

ОСОБЕННОСТИ КИСЛОРОДНОГО ОБМЕНА МЕЖДУ МАТЕРЬЮ И ПЛОДОМ ПРИ РЕЦИДИВЕ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ

М.Т.Луценко, И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина, А.Г.Мироненко

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22*

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются особенности кислородного обмена у 40 рожениц с рецидивом в третьем триместре герпес-вирусной инфекции (титр антител IgG 1:12800) и причины, способствующие снижению трансплацентарной передачи кислорода в кровь плода. В эритроцитах периферической крови рожениц данной группы выявлено уменьшение антиокислительных свойств супероксиддисмутазы, накопление продуктов липопероксидации (ТБК-активные продукты, лизофосфатидилхолин) при высокой фосфолипазной активности усиливало окислительную денатурацию основных мембранных белков цитоскелета (спектрина, анкирина, белка полосы 3 и 4.1), повышало микровязкость, снижало деформируемость мембран и приводило к эхиноцитарной трансформации эритроидных клеток. На этом фоне определялось нарушение состава и свойств гемоглобина. Отмечалось увеличение термолabileй фракции, что при высоком уровне 2,3-дифосфоглицериновой кислоты способствовало уменьшению формирования оксигемоглобина, pO_2 крови и поступления кислорода к тканям плаценты. В супернатанте гомогенатов плацент от женщин данной группы было отмечено снижение содержания белка теплового шока Hsp70 и проапоптотического белка Bcl-2, увеличение уровня цитохрома C и активности каспазы-3, что приводило к росту числа ядер синцитиотрофобласта в состоянии апоптоза. При исследовании структуры фетоплацентарного барьера выявлено усиление синтеза соединительнотканых волокнистых структур в строме ворсин, что увеличивало расстояние от базальной мембраны синцитиотрофобласта до сосудов. Полученные результаты указывают на важную роль активной герпес-вирусной инфекции в нарушении кислородного обмена между кровью матери и плода.

Ключевые слова: герпес-вирусная инфекция, беременность, кислородтранспортная функция эритроцитов.

SUMMARY

THE FEATURES OF OXYGEN EXCHANGE BETWEEN A MOTHER AND A FETUS UNDER THE RELAPSE OF HERPESVIRUS INFECTION IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

M.T.Lutsenko, I.A.Andrievskaya, N.A.Ishutina, A.G.Mironenko

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

The article shows the features of the oxygen exchange in 40 parturient women with the relapse of herpesvirus infection in the third trimester (antibody titer IgG 1:12800) and the causes of the decrease of transplacental transference of oxygen in the fetus blood. In erythrocytes of the peripheral blood of parturient women of this group there was a decrease of antioxidant properties of superoxide scavenger; the accumulation of lipid peroxidation products (TBA-active products, lysophosphatidylcholine) at high phospholipase activity aggravated the oxidative denaturation of main membrane proteins of cytoskeleton (spectrin, ankirin and protein 3 and 4.1), increased the microviscosity, lowered the membrane deformation and led to echinocytosis transformation of erythroid cells. There was the disturbance of the composition and properties of hemoglobin against this background. There was also the increase of thermolabile fraction, which at the high level of 2.3 diphosphoglyceric acid contributed to the decrease of oxyhemoglobin formation, pO_2 in blood and the transference of oxygen to placenta tissue. In the supernatant fluid of placenta homogenates from women of this group there was a decrease of heat-shock protein Hsp70 and proapoptotic protein Bcl-2, the increase of cytochrome C level and the activity of caspase-3, which led to the growth of the number of syncytiotrophoblast nuclei in the condition of apoptosis. While studying the structure of fetoplacental barrier, the increase of synthesis of connective tissue fibre structures in the villi stroma was found out, which increased the distance from the basal syncytiotrophoblast membrane to the vessels. The obtained results prove an important role of active herpesvirus infection in the disturbance of oxygen exchange between a mother and a fetus.

Key words: herpesvirus infection, pregnancy, oxygen-transport function of erythrocytes.

