

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.4.1

УДК 612.1272:578.825.12:616.15]618.36-06

Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Кутепова О.Л.

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ И ОКСИГЕНАЦИЯ ГЕМОГЛОБИНА ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»
(675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, Россия)

Цитомегаловирусная инфекция в период обострения приводит к нарушению свободнорадикального окисления, что изменяет характер поврежденных клеток и тканей, в том числе эритроцитов. Цель исследования: оценка свободнорадикальных процессов и процессов липопероксидации и их влияния на оксигенацию гемоглобина в крови беременных при обострении цитомегаловирусной инфекции на сроке 18–21 неделя беременности. Всего обследовано 40 беременных с обострением цитомегаловирусной инфекции и различным уровнем специфических антител (иммуноглобулин, Ig) класса М на сроке 18–21 неделя беременности и 30 беременных без данной патологии на тех же сроках. Все исследования выполнены на базе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания в течение 2016–2017 гг. Содержание оксигемоглобина, метгемоглобина, активных продуктов тиобарбитуровой кислоты, супероксиддисмутазы в эритроцитах крови определяли спектрофотометрическим методом; фосфотидилхолина, лизофосфатидилхолина – методом тонкослойной хроматографии; арахидоновой кислоты (Carpen) – методом газожидкостной хроматографии. Обострение цитомегаловирусной инфекции на сроке 18–21 неделя беременности приводит к изменению активности процессов свободнорадикального окисления, выраженность которых определяется уровнем специфических антител IgM и проявляется уменьшением содержания в эритроцитах крови супероксиддисмутазы ($p = 0,000$) и фосфатидилхолина ($p = 0,000$), увеличением фосфолипазы A_2 ($p = 0,000$), лизофосфатидилхолина ($p = 0,000$), арахидоновой кислоты ($p = 0,000$) и активных продуктов тиобарбитуровой кислоты ($p = 0,000$). Накопление супероксид анион-радикала и продуктов липопероксидации в эритроцитах приводит к снижению оксигемоглобина ($p = 0,000$) и увеличению метгемоглобина ($p = 0,000$). Полученные данные свидетельствуют о том, что обострение цитомегаловирусной инфекции на сроке 18–21 неделя беременности ассоциировано с усилением свободнорадикального окисления липидов мембран и дефицитом антиоксидантной активности супероксиддисмутазы, что приводит к снижению кислородтранспортных свойств и усилению фагоцитоза моноцитами эритроцитов с последующим развитием гемической гипоксии у беременных.

Ключевые слова: беременность, цитомегаловирусная инфекция, периферическая кровь, свободно-радикальное окисление, оксигенация гемоглобина, гемическая гипоксия

Для цитирования: Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Кутепова О.Л. Свободнорадикальное окисление и оксигенация гемоглобина при обострении цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 9-14, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.1.

FREE-RADICAL OXIDATION AND OXYGENATION OF HEMOGLOBIN AT EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Kutepova O.L.

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

The aim of the study was to assess free radical processes and their effect on oxygenation of hemoglobin in the blood of 18-21 weeks pregnant women with exacerbation of cytomegalovirus infection. We examined 40 pregnant women with exacerbation of cytomegalovirus infection and various levels of specific antibodies (IgM) at 18-21 weeks and 30 pregnant women without cytomegalovirus. The spectrophotometric method was used to determine the content of oxyhemoglobin, methemoglobin, thiobarbituric acid (TBA)-active products, superoxide dismutase in blood erythrocytes; thin layer chromatography – phosphatidylcholine, lysophosphatidylcholine; gas-liquid chromatography – arachidonic acid. Exacerbation of cytomegalovirus infection changes the activity of free radical oxidation processes, the severity of which is determined by the level of IgM antibodies and is manifested by a decrease in superoxide dismutase ($p = 0.000$) and phosphatidylcholine ($p = 0.000$), an increase in phospholipase A_2 ($p = 0.000$), lysophosphatidylcholine ($p = 0.000$), arachidonic acid ($p = 0.000$) and TBA-active products ($p = 0.000$). Accumulation of superoxide anion radical and products of lipoperoxidation in erythrocytes decreases oxyhemoglobin ($p = 0.000$) and increases methemoglobin ($p = 0.000$). Exacerbation of cytomegalovirus infection at 18-21 weeks is associated with the enhancement of free radical lipid oxidation and a deficiency in the antioxidant activity of superoxide dismutase. It decreases oxygen transport properties and increases phagocytosis by red blood monocytes; and pregnant women develop further hemic hypoxia.

