

УДК 577.115:618.36-008.64]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-90-98

## РОЛЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В НАРУШЕНИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПЛАЦЕНТЕ РАННИХ СРОКОВ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.В.Довжикова, Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, Н.Н.Дорофиевко

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция может прямо или косвенно вызывать дисфункцию плаценты. Одной из причин её развития является недостаток энергетического обеспечения вследствие изменения уровня жирных кислот (ЖК) – основных источников энергии в клетке. **Цель.** Анализ содержания ЖК и причин его изменения в плаценте при обострении хронической ЦМВ инфекции во время первого триместра беременности. **Материалы и методы.** Исследованы биологические образцы (ворсинчатый хорион, венозная кровь, эпителий с внутренней поверхности щеки и слизистой цервикального канала), взятых у 32 ЦМВ-серопозитивных женщин с обострением хронической ЦМВ инфекции в первом триместре беременности (основная группа) и у 30 ЦМВ-серонегативных женщин (контрольная группа). Обострение хронической ЦМВ инфекции диагностировали методом ИФА по выявлению IgM и IgG с авидностью 65% и более, и методом ПЦР по выявлению ДНК ЦМВ. Профиль и относительное содержание отдельных ЖК в липидных экстрактах ворсинчатого хориона исследовали методом газо-жидкостной хроматографии. Активность пируватдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы определяли гистохимическим методом на срезах свежемороженых тканей ворсинчатого хориона. **Результаты.** В плацентах основной группы статистически значимо уменьшалось содержание среднецепочечных насыщенных ЖК: каприновой на 50%, лауриновой на 51%, ненасыщенной миристолеиновой на 44%; длинноцепочечных ненасыщенных ЖК: пальмитоолеиновой, олеиновой, линолевой и  $\alpha$ -линоленовой на 52, 55, 57 и 64%, соответственно; полиненасыщенных ЖК с очень длинной цепью: эйкозапентаеновой и докозагексаеновой на 44 и 41%, соответственно. Снижалась активность ферментов – сукцинатдегидрогеназы, пируватдегидрогеназы, НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. **Заключение.** Таким образом, нами было обнаружено снижение энергетического обеспечения в плаценте при обострении хронической ЦМВ инфекции в первом триместре беременности. Расстройства энергетического обмена в плаценте могут становиться причиной ее недостаточности, имеющей неблагоприятные последствия для развития плода.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, беременность, ворсинчатый хорион, жирные кислоты, сукцинатдегидрогеназа, пируватдегидрогеназа, малатдегидрогеназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа.

## THE ROLE OF FATTY ACIDS IN DISTURBANCE OF ENERGY PROCESSES IN THE EARLY PLACENTA WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

I.V.Dovzhikova, N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, N.N.Dorofienko

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

**SUMMARY. Introduction.** Cytomegalovirus (CMV) infection directly and indirectly can cause placental dysfunction. One of the reasons for its development may be a deficiency of energy supply due to changes in the level of fatty acids

### Контактная информация

Инна Викторовна Довжикова, 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: dov\_kova100@rambler.ru

### Correspondence should be addressed to

Inna V. Dovzhikova, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, 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: dov\_kova100@rambler.ru

### Для цитирования:

Довжикова И.В., Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Дорофиевко Н.Н. Роль жирных кислот в нарушении энергетических процессов в плаценте ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.90–98. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-90-98

### For citation:

Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dorofienko N.N. The role of fatty acids in disturbance of energy processes in the early placenta with cytomegalovirus infection. Bulletin' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2023; (87):90–98 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-90-98

(FA) – the main sources of energy in the cell. **Aim.** Analysis of the fatty acids concentration and causes of its changes in the placenta during exacerbation of CMV infection in the first trimester of pregnancy. **Materials and methods.** Biosamples (venous blood, epithelium from the inner surface of the cheek, mucous membrane of the cervical canal, villous chorion) of 32 CMV-seropositive women with an exacerbation of CMV infection in the first trimester of pregnancy (main group) and 30 CMV-seronegative women (control group) were studied. Exacerbation of CMV infection was diagnosed by ELISA to detect IgM and IgG with avidity of 65% or more, PCR to detect CMV DNA. The profile and relative concentration of individual FA in villous chorion lipid extracts were studied by gas-liquid chromatography. The activity of pyruvate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, NADP-dependent malate dehydrogenase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase was determined by a histochemical method on sections of freshly frozen villous chorion tissues. **Results.** In the main group placentas, the concentration of medium-chain saturated fatty acids was statistically significantly lower: capric by 50%, lauric by 51%, unsaturated myristoleic by 44%; long-chain unsaturated acids: palmitoleic, oleic, linoleic and  $\alpha$ -linolenic fatty acids by 52%, 55%, 57% and 64%, respectively; of polyunsaturated fatty acids with a very long chain: eicosapentaenoic and docosahexaenoic by 44% and 41%, respectively. The activity of enzymes: succinate dehydrogenase, pyruvate dehydrogenase, NADP-dependent malate dehydrogenase and glucose-6-phosphate dehydrogenase decreased. **Conclusion.** Thus, we found a decrease in energy supply in the placenta during exacerbation of chronic CMV infection in the first trimester of pregnancy. Disorders of placental energy metabolism can cause placental insufficiency, which has adverse consequences for fetal development.

*Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, chorion villous, fatty acids, succinate dehydrogenase, pyruvate dehydrogenase, malate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase.*

Цитомегаловирус человека (ЦМВ) представляет собой крупный ДНК-содержащий вирус из семейства герпесвирусов, уровень серопревалентности которого в некоторых популяциях может достигать 90% [1]. ЦМВ в условиях иммуносупрессии, сопровождающей беременность, может вызывать прямые и косвенные патологии различной степени тяжести [2], включая нарушение формирования плаценты и плода [3, 4]. Для их предотвращения требуется понимание механизмов, посредством которых ЦМВ индуцирует плацентарные нарушения. Одним из факторов, способствующих развитию дисфункции плаценты, на наш взгляд, может быть недостаток энергетического обеспечения. Веществом, поставляющим энергию для большинства биохимических реакций, является АТФ. При ЦМВ инфекции отмечается снижение его уровня [5, 6]. Было решено исследовать факторы, которые могли бы повлиять на энергетическое обеспечение. Такими факторами мы посчитали уровень жирных кислот (ЖК), как одних из основных источников энергии в клетке.

Цель работы – анализ содержания ЖК и причин его изменения в плаценте при обострении хронической ЦМВ инфекции во время первого триместра беременности.

#### Материалы и методы исследования

Проведено исследование биологических образцов 62 женщин в первом триместре беременности. Первую (основную) группу составили 32 ЦМВ-серопозитивные женщины с обострением хронической ЦМВ инфекции (средний возраст  $23,7 \pm 0,52$  года), вторую (контрольную) – 30 ЦМВ-серонегативных женщин (средний возраст  $24,3 \pm 0,61$  года,  $p > 0,05$ ). Все лабораторные исследования выполнены в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких Федерального государственного

бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ ФПД), клинические и инструментальные манипуляции проводились на базе гинекологического отделения ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». Критерии включения беременных в исследование: подтвержденное лабораторными данными обострение хронической ЦМВ инфекции в первом триместре беременности, стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции, возраст от 18 до 37 лет. Критерии исключения из исследования: отказ от участия в данном исследовании, несоответствие критериям включения – первичная ЦМВ инфекция, обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии, наличие передающихся половым путем инфекций, возраст до 18 года и старше 37 лет, курение, употребление алкоголя или наркотических средств. Дизайн и протокол исследования были рассмотрены и одобрены комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД. Исследование выполнено в рамках НИР и может считаться не противоречащим основам медицинской этики. После полного объяснения цели и характера всех используемых процедур пациенты-участники предоставили письменное информированное согласие на участие в данном исследовании.

В качестве биологического материала для исследуемых параметров применяли венозную кровь, стабилизированную 0,05 М раствором ЭДТА (плазма, мононуклеарные клетки), эпителий с внутренней поверхности щеки и слизистой цервикального канала, мочу, ворсинчатый хорион.

Для регистрации серологических маркеров ЦМВ инфекции в образцах плазмы использован иммуноферментный анализ на тест-системах «ВектоЦМВ-IgG», «ВектоЦМВ-IgM», «ВектоЦМВ-IgG-авидность» АО «Вектор-Бест» (Россия), определяя ЦМВ-IgG/IgM-ан-

тител и авидность ЦМВ-IgG. На основании выявления IgM и IgG с авидностью менее 50% выставляли первичную форму ЦМВ инфекции. Обострение хронической ЦМВ инфекции диагностировали, основываясь на выявлении IgM и обнаружении IgG с авидностью 65% и более.

Для определения ДНК ЦМВ в мононуклеарах, моче, эпителии с внутренней поверхности щеки и слизистой цервикального канала применялся метод полимеразной цепной реакции в режиме реал-тайм (реагенты для выделения и амплификации ДНК ЦМВ «НПО ДНК-технология» (Россия), который дает возможность качественного анализа вируса в биологических тканях.

Ворсинчатый хорион получали при проведении медицинского аборта на сроке 7-10 недель беременности.