Инфекционные заболевания, вызываемые герпес-вирусами, являются одними из наиболее распространенных и обуславливают развитие чрезвычайно широкого спектра клинических проявлений. Это определяет не только медицинскую, но и огромную социальную значимость проблемы. По данным глобального клинко-эпидемиологического обследования ИНМФ (International Herpes Management Forum), в котором нет информации по России (по причине отсутствия у нас учета заболеваемости), одним из наименее изученных вопросов, связанных с вирусом простого герпеса (ВПГ), особенно в нашей стране, является оценка реальной распространенности инфекции. Так, по данным

сероэпидемиологических исследований, показатель выявления антител к ВПГ-1, 2 в крови беременных составляет от 70 до 90% [9]. По нашим данным, среди беременных женщин, ранее редко болевших, титр антител IgG к ВПГ-1 1:12800 регистрируется в 30% случаев, в 50% фиксируется титр антител 1:6400, и только у 20% беременных обострение протекает с титром антител 1:3200 [10]. Среди инфицированных ВПГ беременных в 5-10 раз чаще, чем среди серонегативных женщин, встречаются случаи невынашивания, угрозы прерывания беременности, развития хронических форм фетоплацентарной недостаточности и, как следствие, внутриутробной гипоксии плода, задержки роста плода [9]. Все это характеризует состояние напряженности и адекватности адаптационных процессов в раннем постнатальном периоде, создавая условия для высокой заболеваемости новорожденных [13, 14]. Встречаются случаи генерализованных форм герпес-вирусной инфекции (ГВИ), что приводит к патоморфологическим изменениям в органах плода [11].

Цель исследования – выявить особенности кислородного обмена между матерью и плодом при реактивации ГВИ в третьем триместре гестации.

Материалы и методы исследования

Данная работа выполнялась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.), была одобрена комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепризнанными нормами международного права, от всех здоровых и больных лиц было получено информированное согласие. В исследование включено 40 серопозитивных рожениц с рецидивом ГВИ в третьем триместре гестации, у которых титр антител IgG к ВПГ-1 составил 1:12800 (основная группа) и 15 практически здоровых рожениц (контрольная группа), находившихся в стационаре Амурского областного перинатального центра (г. Благовещенск). У беременных симптоматически ГВИ проявлялась в виде гипертермии, тахикардии, повышения количества лейкоцитов в крови, везикулезных высыпаний на коже лица, увеличения подчелюстных лимфатических узлов. Клинический диагноз «реактивация герпес-вирусной инфекции» выставлен при комплексном исследовании периферической крови на наличие IgM или четырехкратного и более нарастания титра антител IgG к ВПГ-1 в парных сыворотках в динамике через 10 дней, ДНК ВПГ, индекса avidности IgG к ВПГ-1 65% и более. Критерием исключения явилось наличие острой первичной ГВИ, хронических TORCH-инфекций (краснуха, уреаплазма, токсоплазма, микоплазма, цитомегаловирус) в стадии обострения.

Для получения гомогената плодовая часть плаценты (ворсинчатый хорион) срезалась скальпелем небольшими пластинками площадью до 2-3 см и толщиной 1 мм. Кусочки ткани помещали в химические стаканы, содержащие 200 мл физиологического р-ра, отмывали от клеток крови, перемешивая на маг-

нитной мешалке в течение 15 мин. и подсушивали на фильтровальной бумаге. Затем ткань растирали пестиком в фарфоровой ступке и гомогенизировали до однородной массы. К полученному гомогенату добавляли физиологический р-р в объеме, равном изначальному весу ткани (на 1 г – 1 мл физиологического р-ра). Гомогенат замораживали при -20°C в течение суток. Затем его размораживали и центрифугировали при 1500 g при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ в течение 15 мин. Надосадочную жидкость разливали мелкими аликвотами и хранили при -20°C до проведения иммуноферментного анализа.

Морфологию эритроцитов, средний диаметр, среднее отклонение, площадь поверхности определяли компьютерно-цитометрическим методом на аппарате Mekos (Москва, регистрационное удостоверение МЗ РФ №29/10010198/1282-01). Индекс деформации эритроцитов (ID) рассчитывали по формуле:

$$ID = NS / [Nm(Dcp)^3 \times (1 + 3k^2)],$$

где N – количество исследуемых эритроцитов, S – среднее значение площади одного эритроцита, m – стандартное отклонение, Dcp – средний диаметр эритроцита, k – коэффициент вариации диаметра эритроцитов. Расчет k проводили по формуле: $k = m / Dcp$ [6].