Key words: pregnancy, cytomegalovirus infection, peripheral blood, free radical oxidation, hemoglobin oxygenation, hemic hypoxia

For citation: Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Kutepova O.L. Free-radical oxidation and oxygenation of hemoglobin at exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 9-14, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.1.

ОБОСНОВАНИЕ

Обострение цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции оказывает неблагоприятное воздействие как на течение беременности, так и на внутриутробное развитие плода, что впоследствии во многом определяет состояние здоровья новорождённых [2, 3, 9]. Тканевая гипоксия, причинами которой могут быть процессы липопероксидации, является важным фактором, определяющим деструктивные изменения мембран клеток [6]. Герпес-вирусные инфекции приводят к нарушениям насыщения крови кислородом, её реологии и питания тканей системы «мать – плод» [11]. Также имеются сведения о развитии ЦМВ-опосредованной гемолитической анемии у новорождённых [16] и метаболических клеточных нарушений [18]. В наших ранних работах отмечена роль ЦМВ-инфекции в нарушении кровоснабжения между матерью и плодом, что сочетается с задержкой его развития [4, 8]. Однако исследований, отражающих взаимосвязь свободнорадикального окисления с развитием гемической гипоксии у беременных на сроке 18–21 неделя беременности, осложнённой ЦМВ-инфекцией, нет. Вместе с тем срок 18–22 недели беременности является критическим для фетогенеза, так как в этот период происходит морфофункциональное становление иммунной системы и высших отделов головного мозга плода. Поэтому проявление гемической гипоксии инфекционного генеза у женщин в данный период беременности можно считать патогенетическим фактором формирования гипоксических состояний и воспаления в плаценте, что усиливает гипоксические повреждения головного мозга плода и является причиной задержки его развития.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка свободно-радикальных процессов и процессов липопероксидации и их влияния на оксигенацию гемоглобина в крови беременных при обострении ЦМВ-инфекции на сроке 18–21 неделя беременности с различным уровнем специфических антител.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В проспективное исследование вошли беременные в возрасте 25–27 лет, перенёвшие обострение ЦМВ-инфекции на 18–21-й неделе беременности ($n = 40$) (основная группа).

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: лабораторно подтверждённое обострение ЦМВ-инфекции на 18–21 неделе беременности; клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции.

Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВ-инфекция; обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии, инфекций, передающихся половым путём.

Первичную ЦМВ-инфекцию диагностировали по наличию в сыворотке крови IgM к ЦМВ при индексе авидности IgG менее 50 %, ЦМВ – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови или моче; обострение ЦМВ-инфекции – по наличию IgM к ЦМВ при индексе авидности более 65 %; ДНК ЦМВ – в буккальных соскобах и соскобах содержимого шейки матки.

Условия проведения

Обследование изучаемых групп и набор материала проводились на базе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (г. Благовещенск). Биохимические исследования проводились в лаборатории «Механизмы этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ» ДНЦ ФПД. Каких-либо специфических факторов, способных повлиять на внешнюю обобщаемость выводов, не выявлено.

Продолжительность исследования

Обследование беременных женщин и набор материала проводились в 2016–2017 гг.

Описание медицинского вмешательства

Лабораторные исследования проводили, согласно стандартам оказания медицинской помощи: развёрнутый анализ крови; биохимический анализ крови; анализ крови на антитела IgM и IgG к ЦМВ и низкоавидные антитела IgG к ЦМВ, супероксиддисмутазу, фосфолипазу A_2 , активные продукты тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП), фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, арахидоновую кислоту, оксигемоглобин, метгемоглобин; соскобы с буккального эпителия; содержимое шейки матки и моча на наличие вирусной ДНК.