Профиль и относительное содержание отдельных ЖК в липидных экстрактах ворсинчатого хориона исследовали методом газо-жидкостной хроматографии. Экстракцию липидов проводили согласно метода Фолча [7]. Для определения ЖК спектра экстракты липидов подвергли метанолизу с хлористым ацетилом [8]. Эфиры ЖК анализировали с помощью аппаратно-программного комплекса для медицинских исследований на базе хроматографа Кристалл 2000М (Россия) с пламенно-ионизационным детектором. Идентификацию ЖК осуществляли с использованием стандартной смеси метиловых эфиров Supelco 37 Component FAME Mix (США). Предел обнаружения ЖК составлял ~1 мкг на образец, концентрацию ЖК выражали в относительных %.

Активность пируватдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы определяли гистохимическим методом на срезах свежемороженых тка-

ней ворсинчатого хориона [9]. Криостатные срезы помещали в инкубационный раствор на 30 мин при 37°C. После этого их промывали дистиллированной водой и фиксировали в 10% нейтральном формалине, затем вновь промывали дистиллированной водой, слегка подсушивали и заключали в глицерин-желатин. Контрольные срезы инкубировали в среде, содержащей вместо субстрата адекватное количество фосфатного буфера. Фотографирование и анализ срезов проводили с помощью программы Scion (США) на микроскопе МЕИИ (Япония). Активность продуктов реакции на ферменты рассчитывалась автоматически при цитофотометрическом исследовании и выражалась в условных единицах.

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 18.0 (США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Все результаты проверялись на нормальность распределения с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова и критерия Лиллиефорса. Данные представлены в виде среднего значения исследуемых величин (M), средней ошибки (m) для каждого показателя ЖК. Для сравнения средних двух выборок использовали критерий Стьюдента. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимали равным 0,05.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Фундаментальная роль ЖК как энергетических субстратов и функциональных модуляторов определяет их значимость для фетоплацентарного развития [10]. Для анализа нами были выбраны наиболее важные для плаценты и плода ЖК. Их содержание в липидах плацентарных экстрактов отражено в таблице.

Таблица

Состав ЖК плацентарных экстрактов в исследуемых группах

Жирная кислота, %	Контрольная группа	Основная группа	p
каприновая (C10:0)	0,76±0,06	0,38±0,09	<0,01
лауриновая (C12:0)	0,96±0,14	0,47±0,10	<0,001
миристолеиновая (C14:1)	1,85±0,22	1,03±0,16	<0,01
пальмитоолеиновая (C16:1)	2,44±0,31	1,18±0,18	<0,001
олеиновая (C18:1)	7,40±0,52	3,30±0,30	<0,001
линолевая (C18:2)	4,64±0,30	1,98±0,24	<0,001
α-линоленовая (C18:3)	0,38±0,03	0,10±0,04	<0,001
экозапентаеновая (C20:5)	1,44±0,12	0,81±0,10	<0,001
докозагексаеновая (C22:6)	5,30±0,42	3,12±0,24	<0,001

Данные таблицы свидетельствуют о том, что в плацентах женщин основной группы статистически значимо уменьшалось содержание среднецепочечных

насыщенных ЖК: каприновой и лауриновой на 50 и 51%, соответственно, и ненасыщенной миристолеиновой кислоты на 44%. Достаточно выраженные разли-

чия между плацентами беременных основной и контрольной групп были выявлены по уровням следующих длинноцепочечных ненасыщенных ЖК: пальмито-олеиновой,  $\omega$ -9 олеиновой,  $\omega$ -6 линолевой и  $\omega$ 3  $\alpha$ -линоленовой. Их концентрация в плацентарных экстрактах оказалась ниже при обострении ЦМВ инфекции на 52, 55, 57 и 64%, соответственно. Аналогичные изменения были установлены для незаменимых полиненасыщенных ЖК с очень длинной цепью: эйкозапентаеновой и докозагексаеновой. Данные показатели снижались на 44 и 41% соответственно аналогичным значениям контрольной группы.

Хорошо известно, что ЖК поддерживают цикл трикарбоновых кислот через образование ацетилкофермента А, содержащего высокоэнергетическую связь. Последний является иницирующим метаболитом цикла, поскольку именно с его гидролиза начинается цепь последовательных реакций. Так как концентрация ЖК в плаценте при обострении хронической ЦМВ инфекции уменьшалась, то, следовательно, уменьшалось и количество субстрата для цикла Кребса, что должно было бы отразиться на его продуктивности. Для её

оценки было решено проанализировать сукцинатдегидрогеназу – фермент, активность которого, отражает не только интенсивность работы цикла, но и окислительного фосфорилирования; процессов, в результате которых вырабатывается энергия [11, 12]. В контрольной группе энзим хорошо выявлялся (29,67 $\pm$ 2,45 усл. ед.) в ворсинках различного калибра в области хориального эпителия и слабо – в строме ворсинок (рис. 1а,б). Анализ плацент беременных, перенесших обострение хронической ЦМВ инфекции, показал, что интенсивность реакции на сукцинатдегидрогеназу в этих случаях падала до 19,99 $\pm$ 2,02 усл. ед. ( $p$ <0,001). Цикл Кребса играет значимую роль для поддержания необходимого количества АТФ, так как в ходе его процесса образуется 36 молекул АТФ. Таким образом, цикл является поставщиком свободной энергии топливных ресурсов тканей. Естественно, что если снижается активность ферментов цикла Кребса, то и поступление энергии, освобождающейся в процессе окисления веществ, будет уменьшаться, что не сможет не отразиться на функционировании плаценты.

