

УДК 618.4:616.24-002«COVID-19»:612.111[577.125.53:577.352.336]

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-83-89

ОСОБЕННОСТИ ФОСФОЛИПИДНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У РОЖЕНИЦ С COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, И.А.Синякин

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить фосфолипидный состав мембран эритроцитов у рожениц, перенесших в III триместре COVID-19-ассоциированную внебольничную пневмонию (ВП). **Материалы и методы.** Материалом исследования служили эритроциты периферической крови 65 рожениц с диагнозом COVID-19, среднетяжелое/тяжелое течение, ВП вирусной этиологии (основная группа). Пациентки основной группы в зависимости от тяжести течения ВП были разделены на две подгруппы: 1 подгруппа – среднетяжелое течение пневмонии (n=33), 2 подгруппа – тяжелое течение пневмонии (n=32). Контрольную группу составили 35 практически здоровых рожениц. Исследован количественный состав фосфолипидов методом двухмерной тонкослойной хроматографии по Кирхнеру. **Результаты.** В подгруппе 1 содержание фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина в мембранах эритроцитов было ниже нормативных значений на 38 и 29%, соответственно (p<0,001), в подгруппе 2 данные показатели снижались, соответственно, на 32 и 48% (p<0,001). При этом установлено значительное увеличение содержания лизофосфатидилхолина у пациенток подгруппы 1 на 92% (p<0,001) и у женщин в подгруппе 2 на 110% (p<0,001), по сравнению с группой здоровых лиц. Кроме того, структурные изменения липидного бислоя мембран эритроцитов в условиях COVID-19-ассоциированной ВП характеризовались выраженным ростом содержания минорных фракций фосфолипидов: фосфатидилсерина и фосфатидилинозитола в 1 подгруппе на 63 и 53%, соответственно (p<0,001), во 2 подгруппе на 79 и 68%, соответственно (p<0,001), по сравнению с аналогичными показателями у лиц контрольной группы. **Заключение.** При COVID-19-ассоциированной ВП у рожениц определяется структурная дезорганизация фосфолипидных компонентов мембран эритроцитов, проявляющаяся снижением содержания фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина при одновременном повышении уровня лизофосфатидилхолина, фосфатидилсерина и фосфатидилинозитола. Данные нарушения нарастают с увеличением тяжести легочного воспаления. Выявленные изменения в липидном спектре периферической крови и составе фосфолипидов мембран эритроцитов при COVID-19-ассоциированной ВП указывают на необходимость разработки методов их коррекции.

Ключевые слова: COVID-19, внебольничная пневмония, роженицы, мембраны эритроцитов, фосфолипиды.

PECULIARITIES OF PHOSPHOLIPID CHANGES IN ERYTHROCYTE MEMBRANES IN PARTURIENT WOMEN WITH COVID-19-ASSOCIATED COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, I.A.Sinyakin

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

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina, PhD, DSc. (Biol.), Leading Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: ishutina-na@mail.ru@rambler.ru

Для цитирования:

Ишутина Н.А. Андриевская И.А., Синякин И.А. Особенности фосфолипидных изменений мембран эритроцитов у рожениц с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.83–89. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-83-89

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Sinyakin I.A. Peculiarities of phospholipid changes in erythrocyte membranes in parturient women with COVID-19-associated community-acquired pneumonia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):83–89 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-83-89