Периферическую кровь забирали утром натощак из локтевой вены в стандартные вакуумные пробирки объёмом 5 мл. Мононуклеарные клетки получали фиколл-урографинным методом с плотностью раствора 1,077 г/мл (ДНК-технология, Россия). Хранение мононуклеарных клеток проводилось при 20 °С в течение 1 месяца.

Моча собиралась в устройство для сбора мочи объёмом 60 мл. Буккальный эпителий и содержимое цервикального канала забирали тупфером в стандартные контейнеры с физраствором.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В результате обработки крови получены результаты иммуноферментного исследования: уровни IgM и IgG к ЦМВ, низкоавидных IgG к ЦМВ (индекс авидности), концентрация фосфолипазы A_2 ; спектрофотометрического анализа: концентрация оксигемоглобина, метгемоглобина, ТБК-активных продуктов; тонкослойной и газовой хроматографии: фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, арахидоновая кислота. Кроме того, в результате обработки крови, мочи, соскобов с буккального эпителия и содержимого цервикального

канала получены результаты ПЦР-анализа в режиме реального времени на наличие ДНК ЦМВ.

Дополнительных исходов исследования нет.

Осложнений у обследованных нет.

Анализ в подгруппах

В исследование включены беременные в возрасте 25–27 лет с обострением ЦМВ-инфекции на сроке 18–21 неделя беременности ($n = 40$) (основная группа) и сопоставимые по возрасту беременные без таковой патологии на тех же сроках гестации ($n = 30$) (группа контроля). Дальнейшее распределение в основной группе по подгруппам 1 (23 случая) и 2 (17 случаев) происходило в зависимости от уровня антител IgM к ЦМВ.

Методы регистрации исходов

Антитела IgM и IgG к ЦМВ, индекс avidности IgG определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов Вектор-Бест (Россия), фосфолипаза A_2 – с помощью набора «Сауманхимикал» (США). ЦМВ выявляли методом ПЦР-анализа в режиме реал-тайм на аппарате ДТ-96, использовали наборы «ДНК-технология» (Россия).

Оксигемоглобин определялся по А.А. Покровскому [10], метгемоглобин – по М.С. Кушаковскому [7], ТБК активные продукты в эритроцитах – по В.Г. Гаврилову с соавт. [1], супероксиддисмутаза – «RANDOX Laboratories Ltd.» (Англия).

Фосфотидилхолин, лизофосфатидилхолин в эритроцитарной мембране изучались с помощью метода тонкослойной хроматографии [5], арахидоновая кислота – методом газовой хроматографии с предварительным метилированием по Carren [13].

Этическая экспертиза

Все этапы исследования выполнялись с соблюдением этических принципов и проведением процедуры добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Статистический анализ

Стандартная обработка результатов проводилась методами вариационной статистики с применением прикладного программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Результаты были представлены в виде среднего и 95%-го доверительного интервала. Для определения принадлежности данных всех анализируемых групп одному закону распределения применяли критерий Колмогорова – Смирнова. Статистическую значимость показателей в группах оценивали с использованием непарного критерия t (Стьюдента). Для относительных величин использовали точный критерий Фишера. Критический уровень значимости принимали менее 0,5.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Участники исследования

Средний возраст беременных с обострением ЦМВ-инфекции на сроке 18–21 неделя беременности составил $26,3 \pm 0,23$ года, а в контрольной группе с латентным течением заболевания – $25,9 \pm 0,26$ года ($p = 0,253$). По подгруппам статистически значимых различий не выявлено.