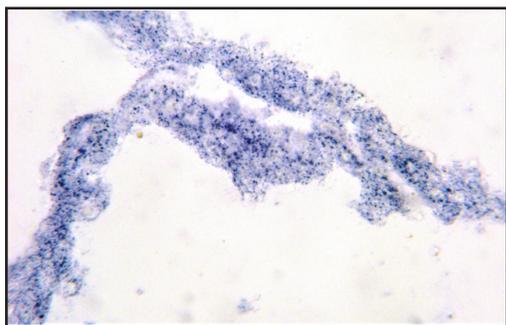


Рис. 1а. Ворсинчатый хорион 7-10 недель беременности. Контрольная группа. Гистохимическая реакция на сукцинатдегидрогеназу (средние значения в группе 29,67 $\pm$ 2,45 усл. ед.). Увеличение: 10 $\times$ 20.

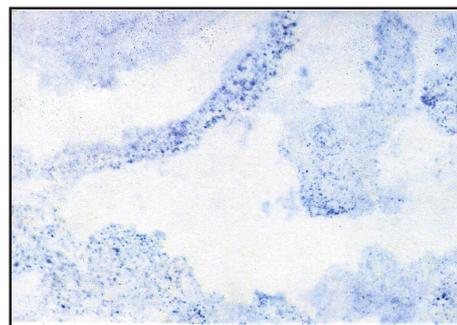


Рис. 1б. Ворсинчатый хорион 7-10 недель беременности. Основная группа. Гистохимическая реакция на сукцинатдегидрогеназу (средние значения в группе 19,99 $\pm$ 2,02 усл. ед.). Увеличение: 10 $\times$ 20.

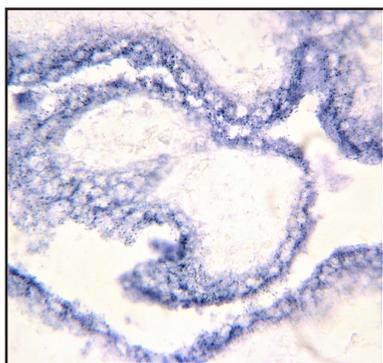


Рис. 2а. Ворсинчатый хорион 7-10 недель беременности. Контрольная группа. Гистохимическая реакция на пируватдегидрогеназу (средние значения в группе 25,33 $\pm$ 2,10 усл. ед.). Увеличение: 10 $\times$ 20.

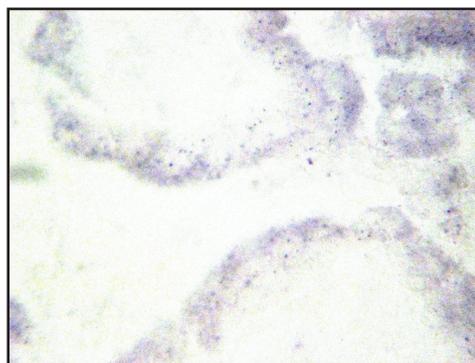


Рис. 2б. Ворсинчатый хорион 7-10 недель беременности. Основная группа. Гистохимическая реакция на пируватдегидрогеназу (средние значения в группе 17,21 $\pm$ 1,1 усл. ед.). Увеличение: 10 $\times$ 20.

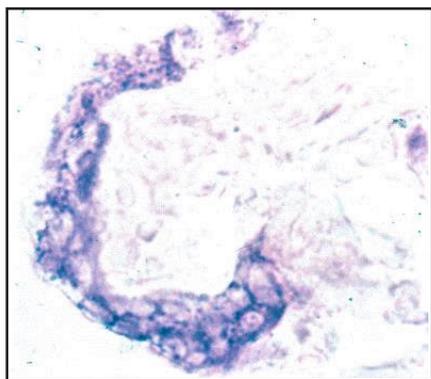


Рис. 3а. Ворсинчатый хорион 7-10 недель беременности. Контрольная группа. Гистохимическая реакция на НАДФ-зависимую малатдегидрогеназу (средние значения в группе  $24,60 \pm 1,98$  усл. ед.). Увеличение:  $10 \times 40$ .