SUMMARY. Aim. To evaluate the phospholipid composition of erythrocyte membranes in parturient women who had COVID-19-associated community-acquired pneumonia (CAP) in the third trimester. **Materials and methods.** The material for the study was erythrocytes of peripheral blood of 65 parturient women diagnosed with COVID-19, moderate/severe course, CAP of viral etiology (main group). Patients of the main group, depending on the severity of CAP, were divided into two subgroups: subgroup 1 – moderate course of pneumonia (n=33), subgroup 2 – severe course of pneumonia (n=32). The control group consisted of 35 healthy parturient women. The quantitative composition of phospholipids was studied by two-dimensional thin-layer chromatography according to Kirchner. **Results.** In subgroup 1, the concentration of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine in erythrocyte membranes was below the standard values by 38% and 29%, respectively ($p<0.001$), in subgroup 2, these indicators decreased by 32% and 48%, respectively ($p<0.001$). At the same time, a significant increase in the concentration of lysophosphatidylcholine was found in patients of subgroup 1 by 92% ($p<0.001$) and in patients of subgroup 2 by 110% ($p<0.001$), compared with the group of healthy individuals. In addition, structural changes in the lipid bilayer of erythrocyte membranes under conditions of COVID-19-associated CAP were characterized by a pronounced increase in the concentration of minor fractions of phospholipids: phosphatidylserine and phosphatidylinositol in subgroup 1 by 63% and 53%, respectively ($p<0.001$), in subgroup 2 by 79% and 68%, respectively ($p<0.001$), compared with similar indicators in the control group. **Conclusion.** With COVID-19-associated CAP in maternity women, structural disorganization of the phospholipid components of erythrocyte membranes is determined, manifested by a decrease in the concentration of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine with a simultaneous increase in the level of lysophosphatidylcholine, phosphatidylserine and phosphatidylinositol. These disorders increase with increasing severity of pulmonary inflammation. The revealed changes in the lipid spectrum of peripheral blood and the composition of erythrocyte membrane phospholipids in COVID-19-associated CAP indicate the need to develop methods for their correction.

Key words: COVID-19, community-acquired pneumonia, parturient women, erythrocyte membranes, phospholipids.

Одной из групп биологически важных соединений для функционирования организма являются фосфолипиды, составляющие клеточные барьеры и участвующие в их дифференцировке и апоптозе [1]. Помимо этого фосфолипиды играют важную роль в передаче сигналов и хранении энергии. Изменение состава и содержания фосфолипидов могут быть следствием, как изменения экспрессии генов, так и активности ферментативных белков, участвующих в их биосинтезе и метаболизме [2]. Аномальный метаболизм фосфолипидов может способствовать развитию различных метаболических заболеваний [3]. Поэтому оценка нарушений липидного обмена важна при различных патологических состояниях, в том числе при нарушении обмена веществ, возникающих при вирусных заболеваниях.

COVID-19 представляет собой малоизученный с точки зрения патофизиологии процесс в отношении системы мать-плацента-плод и ставит перед акушерским сообществом вопросы, ответы на которые пока не найдены. К настоящему времени были продемонстрированы значительные изменения фосфолипидного обмена у больных с различным течением COVID-19 [4], однако эти данные получены вне беременности.

Цель исследования – оценить фосфолипидный состав мембран эритроцитов у рожениц, перенесших в III триместре COVID-19-ассоциированную внебольничную пневмонию.

Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании приняли участие 65 рожениц с диагнозом COVID-19, среднетяжелое/тяжелое течение, внебольничная пневмония вирусной этиологии (основная группа). Пациентки основной группы в зависимости от тяжести течения пневмонии были разделены на две подгруппы: 1 подгруппа – среднетяже-

лое течение пневмонии (n=33), 2 группа – тяжелое течение пневмонии (n=32). Контрольную группу составили 35 практически здоровых рожениц. Все пациентки были сопоставимы ($p>0,05$) по возрасту и сроку родов: в 1 подгруппе – $30,72\pm 1,36$ года и $38,0\pm 0,38$ недель, соответственно; во 2 подгруппе – $29,75\pm 0,52$ года и $37,80\pm 0,42$ недель, соответственно; в контрольной группе – $24,5\pm 0,60$ года и $39,0\pm 0,28$ недель, соответственно.

Критерии включения: информированное согласие об участии в исследовании, лабораторно подтвержденная COVID-19 инфекция, вызванная SARS-CoV-2, внебольничная пневмония.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, несоответствие критериям включения, отсутствие лабораторной верификации SARS-CoV-2, наличие инфекций, передающихся половым путем, обострение воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии, другие причины.

В каждом случае диагноз был подтвержден согласно современным клинико-лабораторным критериям этиологической диагностики, в том числе путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из рото- и носоглотки методом полимеразной цепной реакции, а также с учетом современных клинико-рентгенологических критериев вирусного поражения легких при использовании специализированных методов лучевой диагностики.

