KH, Ke YH, Lui YM, et al. Lipid metabolites as potential diagnostic and prognostic biomarkers for acute community acquired pneumonia. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2016; 85(2): 249-254. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.03.012
15. Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Лязгиан К.С., Жуковец И.В., Кривошекова Н.И. Гипоксия и окислительный стресс при COVID-19 как факторы, влияющие на течение заболевания и развитие осложнений беременности. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2023; 90: 74-82. [Andriyevskaya IA, Ishutina NA, Lyazgiyan KS, Zhukovets IV, Krivoshchekova NI. Hypoxia and oxidative stress in covid-19 as factors affecting the course of the disease and the development of complications in pregnancy.

Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2023; 90: 74-82 (In Russ.]. doi: 10.36604/1998-5029-2023-90-74-82

16. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Кривошекова Н.И. Характеристика процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у рожениц при COVID-19. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2024; 91: 84-89. [Ishutina NA, Andriyevskaya IA, Krivoshchekova NI. Characterization of lipid peroxidation processes and antioxidant defense in parturients with COVID-19. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2024; 91: 84-89. (In Russ.]. doi: 10.36604/1998-5029-2024-91-84-89

17. Kagan VE, Mao G, Qu F, Angeli JP, Doll S, Croix CS, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat. Chem. Biol.* 2017; 13(1): 81-90. doi: 10.1038/nchembio.2238

18. Qiu B, Zandkarimi F, Saqi A, Castagna C, Tan H, Sekulic M, et al. Fatal COVID-19 pulmonary disease involves ferroptosis. *Nat. Commun.* 2024; 15(1): 3816. doi: 10.1038/s41467-024-48055-0

19. Wei J, Liu X, Xiao W, Lu J, Guan L, Fang Z, et al. Phospholipid remodeling and its derivatives are associated with COVID-19 severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 151(5): 1259-1268. doi: 10.1016/j.jaci.2022.11.032

20. Kaur G, Ji X, Rahman I. SARS-CoV2 infection alters tryptophan catabolism and phospholipid metabolism. *Metabolites*. 2021; 11(10): 659. doi: 10.3390/metabo11100659

21. Levental I, Levental KR, Heberle FA. Lipid Rafts: controversies resolved, mysteries remain. *Trends Cell Biol.* 2020; 30(5): 341-353. doi: 10.1016/j.tcb.2020.01.009

22. Sviridov D, Miller YI, Ballout RA, Remaley AT, Bukrinsky M. Targeting lipid rafts—a potential therapy for COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 11: 574508. doi: 10.3389/fimmu.2020.574508

23. Grao-Cruces E, Lopez-Enriquez S, Martin ME, Montserrat-de la Paz S. High-density lipoproteins and immune response: A review. *Int. J. Biol. Macromol.* 2022; 195: 117-123. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.12.009

24. Zhang Z, Karu N, Kindt A, Singh M, Lamont L, van Gammeren AJ, et al. Association of altered plasma lipids with disease severity in COVID-19 patients. *Biomolecules*. 2024; 14(3): 296. doi: 10.3390/biom14030296

25. Mitri C, Philippart F, Sacco E, Legriel S, Rousset N, Dupuis G, et al. Multicentric investigations of the role in the disease severity of accelerated phospholipid changes in COVID-19 patient airway. *Microbes Infect.* 2024; 26(5-6): 105354. doi: 10.1016/j.micinf.2024.105354

26. Esservon Bieren J. Immune-regulation and -functions of eicosanoid lipid mediators. *Biol. Chem.* 2017; 398(11): 1177-1191. doi: 10.1515/hsz-2017-0146

27. Meng H, Sengupta A, Ricciotti E, Mrčela A, Mathew D, Mazaleuskaya LL, et al. Deep phenotyping of the lipidomic response in COVID-19 and non-COVID-19 sepsis. *Clin. Transl. Med.* 2023; 13(11): e1440. doi: 10.1002/ctm2.1440

28. Cheng Q, Tian L, Liang H, Luo Y. Research progress of 12-HETE in the inflammation and oxidative stress. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2019; 31(12): 1555-1558. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.12.027

29. Setty BY, Maddipati KR, Keith SW, Shimada A, Sheerer P, Miller RE. Plasma oxylipins in children with sickle cell disease: associations with biomarkers of inflammation and endothelial activation. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2025; 205: 102670. doi: 10.1016/j.plefa.2025.102670

30. Warner DR, Liu H, Ghosh Dastidar S, Warner JB, Proadhan MAI, Yin X, et al. Ethanol and unsaturated dietary fat induce unique patterns of hepatic ω -6 and ω -3 PUFA oxylipins in a mouse model of alcoholic liver disease. *PLoS One*. 2018; 13(9): e0204119. doi: 10.1371/journal.pone.0204119

31. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat. Immunol.* 2001; 2(7): 612-619. doi: 10.1038/89759

Сведения об авторах

Ишутина Наталья Александровна – доктор биологических наук, профессор ДВО РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: ishutina-na@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

Андриевская Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Information about the authors

Natalia A. Ishutina –Dr. Sc. (Biol.), Professor of FEB RAS, leading staff scientist of the 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: ishutina-na@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

Irina A. Andrievskaya –Dr. Sc. (Biol.), Professor of the RAS, Head of the Laboratory of mechanisms of etiopathogenesis and recovery processes of the respiratory system at non-specific lung diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>