Основные результаты исследования

Уровень антител IgM к ЦМВ в крови беременных в подгруппе 1 составил $2,4 \pm 0,12$ ЕД/мл ($p = 0,000$),

что выше, чем в подгруппе 2 ($1,2 \pm 0,2$ ЕД/мл). Значения титра антител IgG в подгруппах значимо не отличались и составили 1 : 1600. Индекс avidности в подгруппе 1 был на уровне $87,3 \pm 0,37$ % ($p = 0,000$), что статистически значимо ниже, чем в подгруппе 2 ($92,8 \pm 0,54$ %). В 43 % случаев ДНК ЦМВ в подгруппе 1 выявлялся в буккальном эпителии ($p < 0,01$), в 57 % случаев – в содержимом цервикального канала; в подгруппе 2 ДНК ЦМВ в в буккальном эпителии выявлялся в 80 % случаев, в содержимом цервикального канала – в 20 % случаев ($p < 0,01$).

Полученные данные указывают на то, что обострение ЦМВ-инфекции во втором триместре беременности характеризуется различным уровнем вирусной активности и выраженностью специфического иммунного ответа, при котором в подгруппе 1 усиливается цитопатическое действие циркулирующего в крови антигена и специфических иммуноглобулинов и их комплексов на мембрану эритроцитов.

Подтверждением явилось уменьшение активности эритроцитарной супероксиддисмутазы, наиболее выраженное в подгруппе 1, где происходило снижение показателей, по сравнению с подгруппой 2 и контрольной группой в 1,5 ($p = 0,000$) и 2 раза ($p = 0,000$) соответственно. В подгруппе 2, по сравнению с контрольной группой, активность эритроцитарной супероксиддисмутазы снизилась в 1,5 раза ($p = 0,000$) (табл. 1).

Следствием дефицита антиокислительной активности супероксиддисмутазы в эритроцитах крови беременных основной группы является накопление супероксидного анион-радикала, что вызывает модуляцию свободнорадикальных процессов путём активации ферментативного гидролиза фосфолипидов (фосфолипаза A_2) и последующего накопления продуктов липопероксидации (лизофосфатидилхолин, арахидоновая кислота, ТБК-активные продукты), усиливающих нарушение структурно-функциональных свойств и удаление из кровотока повреждённых эритроцитов путём фагоцитоза моноцитами.

Наиболее выраженное увеличение показателей эритроцитарной фосфолипазы A_2 отмечалось в подгруппе 1 – по сравнению с подгруппой 2 и контрольной группой в 1,3 ($p = 0,000$) и 1,68 раза ($p = 0,000$) соответственно; в подгруппе 2, по сравнению с контрольной группой, отмечено увеличение показателей эритроцитарной фосфолипазы A_2 в 1,3 раза ($p = 0,000$) (табл. 1).

На этом фоне в эритроцитах крови выявлялось снижение фракции фосфатидилхолина и увеличение его ацилированной лизоформы, которая, как показывают исследования, является переносчиком ω -3 полиненасыщенных кислот и входит в состав белкового транспортёра – MFSD2A [19]: в подгруппе 1, по сравнению с подгруппой 2 и контрольной группой, – в 1,08 ($p = 0,000$) и 1,16 раза ($p = 0,04$) и в 1,17 ($p = 0,000$) и 1,6 раза ($p = 0,000$) соответственно; в подгруппе 2, по сравнению с контрольной группой, – соответственно, в 1,08 раза ($p = 0,000$) и в 1,36 раза ($p = 0,000$).

Наблюдаемое при этом увеличение содержания арахидоновой кислоты могло усиливать слияние и эндцитоз [17] белково-липидных компонентов тегмента ЦМВ и мембраны эритроцитов, а также блокировать мембраностабилизирующее действие

Таблица 1
Показатели состояния процессов свободнорадикального окисления и оксигенации гемоглобина в основной и контрольной группах беременных (M ± m)