У пациенток подгруппы 1 (среднетяжелое течение) отмечалось повышение температуры тела выше $38,5^{\circ}\text{C}$; ЧДД $>22/\text{мин}$; одышка при физической нагрузке; изменения при компьютерной томографии (рентгенографии), типичные для вирусного поражения; $\text{SpO}_2 <95\%$; С реактивный белок сыворотки крови >10 мг/л. У пациенток подгруппы 2 (тяжелое течение) наблюдалась

ЧДД>30/мин; SpO₂≤93%; индекс оксигенации PaO₂/FiO₂≤300 мм рт. ст.; нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/час); изменения в легких при компьютерной томографии (рентгенографии) типичные для вирусного поражения.

Наиболее частым осложнением настоящей беременности в основной группе была гемодинамические нарушения и плацентарная недостаточность, угроза ее прерывания, в том числе угрожающие преждевременные роды. Женщины при поступлении в стационар жаловались на кашель и аносмию, общую слабость, заложенность носа или насморк, одышку, головную боль, повышенную температуру тела до 38-39°C.

В мембранах эритроцитов исследован количественный состав фосфолипидов, результаты представлены в процентах от общей суммы. Липиды экстрагировали по методу J.Folch et al. [5]. Готовые экстракты разделяли на индивидуальные фракции фосфолипидов на пластинках с тонким слоем силикагеля (Woelm, Германия). Двухмерную тонкослойную хроматографию и идентификацию индивидуальных фракций фосфолипидов осуществляли по методу J.Kirchner [6].

Данное исследование проводилось с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нормативных документов «Правила надлежащей клинической прак-

тики в РФ», утвержденных Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ, а также одобрены этическим комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

Статистическая обработка данных с применением стандартной компьютерной программы IBM SPSS Statistics 18.0 (США). Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону использовали методы Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Данные представлены как среднее значение (M) ± средняя ошибка (m). Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения, поэтому для сравнения независимых групп использовали t-критерий Стьюдента. Величину уровня значимости (p) принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты исследования и их обсуждение

Фосфолипиды представляют интерес при внебольничной пневмонии, поскольку участвуют в воспалении и поддержании целостности клеток легких.

При изучении фосфолипидного состава мембран эритроцитов периферической крови рожениц были получены данные, представленные в таблице. При анализе результатов исследования было установлено нарушение количественного состава фосфолипидов мембран эритроцитов у рожениц с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией (табл.).

Таблица

Состав фосфолипидов мембран эритроцитов рожениц в исследуемых группах (M±m)

Показатели, в %	Контрольная группа	Основная группа	
		Подгруппа 1	Подгруппа 2
Фосфатидилэтаноламин (Pe)	26,62±0,65	16,55±0,58**	15,48±0,90**
Фосфатидилхолин (Pc)	31,57±1,54	22,78±1,20**	19,53±1,35**
Лизофосфатидилхолин (Lpc)	6,27±0,84	12,04±1,45**	13,22±1,99**
Сфингомиелин (Sph)	17,79±0,72	20,59±0,49*	21,07±0,51**
Фосфатидилсерин (Ps)	8,57±0,70	13,96±0,92**	15,30±1,06**
Фосфатидилинозитол (Pi)	9,18±0,90	14,08±0,85**	15,40±1,21**

Примечание: * – p<0,01, ** – p<0,001 – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями контрольной группы.

В подгруппе 1 содержание фосфатидилэтанолamina (Pe) и фосфатидилхолина (Pc) в мембранах эритроцитов было ниже нормативных значений на 38 и 29% (p<0,001), соответственно; в подгруппе 2 данные показатели снижались на 42 и 38% (p<0,001), соответственно, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (табл.). Выявленное снижение доли легкоокисляемых ненасыщенных Pe и Pc у женщин с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией могло явиться следствием избыточной

продукции активных форм кислорода, активацией процессов перекисного окисления липидов, развитием окислительного стресса [7], высокой концентрацией провоспалительных цитокинов и развитием «цитокинового шторма», вызванного SARS-CoV-2 инфекцией [8–10]. Снижение количества Pe и Pc может способствовать ослаблению антиоксидантных свойств эритроцитов, так как именно эти фосфолипидные компоненты обладают свойствами ингибирования процессов перекисного окисления липидов [11]. С другой

стороны, обеднение эритроцитов Pс, формирующим внешнюю оболочку липидного матрикса клетки, свидетельствует о дезинтеграции мембранных структур, завершающихся их деструкцией.