Исследование белкового спектра мембран эритроцитов проводили с помощью вертикального одномерного диск-электрофореза в градиентном (7,5-10%) полиакриламидном геле в присутствии 0,1% р-ра додецилсульфата натрия по модифицированной методике U.Laemmli [12]. Полипептидные зоны окрашивали в 0,1% растворе Кумасси R-250. Идентификацию электрофореграмм проводили при длине волны 590-600 нм с помощью установки BioDoc Analyze Biometra (Германия). Концентрацию 2,3-дифосфоглицериновой кислоты (2,3-ДФГ) определяли по прописи И.С.Лугановой и М.Н.Блиновой [2]. Уровень оксигемоглобина и метгемоглобина оценивали по методу Эвелина и Мэллой [1]. Содержание термостабильного и термолабильного гемоглобинов оценивали по Н.А.Дидковскому и соавт. [4]. Исследование кислотно-щелочного равновесия и газов крови проводили на портативном анализаторе IRMA TruPoint (США). Измерение микровязкости мембран эритроцитов проводили методом латеральной диффузии гидрофобного флюоресцентного зонда пирена на спектрофотометре Hitachi (Япония). Для определения микровязкости липидного бислоя находили интенсивность флюоресценции пирена при длине волны возбуждения 334 нм. Длина волны мономеров – 395 нм, длина волны эксимеров – 470 нм. Для определения микровязкости зоны белок-липидных контактов длина волны возбуждения была 286 нм, длина волны мономеров – 395 нм, длина волны эксимеров – 470 нм. Оценка микровязкости основывается на вычислении коэффициента эксимеризации пирена ($K_{\text{экс}} = F_{470} / F_{395}$), который равен отношению интенсивности флюоресценции эксимеров к интенсивности флюоресценции мономеров. Коэффициент эксимеризации находится в обратной зависимости от микровязкости и обозначается как F_3 / F_M . ТБК-активные продукты определяли по методу В.Б.Гаврилова и соавт. [3]. Цитохром

С, каспазу 3 и Bcl-2 в супернатанте гомогената плаценты определяли иммуноферментным методом анализа на спектрофотометре Stat Fax 2100 (США) с помощью стандартных наборов «Bender MedSystems» (Австрия), белок теплового шока 70 (Hsp70) – наборами «ELISA Kits» (США), фосфолипазы A₂ – наборами «Cayman chemical» (США). Расчет индекса avidности и выявление типоспецифических антител к ВПГ-1 классов IgG и IgM и их титрование в парных сыворотках проводили с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). ДНК ВПГ-1 – методом ПЦР на аппарате ДТ-96 с использованием наборов НПО «ДНК-технология» (Москва). Оценку активности супероксиддисмутазы проводили на спектрофотометре Stat Fax 1900+ (США) с использованием наборов «RANDOX Laboratories Ltd.» (Англия).

Все расчеты производили с использованием программного пакета Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения проводили по критерию Колмогорова-Смирнова, гипотезу о статистической значимости различий двух выборок – по t-критерию Стьюдента. Показатели считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Известно, что процессы оксигенации и деоксигенации зависят, главным образом, от морфофункционального состояния мембран эритроцитов – ее деформируемости. Данное свойство эритроцитов обеспечивает поток крови на уровне микроциркуляторного русла и, тем самым, насыщение тканей кислородом. При высокой способности эритроцитов к деформации происходит адекватный потребностям организма перенос кислорода к тканям, а при снижении – развивается тканевая гипоксия.

Способность эритроцитов к деформации определяется вязкостно-эластическими свойствами мембраны, которые зависят от состава и свойств липид-белковых компонентов, а также отношением площади клетки к ее объему [5, 7, 8]. К основным белкам, определяющим эластические свойства мембраны, относят спектрин, анкирин и белок полосы 4.1. На долю спектрина приходится 25% всех мембранных белков. Молекулы α -спектрина и β -спектрина связываются с анкирином и белком полосы 4.1. Основная функция спектрина – сохранение формы эритроцита, регуляция подвижности белков и поддержание равновесия липидного бислоя. Белок полосы 3 – трансмембранный протеин, который участвует в переносе одновалентных ионов Na⁺ и K⁺ и обеспечивает формирование единого цитоскелетного комплекса за счет связи с анкирином, белком полосы 4.1, 4.2 и спектрином. Цитоскелет эритроцита играет важную роль в его способности к деформации и прохождению эритроцитов в микрокапиллярах. На свойства белков мембраны эритроцитов могут оказывать повреждающее действие такие факторы, как изменение кислотно-щелочного равновесия крови, гормонального фона и иммунных реакций, а также антигены вирусов. В процессах адсорбции участвуют периферические антигенпрезенти-

рующие белки – гликофорины.