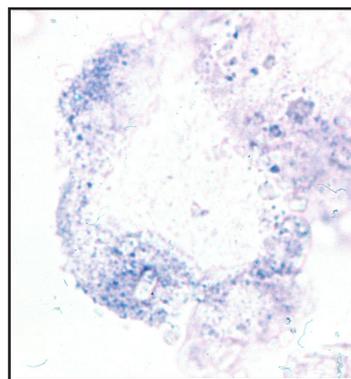


Рис. 3б. Ворсинчатый хорион 7-10 недель беременности. Основная группа. Гистохимическая реакция на НАДФ-зависимую малатдегидрогеназу (средние значения в группе  $16,13 \pm 1,43$  усл. ед.). Увеличение:  $10 \times 40$ .

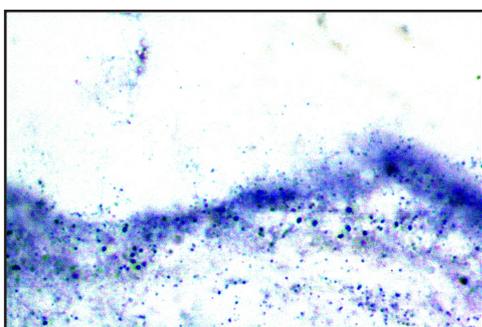


Рис. 4а. Ворсинчатый хорион 7-10 недель беременности. Контрольная группа. Гистохимическая реакция на глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу (средние значения в группе  $34,81 \pm 2,76$  усл. ед.). Увеличение:  $10 \times 20$ .

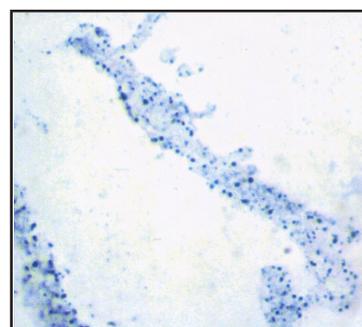


Рис. 4б. Ворсинчатый хорион 7-10 недель беременности. Основная группа. Гистохимическая реакция на глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу (средние значения в группе  $23,92 \pm 2,00$  усл. ед.). Увеличение:  $10 \times 20$ .

Фактором, способствующим уменьшению содержания ЖК, могли быть сбои в процессе их образования. Источником синтеза ЖК является ацетил-КоА, образующийся в результате реакции, осуществляемой пируватдегидрогеназным комплексом [13]. Мы провели оценку его работы. На микропрепаратах плацент из контрольной группы пируватдегидрогеназа выявлялась в цито- и синцитиотрофобласте ворсин хориона (рис. 2а,б). В соединительнотканной строме и сосудах плаценты были обнаружены следы слабой гистохимической реакции. В плацентах беременных основной группы отмечалось снижение интенсивности гистохимической реакции до  $17,21 \pm 1,1$  усл. ед. ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой ( $25,33 \pm 2,10$  усл. ед.). Данный факт свидетельствовал о снижении активности пируватдегидрогеназы под воздействием ЦМВ инфекции в первом триместре беременности. Таким образом, полученные результаты говорили об уменьшении энергетического обеспечения в плаценте при обострении хронической ЦМВ инфекции во время беременности.

Восстановителем в синтезе ЖК является НАДФН.

Установлено, что для нормального течения процесса необходима его достаточная концентрация. Данный кофактор образуется в результате пентозофосфатного пути окисления глюкозы и за счет действия НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы (НАДФ-МДГ) [14, 15]. Проведено изучение активности НАДФ-МДГ в плаценте. Фермент хорошо выявлялся в синцитиотрофобласте и цитотрофобласте хориальных ворсин (рис. 3а,б). В соединительнотканной строме и сосудах наблюдались следы гистохимической реакции. При цитофотометрии его содержание составило  $24,60 \pm 1,98$  усл. ед. В ворсинчатых хорионах от женщин, перенесших обострение хронической ЦМВ инфекции, отмечалось снижение активности гистохимической реакции на НАДФ-МДГ до  $16,13 \pm 1,43$  усл. ед. ( $p < 0,01$ ). Данный факт свидетельствовал об уменьшении содержания продуктов, образующихся в результате ферментативной реакции. Исследование активности маркера работы пентозофосфатного пути – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД) показало хорошее выявление фермента в синцитио- и цитотрофобласте ворсин (рис. 4а,б) женщин контрольной группы.

Небольшое количество энзима определялось в эпителии сосудов ворсин и совсем незначительное в соединительнотканной строме. При цитофотометрии его содержание составило  $34,81 \pm 2,76$  усл. ед. В ворсинчатых хорионах из группы женщин, перенесших обострение хронической ЦМВ инфекции, наблюдалось снижение интенсивности гистохимической окраски до  $23,92 \pm 2,00$  усл. ед. ( $p < 0,001$ ). Поскольку в ходе реакций, катализируемых Г6ФД, происходит образование НАДФН, необходимого для поддержания функциональной активности биосинтеза ЖК, то снижение активности Г6ФД будет приводить к дефициту кофактора и, следовательно, к уменьшению продукции ЖК.