Одним из явных показателей деструкции клеточной мембраны является увеличение количества лизофосфатидилхолина (Lpc), так как именно это вещество обладает способностью разрыхлять гидрофобную оболочку липидного слоя мембран эритроцитов [12]. Накопление Lpc в мембранах эритроцитов приводит к заметным нарушениям формы клетки и стабильности мембран вплоть до гемолиза эритроцитов [13]. Доказательством данного суждения служило выявленное повышение содержания Lpc в мембранах эритроцитов у пациентов подгруппы 1 на 92% ($p < 0,001$), у пациентов подгруппы 2 на 110% ($p < 0,001$), по сравнению с группой здоровых лиц (табл.).

Между тем содержание сфингомиелина (Sph) достоверно повышалось, но менее значимо: в подгруппе 1 на 16% ($p < 0,01$), в подгруппе 2 на 18% ($p < 0,001$) по сравнению с результатами, полученными в контрольной группе (табл.). По данным зарубежных исследователей, инфекция, вызванная SARS-CoV-2, связана с состоянием гиперкоагуляции. Первичным клеточным инициатором свертывания крови является тканевый фактор, экспрессия которого на клеточных поверхностях в большей части остается скрытой. Sph отвечает за поддержание тканевого фактора в зашифрованном состоянии, а гидролиз его кислой сфингомиелиназой увеличивает активность тканевого фактора [14]. Поэтому можно предположить, что высокое содержание Sph у пациенток основной группы является компенсаторным механизмом, направленным на поддержание тканевого фактора в зашифрованном состоянии, способствуя повышению антикоагулянтных свойств крови.

Структурные изменения липидного бислоя мембран эритроцитов характеризовались выраженным ростом содержания минорных фракций фосфолипидов: фосфатидилсерина (Ps) и фосфатидилинозитола (Pi) в подгруппе 1 на 63 и 53%, соответственно ($p < 0,001$), в подгруппе 2 на 79 и 68%, соответственно ($p < 0,001$), по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (табл.). Согласно современным представлениям, повышение содержания Ps на фоне дефицита Pе и Pс в клеточной мембране отражает типовую реакцию клеток при патологии различного генеза, свидетельствуя о снижении устойчивости эритроцитов к воздействию неблагоприятных факторов и сокращении продолжительности их жизни [15]. Помимо этого показано, что повреждение эритроцитов вирусом SARS-CoV-2 ведет к выходу на внешнюю поверхность мембраны Ps, который является одним из регуляторов процесса коагуляции и запускает каскад тромбообразования, приводящий к появлению избыточного количества тромбина, что способствует не только активному образованию фибрина, но и вовлекает в вос-

палительный процесс ряд других клеток, экспрессирующих на своей поверхности рецепторы к тромбину (нейтрофилы, эндотелиальные клетки, макрофаги, моноциты) [16, 17].

Также установлено, что вирус SARS-CoV-2 в процессе отпочковывания от тропных клеток после осуществления репликации, способен перемещать Ps, в норме содержащийся только на внутренней стороне мембраны клетки, наружу (экстернализация Ps), и напрямую потенцировать тромбообразование (помимо системной стимуляции коагуляции в ответ на повреждение антигенами клеток организма) [16, 17]. Следовательно, экстернализация PS на поверхность мембран клеток крови является основным фактором легочной коагулопатии, связанной с COVID-19, так как ускоряет свертывание крови, приводит к тромботическим состояниям [18].

Роль Ps в развитии тромбоза при COVID-19 не ограничивается его влиянием на синтез фибрина. Так, зарубежные авторы указывают патогенетическую роль Ps в процессах гиперкоагуляции путем активации тканевого фактора [19], который, в свою очередь, непосредственно стимулирует выработку тромбина [20].

Полученные результаты свидетельствуют о выраженном дисбалансе фосфолипидного спектра мембраны эритроцитов у рожениц с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией, вероятной причиной которого служит развитие «цитокинового шторма» и оксидативного стресса, следствием последнего является снижение уровня легкоокисляемых фракций (Pе, Pс), а также значительный рост Lpc, на фоне повышения уровня Ps и Pi.