Table 1
Indicators of the processes of free radical oxidation and oxygenation of hemoglobin in the main and control groups of pregnant women (M ± m)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа (n = 30)
	подгруппа 1 (n = 23)	подгруппа 2 (n = 17)	
Супероксиддисмутаза, ЕД/г Hb	211,3 ± 2,46 p _{1,3} = 0,000	261,7 ± 3,77 p ₂ = 0,000	389,4 ± 4,99
ТБК-активные продукты, мкмоль/мл	17,4 ± 0,13 p _{1,3} = 0,000	15,2 ± 0,27 p ₂ = 0,000	9,46 ± 0,28
Фосфатидилхолин, %	27,4 ± 0,85 p ₁ = 0,000; p ₃ = 0,040	29,5 ± 0,50 p ₂ = 0,011	31,77 ± 0,50
Лизофосфатидилхолин, %	8,43 ± 0,21 p ₁ = 0,000; p ₃ = 0,000	7,20 ± 0,14 p ₂ = 0,000	5,34 ± 0,33
Фосфолипаза A ₂ , нг/мл	0,64 ± 0,02 p ₁ = 0,000; p ₃ = 0,000	0,49 ± 0,02 p ₂ = 0,000	0,38 ± 0,06
Арахидоновая кислота, %	5,80 ± 0,21 p ₁ = 0,000; p ₃ = 0,000	4,70 ± 0,15 p ₂ = 0,002	4,0 ± 0,13
Оксигемоглобин, %	90,1 ± 0,47 p ₁ = 0,000; p ₃ = 0,000	93,4 ± 0,47 p ₂ = 0,000	97 ± 0,8
Метгемоглобин, %	1,5 ± 0,04 p ₁ = 0,000; p ₃ = 0,000	1,1 ± 0,2 p ₂ = 0,000	0,6 ± 0,02

Примечание. p_{1,2} – статистическая значимость различий, по сравнению с контрольной группой; p₃ – статистическая значимость различий между подгруппами 1 и 2.

ω-3 полиненасыщенных кислот, что поддерживает образование супероксидного анион-радикала и окислительных процессов в липидной фазе мембраны. В подгруппе 1 содержания арахидоновой кислоты увеличивалось, по сравнению с подгруппой 2 и контрольной группой, в 1,26 (p = 0,000) и 1,45 раза (p = 0,000) соответственно; в подгруппе 2, по сравнению с контрольной группой, – в 1,18 раза (p = 0,002).

Помимо этого, было установлено увеличение содержания в эритроцитах крови беременных основной группы таких альдегидных метаболитов липопероксидации, как ТБК-активные продукты. Их показатели в подгруппе 1, по сравнению с подгруппой 2 и контрольной группой, увеличивались в 1,14 (p = 0,000) и 1,84 раза (p = 0,000) соответственно; в подгруппе 2, по сравнению с контрольной группой, – в 1,6 раза (p = 0,000).

Накопление в эритроцитах крови аддукта фосфолипид-малондальдегида приводит к образованию межмолекулярных сшивок с аминогруппами в молекуле гемоглобина [15], что изменяет его механическую устойчивость и способность вступать в реакцию оксигенации.

Доказательством этого явилось снижение содержания в эритроцитах крови основной группы беременных оксигемоглобина и увеличение метгемоглобина. В подгруппе 1 отмечалось уменьшение показателей оксигемоглобина и увеличение метгемоглобина, по сравнению с подгруппой 2 и контрольной группой, в 1,04 (p = 0,000) и 1,4 раза (p = 0,000) и в 1,08 (p = 0,000) и 2,5 раза (p = 0,000) соответственно; в подгруппе 2, по сравнению с контрольной группой, – в 1,04 раза (p = 0,000) и в 1,83 раза (p = 0,000) соответственно.

Нежелательные явления

В ходе проведения исследования какие-либо нежелательные явления отсутствовали.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Накопление свободнорадикальных продуктов и продуктов липопероксидации в эритроците беременных на сроке 18–21 неделя беременности подтверждает патогенное влияние ЦМВ и специфических антител на структурно-функциональное состояние эритроцитов крови и способность гемоглобина к оксигенации, что вызывает развитие гемической гипоксии, осложняющей течение как основного заболевания, так и беременности.