Зарубежными учеными была выявлена свободнорадикальная инактивация Г6ФД [16, 17], свидетельствующая о снижении активности фермента при избытке свободных радикалов [18]. Ранее нами уже было установлено, что обострение ЦМВ инфекции в первом триместре беременности приводит к активации процессов свободнорадикального окисления [19], а также повышению активности NO-синтазы [20]. NO, как известно, может вызывать токсический эффект, связанный с образованием сильного окислителя, очень реакционного и токсичного свободнорадикального соединения пероксинитрита (ONOO-) [21]. Мы полагаем, что это послужило одной из причин угнетения интенсивности работы выявляемого нами фермента.

#### Заключение

Таким образом, нами было выявлено снижение содержания ЖК в плацентах женщин при обострении хронической ЦМВ инфекции в первом триместре беременности. Причиной данного обстоятельства могли

быть нарушения процесса образования их основного предшественника – ацетил-КоА и необходимого для нормального течения реакций восстановителя – НАДФН вследствие свободнорадикальной инактивации. Снижение количества ЖК способствовало изменению уровня субстратов для цикла Кребса. Это нарушало функционирование многих ферментных реакций, входящих в энергетический процесс, что подтверждалось результатами выполненного исследования. Расстройства энергетического обмена в плаценте, выявляемые при обострении хронической ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности, становятся причиной ее недостаточности, имеющей неблагоприятные последствия для развития плода. Такие результаты помогут дать фундаментальное обоснование терапии, направленной на коррекцию и профилактику плацентарных нарушений при ЦМВ инфекции, обусловленных нарушением энергетических процессов. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить влияние ЦМВ инфекции на уровень ацетил-КоА и активность ферментов, участвующих в синтезе ЖК.

#### 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. Zuhair M., Smit G.S.A., Wallis G., Jabbar F., Smith C., Devleeschauwer B., Griffiths P. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis // Rev. Med. Virol. 2019. Vol.29, Iss.3. Article number: e2034. <https://doi.org/10.1002/rmv.2034>
2. Tyl M.D., Betsinger C.N., Cristea I.M. Virus-host protein interactions as footprints of human cytomegalovirus replication // Curr. Opin. Virol. 2022. Vol.52. P.135–147. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.11.016>
3. Njue A., Coyne C., Margulis A.V., Wang D., Marks M.A., Russell K., Das R., Sinha A. The role of congenital cytomegalovirus infection in adverse birth outcomes: a review of the potential mechanisms // Viruses. 2020. Vol.13, Iss.1. Article number: 20. <https://doi.org/10.3390/v13010020>
4. Pereira L., Tabata T., Petitt M., Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta // Placenta. 2017. Vol.59, Suppl.1. P.S8–S16. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.04.020>
5. Poncet D., Pauleau A.L., Szabadkai G., Voza A., Scholz S.R., Le Bras M., Brière J.J., Jalil A., Le Moigne R., Brenner C., Hahn G., Wittig I., Schägger H., Lemaire C., Bianchi K., Souquère S., Pierron G., Rustin P., Goldmacher V.S., Rizzuto R., Palmieri F., Kroemer G. Cytopathic effects of the cytomegalovirus-encoded apoptosis inhibitory protein vMIA // J. Cell Biol. 2006. Vol.174, Iss.7. P.985–996. <https://doi.org/10.1083/jcb.200604069>
6. Джикия И.В., Рижвадзе М.А., Джангидзе М.А. Окислительно-восстановительный потенциал крови и состоятельность системы энергообеспечения при цитомегаловирусной инфекции у беременных // Georgian medical news. 2006. №134. С.28–31.
7. 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
8. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterifi-

cation of biological lipid extracts // *J. Chromatogr. A.* 1978. Vol.151, Iss.3. P.384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)

9. Лойда З., Госспрай Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы: пер. с англ. М.: Мир, 1982. 272 с.