Заключение

Таким образом, на основании полученных результатов исследования, можно заключить, что при COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонии у рожениц определяется структурная дезорганизация фосфолипидных компонентов мембраны эритроцитов, проявляющаяся снижением уровня Pе и Pс при одновременном повышении содержания Lpc, Ps и Pi. Данные нарушения нарастают с увеличением тяжести легочного воспаления. Выявленные изменения в липидном спектре периферической крови и составе фосфолипидов мембран эритроцитов при COVID-19-ассоциированной ВП указывают на необходимость разработки методов их коррекции.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Galle J.N., Hegemann J.H. Exofacial phospholipids at the plasma membrane: ill-defined targets for early infection processes // *Biol. Chem.* 2019. Vol.400, Iss.10. P.1323–1334. <https://doi.org/10.1515/hsz-2019-0187>. PMID: 31408428.
2. Alagumuthu M., Dahiya D., Nigam P.S., Alagumuthu M., Dahiya D., Nigam P.S. Phospholipid – the dynamic structure between living and non-living world; a much obligatory supramolecule for present and future // *AIMS Mol. Sci.* 2019. Vol.6, Iss.1. P.1–19. <https://doi.org/10.3934/molsci.2019.1.1>
3. Cai T., Yang F. Phospholipid and Phospholipidomics in Health and Diseases // *Lipidomics in Health & Disease* / Wang X., Wu D., Shen H. (eds). *Translational Bioinformatic*, 2018. Vol.14. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-0620-4_11
4. Žarković N., Orehovec B., Baršič B., Tarle M., Kmet M., Lukšič I., Tatzber F., Wonisch W., Skrzydlewska E., Łuczaj W. Lipidomics Revealed Plasma Phospholipid Profile Differences between Deceased and Recovered COVID-19 Patients // *Biomolecules*. 2022. Vol.12, Iss.10. Article number: 1488. <https://doi.org/10.3390/biom12101488>
5. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues // *J. Biol. Chem.* 1957. Vol. 226, Iss.1. P.497–509. PMID: 13428781.
6. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: пер. с. англ. М.: Мир, 1981. Т.1. 616 с.
7. Žarković N., Orehovec B., Milković L., Baršič B., Tatzber F., Wonisch W., Tarle M., Kmet M., Mataič A., Jakovčević A., Vuković T., Talić D., Waeg G., Lukšič I., Skrzydlewska E., Žarković K. Preliminary Findings on the Association of the Lipid Peroxidation Product 4-Hydroxynonenal with the Lethal Outcome of Aggressive COVID-19 // *Antioxidants* (Basel). 2021. Vol.10, Iss.9. Article number: 1341. <https://doi.org/10.3390/antiox10091341>
8. Žarković N., Jastrzab A., Jarocka-Karpowicz I., Orehovec B., Baršič B., Tarle M., Kmet M., Lukšič I., Łuczaj W., Skrzydlewska E. The Impact of Severe COVID-19 on Plasma Antioxidants // *Molecules*. 2022. Vol.27, Iss.16. Article number: 5323. <https://doi.org/10.3390/molecules27165323>
9. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019. 99:A6173. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173. EDN: NHDDDB
10. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Bardov V.S., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Abuldinov A.S., Lyazgian K.S., Kolosov V.P. Oximetry and acid-base balance features in pregnant women with pneumonia caused by SARS-CoV-2 // *Eur. Respir. J.* 2021. Vol.58, Iss.65(Suppl.). PA444. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA444>. EDN: XSKTCS.
11. Владимиров Ю.А. Биологические мембраны – первичные источники и мишени свободных радикалов // Источники и мишени свободных радикалов в крови человека: монография / под ред. Ю.А.Владимирова. М.: ООО «МАКС Пресс», 2017. С.5–84. EDN: YQQXQH.
12. Papadopoulos C., Tentes I., Anagnostopoulos K. Lipotoxicity disrupts erythrocyte function: a perspective // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. 2021. Vol.21, Iss.2. P.91–94. <https://doi.org/10.2174/1871529X21666210719125728>
13. Sakumoto H., Yokota Y., Ishibashi G., Maeda S., Hoshi C., Takano H., Kobayashi M., Yahagi T., Ijiri S., Sakakibara I., Hara A. Sinomenine and magnoflorine, major constituents of Sinomeni Caulis et Rhizoma, show potent protective effects against membrane damage induced by lysophosphatidylcholine in rat erythrocytes // *J. Nat. Med.* 2015. Vol.69, Iss.3. P.441–448. <https://doi.org/10.1007/s11418-015-0907-7>
14. Wang J., Pendurthi U.R., Yi G., Rao L.V.M. SARS-CoV-2 infection induces the activation of tissue factor-mediated coagulation via activation of acid sphingomyelinase // *Blood*. 2021. Vol.138, Iss.4. P.344–349. <https://doi.org/10.1182/blood.2021010685>
15. Чумакова С.П. Деформируемость эритроцитов и особенности фосфолипидного спектра их мембраны у кардиохирургических больных с умеренным и выраженным постперфузионным гемолизом // *Фундаментальные исследования*. 2013. №2 (часть 1). С.205–210. EDN PUUJZF.
16. Касьяненко К.В. Влияние вируса SARS-CoV-2 на показатели эритроцитов и обмена железа // *Проблемы современной науки и инновации*. 2022. №1. С.19–21. EDN UQNNCT.
17. Argañaraz G.A., Palmeira, J.F., Argañaraz E.R. Phosphatidylserine inside out: a possible underlying mechanism in the inflammation and coagulation abnormalities of COVID-19 // *Cell Commun. Signal*. 2020. Vol.18, Iss.1. Article number: 190. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00687-7>
18. Yang X., Cheng X., Tang Y., Qiu X., Wang Y., Kang H., Wu J., Wang Z., Liu Y., Chen F., Xiao X., Mackman N., Billiar T.R., Han J., Lu B. Bacterial endotoxin activates the coagulation cascade through gasdermin d-dependent phosphatidylserine exposure // *Immunity*. 2019. Vol.51, Iss.6. P.983–996.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.11.005>
19. Osterud B., Bjorklid E. Tissue factor in blood cells and endothelial cells // *Front. Biosci. (Elite Ed)*. 2012. Vol.4, Iss.1. P.289–299. <https://doi.org/10.2741/e376>
20. Liu H., Hu T., Zhang C., Chen X., Zhang S., Li M., Jing H., Wang C., Hu T., Shi J. Mechanisms of COVID-19