Обсуждение основного результата исследования

Эритроциты восприимчивы к окислительному повреждению из-за высокой клеточной концентрации ионов переходных металлов, молекулярного кислорода и оксигемоглобина, потенциально мощного промотора для окислительных процессов [14]. Гемоглобин является основной мишенью для реакционно способных видов кислорода в эритроцитах из-за его обилия. Одной из причин является усиление перехода двухвалентного железа гемоглобина в форму трёхвалентного железа, вызванное дефицитом супероксиддисмутазы и наиболее выраженное при высоком уровне специфических антител к ЦМВ в период обострения инфекции на сроке 18–21 неделя беременности, что приводит к генерации образования метгемоглобина, который неактивен в качестве переносчика кислорода [14].

Следовательно, увеличение образования метгемоглобина является маркером окислительного стресса эритроцитов. Это объясняется действием данного вещества на упаковку липидов биомембраны [12]. Вызываемое при этом усиление проницаемости эритроцитарных мембран для ионов кальция вызы-

ваает активацию кальций-зависимой фосфолипазы A2 [21], что согласуется с полученными результатами исследования.

Следствием этого является инициация гидролитического окисления фосфатидилхолина и накопление его ацилированной лизоформы, участвующей в транспорте арахидоновой кислоты через специфический белковый унипорт – MFSD2A [19]. Арахидоновая кислота, в частности её высокая концентрация в эритроцитах беременных при обострении ЦМВ-инфекции, может способствовать усилению слияния ЦМВ-тегумента с мембран-ассоциированным гликофоорином и эндоцитозу [17]. Последнее поддерживает инициацию окислительных процессов и окислительную модификацию гемоглобина в эритроците.

Следует также отметить и увеличение аддукта фосфолипид-малондиальдегида, что приводит к образованию межмолекулярных сшивок с аминокеттогруппами в молекуле гемоглобина с уменьшением его способности связывать кислород [15].

Таким образом, интенсификация свободнорадикальных процессов и процессов липопероксидации наряду с ферментативной деградацией фосфолипидов и усилением образования арахидоновой кислоты, установленная при обострении ЦМВ-инфекции на сроке 18–21 неделя беременности, способствует повреждению мембран эритроцитов [20], что вызывает кластеризацию мембраны и окислительную модификацию гемоглобина, предопределяющую развитие гемической гипоксии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого исследования установлена ЦМВ-зависимая индукция свободно-радикальных процессов и процессов липопероксидации при дефиците супероксиддисмутазы в эритроцитах крови беременных на сроке 18–21 неделя. Последствием действия этих патогенных процессов является снижение кислородтранспортных свойств и усиление фагоцитоза моноцитами эритроцитов, что приводит к развитию гемической гипоксии у беременных.

Источник финансирования

Исследование выполнено за счёт средств Федерального агентства научных организаций.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Гаврилов В.Г., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопросы медицинской химии. – 1987. – № 1. – С. 118–121.

Gavrilov VG, Gavrilova AR, Mazhul LM. (1987). Analyzing methods for determining lipid peroxidation products in the blood serum test with thiobarbituric acid [Analiz metodov opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v syvorotke krovi po testu s tiobarbiturovoy kislotoy]. *Voprosy meditsinskoj khimii*, (1), 118-121.

2. Дробаченко О.А., Тимченко В.Н., Малашенко Т.В. Цитомегаловирусная инфекция с перинатальным

поражением центральной нервной системы // Педиатр. – 2010. – Т. 1, № 2. – С. 38–42.

Drobachenko OA, Timchenko VN, Malashenko TV. (2010). Cytomegalovirus infection with perinatal affection of the central nervous system [Tsitomegalovirusnaya infektsiya s perinatal'nyim porazheniem tsentral'noy nervnoy sistemy]. *Pediatr*, 1 (2), 38-42.

3. Евсюкова И.И., Арутюнян А.В., Ковалевская О.В., Прокопенко В.М., Опарина Т.И., Додхоев Д.С. Интенсивность свободнорадикального окисления и состояние антиоксидантной системы у новорожденных детей, развивавшихся в условиях хронической плацентарной недостаточности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, № 3. – С. 50–55.