10. Duttaroy A.K., Basak S. Maternal fatty acid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetoplacental development // *Front. Physiol.* 2022. Vol.12. Article number: 787848. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.787848>

11. Bénit P., Goncalves J., El Khoury R., Rak M., Favier J., Gimenez-Roqueplo A.P., Rustin P. Succinate dehydrogenase, succinate, and superoxides: a genetic, epigenetic, metabolic, environmental explosive crossroad // *Biomedicines.* 2022. Vol.10, Iss.8. Article number: 1788. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081788>

12. Moosavi B., Berry E.A., Zhu X.L., Yang W.C., Yang G.F. The assembly of succinate dehydrogenase: a key enzyme in bioenergetics // *Cell. Mol. Life Sci.* 2019. Vol.76, Iss.20. P.4023–4042. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03200-7>

13. Gray L.R., Tompkins S.C., Taylor E.B. Regulation of pyruvate metabolism and human disease. *Cell. Mol. Life Sci.* 2014. Vol.71, Iss.14. P.2577–2604. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1539-2>

14. Stincone A., Prigione A., Cramer T., Wamelink M.M., Campbell K., Cheung E., Olin-Sandoval V., Grüning N.M., Krüger A., Tauqeer Alam M., Keller M.A., Breitenbach M., Brindle K.M., Rabinowitz J.D., Ralser M. The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2015. Vol.90, Iss.3. P.927–963. <https://doi.org/10.1111/brev.12140>

15. Ratledge C. The role of malic enzyme as the provider of NADPH in oleaginous microorganisms: a reappraisal and unsolved problems // *Biotechnol. Lett.* 2014. Vol.36, Iss.8. P.1557–1568. <https://doi.org/10.1007/s10529-014-1532-3>

16. Господарьов Д.В., Байляк М.М., Лушак В.І. Вількорадикальна інактивація *in vitro* глюкозо-6-фосфатдегідрогенази дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* // Український біохімічний журнал 2005. Т.77, №1. С.58–64.

17. Dumitru I.F., Nechifor M.T. Decrease in yeast glucose-6-phosphate dehydrogenase activity due to oxygen free radicals // *Int. J. Biochem.* 1994. Vol.26, Iss.2. P.229–233. [https://doi.org/10.1016/0020-711x\(94\)90150-3](https://doi.org/10.1016/0020-711x(94)90150-3)

18. Ho H.Y., Cheng M.L., Chiu D.T. Glucose-6-phosphate dehydrogenase--from oxidative stress to cellular functions and degenerative diseases // *Redox Rep.* 2007. Vol.12, Iss.3. P.109–118. <https://doi.org/10.1179/135100007X200209>

19. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиевко Н.Н., Гориков И.Н. Взаимосвязь окислительного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза в плаценте при цитомегаловирусной инфекции в первом триместре // *Acta Biomedica Scientifica.* 2019. Т.4, №2. С.16–22. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.2>

20. Lucenko M.T., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V. NO metabolism in red blood cells and the hemoglobin oxygenation in pregnant women with the cytomegalovirus infection exacerbation // *International Journal of Biomedicine.* 2014. Vol.4. Iss.3. P.151–154. [https://doi.org/10.21103/Article4\\_3\\_CR4](https://doi.org/10.21103/Article4_3_CR4)

21. de Almeida A.J.P.O., de Oliveira J.C.P.L., da Silva Pontes L.V., de Souza Júnior J.F., Gonçalves T.A.F., Dantas S.H., de Almeida Feitosa M.S., Silva A.O., de Medeiros I.A. ROS: Basic concepts, sources, cellular signaling, and its implications in aging pathways // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022. Vol.2022. Article number: 1225578. <https://doi.org/10.1155/2022/1225578>

## REFERENCES

1. Zuhair M., Smit G.S.A., Wallis G., Jabbar F., Smith C., Devleeschauwer B., Griffiths P. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2019; 29(3):e2034. <https://doi.org/10.1002/rmv.2034>

2. Tyl M.D., Betsinger C.N., Cristea I.M. Virus-host protein interactions as footprints of human cytomegalovirus replication. *Curr. Opin. Virol.* 2022; 52:135–147. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.11.016>

3. Njue A., Coyne C., Margulis A.V., Wang D., Marks M.A., Russell K., Das R., Sinha A. The role of congenital cytomegalovirus infection in adverse birth outcomes: a review of the potential mechanisms. *Viruses* 2020; 13(1):20. <https://doi.org/10.3390/v13010020>

4. Pereira L., Tabata T., Petitt M., Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta. *Placenta* 2017; 59(Suppl.1):S8–S16. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.04.020>

5. Poncet D., Pauleau A.L., Szabadkai G., Voza A., Scholz S.R., Le Bras M., Brière J.J., Jalil A., Le Moigne R., Brenner C., Hahn G., Wittig I., Schägger H., Lemaire C., Bianchi K., Souquère S., Pierron G., Rustin P., Goldmacher V.S., Rizzuto R., Palmieri F., Kroemer G. Cytopathic effects of the cytomegalovirus-encoded apoptosis inhibitory protein vMIA. *J. Cell Biol.* 2006; 174(7):985–96. <https://doi.org/10.1083/jcb.200604069>

6. Dzhikiia I.V., Rizhivadze M.A., Dzhangidze MA. [Redox-potential of blood and consistence of energoproducing defence system in cytomegalovirus infection in pregnancy]. *Georgian Med. News* 2006; (134):28–31 (in Russian). PMID: 16783059