thrombosis in an inflammatory environment and new anticoagulant targets // Am. J. Transl. Res. 2021.Vol.13, Iss.5. P.3925–3941. PMID: 34149990. PMCID: PMC8205677

REFERENCES

1. Galle J.N., Hegemann J.H. Exofacial phospholipids at the plasma membrane: ill-defined targets for early infection processes. *Biol Chem.* 2019; 400(10):1323–1334. <https://doi.org/10.1515/hsz-2019-0187>. PMID: 31408428
2. Alagumuthu M., Dahiya D., Nigam P.S., Alagumuthu M., Dahiya D., Nigam P.S. Phospholipid – the dynamic structure between living and non-living world; a much obligatory supramolecule for present and future. *AIMS Mol. Sci.* 2019; 6(1):1–19. <https://doi.org/10.3934/molsci.2019.1.1>
3. Cai T., Yang F. Phospholipid and Phospholipidomics in Health and Diseases. In: Wang X., Wu D., Shen H., editors. *Lipidomics in Health & Disease. Translational Bioinformatic* 2018; 14. Springer: Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-0620-4_11
4. Žarković N., Orehovec B., Baršič B., Tarle M., Kmet M., Lukšič I., Tatzber F., Wonisch W., Skrzydlewska E., Łuczaj W. Lipidomics Revealed Plasma Phospholipid Profile Differences between Deceased and Recovered COVID-19 Patients. *Biomolecules* 2022; 12(10):1488. <https://doi.org/10.3390/biom12101488>
5. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 1957; 226(1):497–509. PMID: 13428781
6. Kirchner J. [Thin-layer chromatography]. Moscow: Mir; 1981 (in Russian).
7. Žarković N., Orehovec B., Milković L., Baršič B., Tatzber F., Wonisch W., Tarle M., Kmet M., Mataić A., Jakovčević A., Vuković T., Talić D., Waeg G., Lukšič I., Skrzydlewska E., Žarković K. Preliminary Findings on the Association of the Lipid Peroxidation Product 4-Hydroxynonenal with the Lethal Outcome of Aggressive COVID-19. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(9):1341. <https://doi.org/10.3390/antiox10091341>
8. Žarković N., Jastrzab A., Jarocka-Karpowicz I., Orehovec B., Baršič B., Tarle M., Kmet M., Lukšič I., Łuczaj W., Skrzydlewska E. The Impact of Severe COVID-19 on Plasma Antioxidants. *Molecules* 2022; 27(16):5323. <https://doi.org/10.3390/molecules27165323>
9. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 99:A6173. https://doi.org/10.1164/ajrcm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173
10. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Bardov V.S., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Abuldinov A.S., Lyazgian K.S., Kolosov V.P. Oximetry and acid-base balance features in pregnant women with pneumonia caused by SARS-COV-2. *Eur. Respir. J.* 2021; 58(65 Suppl.):PA444. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA444>
11. Vladimirov Yu.A. [Chapter 1. Biological membranes – primary sources and targets of free radicals. In: Sources and targets of free radicals in human blood]. Moscow; 2017:5–84 (in Russian).
12. Papadopoulos C., Tentes I., Anagnostopoulos K. Lipotoxicity disrupts erythrocyte function: a perspective. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets* 2021; 21(2):91–94 <https://doi.org/10.2174/1871529X21666210719125728>
13. Sakumoto H., Yokota Y., Ishibashi G., Maeda S., Hoshi C., Takano H., Kobayashi M., Yahagi T., Ijiri S., Sakakibara I., Hara A. Sinomenine and magnoflorine, major constituents of Sinomeni Caulis et Rhizoma, show potent protective effects against membrane damage induced by lysophosphatidylcholine in rat erythrocytes. *J. Nat. Med.* 2015; 69(3):441–448. <https://doi.org/10.1007/s11418-015-0907-7>
14. Wang J., Pendurthi U.R., Yi G., Rao L.V.M. SARS-CoV-2 infection induces the activation of tissue factor-mediated coagulation via activation of acid sphingomyelinase. *Blood* 2021; 138(4):344–349. <https://doi.org/10.1182/blood.2021010685>
15. Chumakova S.P. [Deformability of erythrocytes and peculiarities of the phospholipidic range of their membrane in cardiosurgical patients with moderated and expressed postperfusion hemolysis]. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research* 2013; 2(Pt1): 205–210 (in Russian).
16. Kasyanenko K.V. [The effects of SARS-CoV-2 virus on the parameters of erythrocytes and iron metabolism]. *Problemy sovremennoy nauki i innovatsii* 2022; (1):19–21 (in Russian).
17. Argañaraz G.A., Palmeira, J.F., Argañaraz E.R. Phosphatidylserine inside out: a possible underlying mechanism in the inflammation and coagulation abnormalities of COVID-19. *Cell Commun. Signal.* 2020; 18(1):190. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00687-7>
18. Yang X., Cheng X., Tang Y., Qiu X., Wang Y., Kang H., Wu J., Wang Z., Liu Y., Chen F., Xiao X, Mackman N., Billiar T.R., Han J., Lu B. Bacterial endotoxin activates the coagulation cascade through gasdermin d-dependent phosphatidylserine exposure. *Immunity* 2019; 51(6):983–996.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.11.005>
19. Osterud B., Bjorklid E. Tissue factor in blood cells and endothelial cells. *Front. Biosci. (Elite Ed)*. 2012; 4(1):289–299. <https://doi.org/10.2741/e376>
20. Liu H., Hu T., Zhang C., Chen X., Zhang S., Li M., Jing H., Wang C., Hu T., Shi J. Mechanisms of COVID-19

thrombosis in an inflammatory environment and new anticoagulant targets. *Am. J. Transl. Res.* 2021; 13(5):3925–3941. PMID: 34149990. PMCID: PMC8205677

Информация об авторах:

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Иван Алексеевич Сinyaкин, лаборант-исследователь, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: sinyakin.ivan2016@yandex.ru

Author information:

Natalia A. Ishutina, PhD, DSc. (Biol.), Leading Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ishutina-na@mail.ru

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

Ivan A. Sinyakin, Research Assistant of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: sinyakin.ivan2016@yandex.ru

Поступила 10.02.2023
Принята к печати 27.02.2023

Received February 10, 2023
Accepted February 27, 2023