Evsyukova II, Arutyunyan AV, Kovalevskaya OV, Prokopenko VM, Oparina TI, Dodkhoev DS. (2007). The intensity of free radical oxidation and the state of the antioxidant system in newborn children developing under conditions of chronic placental insufficiency [Intensivnost' svobodnoradikal'nogo okisleniya i sostoyanie antioksidantnoy sistemy u novorozhdennykh detey, razvivavshikhsya v usloviyakh khronicheskoy platsentarnoy nedostatochnosti]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*, LVI (3), 50-55.

4. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Кутепова О.Л., Мироненко А.Г. Влияние процессов перекисного окисления липидов на кислородтранспортные свойства гемоглобина в эритроцитах периферической крови беременных с цитомегаловирусной инфекцией // Бюл. ВНИЦ СО РАМН. – 2014. – № 2 (96). – С. 24–28.

Ishutina NA, Andrievskaya IA, Kutepova OL, Mironenko AG. (2014). Influence of processes of lipid peroxidation on oxygen transport properties of hemoglobin in erythrocytes of peripheral blood of pregnant women with cytomegalovirus infection [Vliyaniye protsessov perekisnogo okisleniya lipidov na kislorodtransportnye svoystva gemoglobina v eritrotsitakh perifericheskoy krovi beremennykh s tsitomegalovirusnoy infektsiey]. *Bulleten' Vostocno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (2), 24-28.

5. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография. – М.: Мир, 1981. – 115 с.

Kirkhner Yu. (1981). Thin layer chromatography [Tonkosloynaya khromatografiya]. Moskva, 115 p.

6. Курманалиева З.Б., Атыканов А.О., Керимова Н.Р. Перекисное окисление липидов и системы антиоксидантной защиты в плазме крови у женщин с невынашиванием беременности и на фоне герпетической инфекции // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2007. – Т. 7, № 7. – С. 96–99.

Kurmanalieva ZB, Atykanov AO, Kerimov NR. (2007). Lipid peroxidation and antioxidant defense system in the blood plasma of women with miscarriage on the background of herpes infection [Perekisnoe okislenie lipidov i sistemy antioksidantnoy zashchity v plazme krovi u zhenshchin s nevyynashivaniem beremennosti i na fone gerpeticheskoy infektsii]. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta*, 7 (9), 88-89.

7. Кушаковский М.С. Клинические формы повреждения гемоглобина. – Л.: Медицина, 1968. – 324 с.

Kushakovskiy MS. (1968). Clinical forms of hemoglobin damage [Klinicheskie formy povrezhdeniya gemoglobina]. Leningrad, 324 p.

8. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Мироненко А.Г. Механизмы формирования гипоксии в период беременности и нарушение кровоснабжения плода при цитомегаловирусной инфекции // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 1. – С. 106–112.

Lutsenko MT, Andrievskaya IA, Ishutina NA, Mironenko AG. (2015). Mechanisms of formation of hypoxia during pregnancy and impaired blood supply to the fetus with cytomegalovirus infection [Mekhanizmy formirovaniya gipoksii v period beremennosti i narushenie krovosnabzheniya ploda pri tsitomegalovirusnoy infektsii]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*, 70 (1), 106-112.

9. Луценко М.Т., Довжикова И.В., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Бабенко О.П. Транспорт липидов в фетоплацентарном барьере с помощью липидпереносящих белков H-Fabp у беременных с обострением цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре гестации // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – № 47. – С. 62–71.

Lutsenko MT, Dovzhikova IV, Andrievskaya IA, Ishutina NA, Babenko OP. (2013). Transport of lipids in the fetoplacental barrier using lipid-carrying H-Fabp proteins in pregnant women with exacerbation of cytomegalovirus infection in the third trimester of gestation [Transport lipidov v fetoplatsentarnom baryere s pomoshch'yu lipidperenosyashchikh belkov H-Fabp u beremennykh s obostreniem tsitomegalovirusnoy infektsii v tret'em trimestre gestatsii]. *Bulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*, (47), 62-71.