7. 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

8. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterifi-

cation of biological lipid extracts. *J. Chromatogr. A* 1978; 151(3):384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)

9. Lojda Z., Gossrau R., Schiebler T. [Enzyme histochemistry: a laboratory manual]. Moscow: Mir; 1982 (in Russian).

10. Duttaroy A.K., Basak S. Maternal fatty acid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetoplacental development. *Front. Physiol.* 2022; 12:787848. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.787848>

11. Bénéit P., Goncalves J., El Khoury R., Rak M., Favier J., Gimenez-Roqueplo A.P., Rustin P. Succinate dehydrogenase, succinate, and superoxides: a genetic, epigenetic, metabolic, environmental explosive crossroad. *Biomedicines* 2022; 10(8):1788. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081788>

12. Moosavi B., Berry E.A., Zhu X.L., Yang W.C., Yang G.F. The assembly of succinate dehydrogenase: a key enzyme in bioenergetics. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019; 76(20):4023–4042. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03200-7>

13. Gray L.R., Tompkins S.C., Taylor E.B. Regulation of pyruvate metabolism and human disease. *Cell. Mol. Life Sci.* 2014; 71(14):2577–2604. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1539-2>

14. Stincone A., Prigione A., Cramer T., Wamelink M.M., Campbell K., Cheung E., Olin-Sandoval V., Grüning N.M., Krüger A., Tauqeer Alam M., Keller M.A., Breitenbach M., Brindle K.M., Rabinowitz J.D., Ralser M. The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2015; 90(3):927–963. <https://doi.org/10.1111/brv.12140>

15. Ratledge C. The role of malic enzyme as the provider of NADPH in oleaginous microorganisms: a reappraisal and unsolved problems. *Biotechnol. Lett.* 2014; 36(8):1557–1568. <https://doi.org/10.1007/s10529-014-1532-3>

16. Hospodar'ov D.V., Baïliak M.M., Lushchak V.I. [Free radical inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase in *Saccharomyces cerevisiae* in vitro]. *Ukr. Biochem. J.* 2005; 77(1):58–64 (in Ukrainian).

17. Dumitru I.F., Nechifor M.T. Decrease in yeast glucose-6-phosphate dehydrogenase activity due to oxygen free radicals. *Int. J. Biochem.* 1994; 26(2):229–233. [https://doi.org/10.1016/0020-711x\(94\)90150-3](https://doi.org/10.1016/0020-711x(94)90150-3)

18. Ho H.Y., Cheng M.L., Chiu D.T. Glucose-6-phosphate dehydrogenase--from oxidative stress to cellular functions and degenerative diseases. *Redox Rep.* 2007; 12(3):109–118. <https://doi.org/10.1179/135100007X200209>

19. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N., Gorikov N.N. [Effect of oxidative stress and fatty acids disbalance on the development of apoptosis in the placenta with cytomegalovirus infection in the first trimester]. *Acta Biomedica Scientifica* 2019; 4(2):16–22 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.2>

20. Lucenko M.T., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V. NO metabolism in red blood cells and the hemoglobin oxygenation in pregnant women with the cytomegalovirus infection exacerbation. *International Journal of Biomedicine* 2014; 4(3):151–154. [https://doi.org/10.21103/Article4\\_3\\_CR4](https://doi.org/10.21103/Article4_3_CR4)

21. de Almeida A.J.P.O., de Oliveira J.C.P.L., da Silva Pontes L.V., de Souza Júnior J.F., Gonçalves T.A.F., Dantas S.H., de Almeida Feitosa M.S., Silva A.O., de Medeiros I.A. ROS: Basic concepts, sources, cellular signaling, and its implications in aging pathways. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022; 2022:1225578. <https://doi.org/10.1155/2022/1225578>

---

**Информация об авторах:**

**Author information:**

**Инна Викторовна Довжикова**, 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: [dov\\_kova100@rambler.ru](mailto:dov_kova100@rambler.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8938-3594>

**Inna V. Dovzhikova**, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, 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: [dov\\_kova100@rambler.ru](mailto:dov_kova100@rambler.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8938-3594>

**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](mailto:ishutina-na@mail.ru)

**Natalia A. Ishutina**, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, 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](mailto: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](mailto:irina-andrievskaja@rambler.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

**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: [irina-andrievskaja@rambler.ru](mailto:irina-andrievskaja@rambler.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

**Николай Николаевич Дорофиев**, канд. мед. наук, старший 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: dorofienko-nn@mail.ru

**Nikolay N. Dorofienko**, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, 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: dorofienko-nn@mail.ru

---

*Поступила 13.01.2023  
Принята к печати 30.01.2023*

*Received January 13, 2023  
Accepted January 30, 2023*

---