10. Покровский А.А. Биохимические методы исследования (метод определения оксигемоглобина по Эвелин и Мэлой). – М.: Медицина, 1969. – С. 337.

Pokrovskiy AA. (1969). Biochemical methods of investigation (the method of determining oxyhemoglobin by Evelyn and Mel) [*Biokhimicheskie metody issledovaniya (metod opredeleniya oksigemoglobina po Evelin i Meloy)*]. Moskva, 337 p.

11. Салов И.А., Паршин А.В., Глухова Т.Н. Гемостатический потенциал крови пациенток с угрозой прерывания беременности герпетической этиологии // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С. 124–125.

Salov IA, Parshin AV, Glukhova TN. (2011). Hemostatic potential of blood of patients with the threat of termina-

tion of pregnancy of herpetic etiology [Gemostaticheskiy potentsial krovi patsientok s ugrozoy preryvaniya beremennosti gerpeticheskoy etiologii]. *Fundamental'nye issledovaniya*, (9), 124-126.

12. Barguren M, López DJ, Escribá PV (2014). The effect of natural and synthetic fatty acids on membrane structure, microdomain organization, cellular functions and human health. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*, 1838 (6), 1518-1528. DOI: 10.1016/j.bbamem.2013.12.021

13. Carren JP, Dubacy JP-J. (1978). Adaptation of a micro-seale method to the micro-seale for fatty acid methyl traustest: cation of biological lipid extracts. *Chromatography*, (151), 384-390.

14. Cimen MY. (2008). Free radical metabolism in human erythrocytes. *Clin Chim Acta*, (390), 1-11. DOI: 10.1016/j.cca.2007.12.025

15. Guo L, Chen Z, Amarnath V, Davies SS. (2012). Identification of novel bioactive aldehyde-modified phosphatidylethanolamines formed by lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med*, (53), 1226-1238.

16. Hendaus MA. (2012). Hemolytic anemia in an immuno-competent infant due to acute cytomegalovirus infection. *Saudi Med J*, 33 (8), 908-909.

17. Kinnunen PK, Holopainen JM. (2000). Mechanisms of initiation of membrane fusion: role of lipids. *Biosci Rep*, (20), 465-482

18. Munger J, Bajad SU, Collier HA, Shenk T, Rabinowitz JD. (2006). Dynamics of the cellular metabolome during human cytomegalovirus infection. *PLoS Pathog*, 2 (12), 132.

19. Quek DQY, Nguyen LN, Fan H, Silver DL. (2016). Structural insights into the transport mechanism of the human sodium-dependent lysophosphatidylcholine transporter MFSD2A. *J Biol Chem*, 291 (18), 9383-9394. DOI: 10.1074/jbc.M116.721035

20. Revin VV, Filatova SM, Syusin IV. (2015). Study of correlation between state and composition of lipid phase and change in erythrocytes structure under induction of oxidative processes. *Int J Hematol*, 101 (5), 487-496.

21. Woon LA, Holland JW, Kable EPW, Roufogalis BD. (1999). Ca²⁺ sensitivity of phospholipid scrambling in human red cell ghosts. *Cell Calcium*, 25 (4), 313-320.

Информация об авторах Information about the authors

Андриевская Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, профессор РАН, руководитель лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; тел. (4162) 77-28-15; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Andrievskaya Irina Anatolyevna – Doctor of Medical Sciences, 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 (675000, Blagoveshchensk, ul. Kalinina, 22; tel. (4162) 77-28-15; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Ишутина Наталия Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (e-mail: ishutina-na@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

Ishutina Nataliya Aleksandrovna – Doctor of Medical Sciences, Leading Research Officer at 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)  <http://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

Кутепова Ольга Леонидовна – аспирант лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (e-mail: helga1509_84@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-8895-3943>

Kuteпова Olga Leonidovna – Postgraduate at 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: helga1509_84@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-8895-3943>