При исследовании белкового спектра мембран эритроцитов крови рожениц с рецидивом ГВИ в третьем триместре гестации установлено снижение в сравнении с показателями здоровых рожениц количества α -спектрина, β -спектрина, анкирина, белков полос 3 и 4.1 при нарастании уровня актина и гликофорина (табл. 1).

Таблица 1

Белковый состав мембран эритроцитов периферической крови рожениц основной и контрольной групп (M $\pm$ m)

Белковые фракции, %	Титр антител IgG к ВПГ-1 1:12800	Контрольная группа
1 (α -спектрин)	6,93 $\pm$ 0,18*	7,89 $\pm$ 0,24
2 (β -спектрин)	7,65 $\pm$ 0,12*	8,74 $\pm$ 0,33
2.1 (анкирин)	2,55 $\pm$ 0,15*	4,02 $\pm$ 0,09
полоса 3	15,78 $\pm$ 0,29*	18,34 $\pm$ 0,19
полоса 4.1	3,47 $\pm$ 0,12*	4,38 $\pm$ 0,18
полоса 4.2	8,15 $\pm$ 0,41	7,25 $\pm$ 0,12
полоса 4.5	10,60 $\pm$ 0,33	10,34 $\pm$ 0,12
полоса 4.9	9,58 $\pm$ 0,18	9,19 $\pm$ 0,10
5 (актин)	9,62 $\pm$ 0,21*	8,87 $\pm$ 0,24
полоса 6	8,93 $\pm$ 0,16	8,34 $\pm$ 0,18
полоса 7	8,44 $\pm$ 0,13*	7,02 $\pm$ 0,14
8 (гликофорин)	7,62 $\pm$ 0,38*	5,64 $\pm$ 0,10

Примечание: здесь и далее * – достоверность различий по отношению к контролю при $p < 0,05$.

Такая модификация белков мембраны эритроцитов, по-видимому, будет определять характер взаимодействий между белками цитоскелета и интегральными белками, а также липидами, способствуя нарушению деформируемости с последующей трансформацией клеток, что подтверждалось данными эритрограммы. В мазках периферической крови рожениц с рецидивом ГВИ выявлено уменьшение процентного содержания дискоцитов при нарастании общего числа ригидных форм – эхиноцитов и дегенеративных форм (табл. 2). Средний диаметр и площадь эритроцитов были снижены, что при расчете индекса деформации (ID) приводило к уменьшению его значений.

В липидном спектре мембран эритроцитов периферической крови рожениц с рецидивом ГВИ также отмечались изменения в составе, что выражалось в уменьшении содержания фосфатидилэтаноламина, фосфатидилхолина, фосфатидилинозитола, тогда как уровень сфингомиелина, фосфатидилсерина и лизофосфатидилхолина увеличивался.

Одной из вероятных причин изменения количества фосфатидилэтаноламина явилась возможность превращения в фосфатидилхолин путем метилирования. Не

исключено и усиление гидролиза фосфатидилэтаноламина при действии на мембрану фосфолипазы A₂, что подтверждалось высокими показателями ее активности в группе рожениц с рецидивом ГВИ (табл. 3). Более того, увеличение содержания лизофосфатидилхолина приводило к нарушению упаковки фосфолипидов, разрушению гидрофобной области липидного бислоя, в результате чего происходило снижение текучести и увеличение микровязкостных свойств эритроидных клеток. Данный факт подтверждался уменьшением средних показателей флюоресценции липотропного

зонда пирен в липидном бислое и интенсивности параметров зоны липид-белковых контактов (табл. 3).

К факторам, способствующим агрегации белков мембраны и изменению фосфолипидного состава в сторону повышения ее микровязкости, также можно отнести обнаруженную в ходе исследования, интенсификацию процессов липопероксидации, что проявлялось в накоплении перекисей жирных кислот [7, 8] и их конечных свободнорадикальных ТБК-активных продуктов (табл. 3).

Таблица 2

Морфометрические показатели эритроцитов периферической крови рожениц основной и контрольной групп (M±m)

Показатели	Титр антител IgG к ВПГ-1 1:12800	Контрольная группа
Дискоциты, %	68,20±1,70*	92,50±3,10
Эхиноциты, %	6,60±0,27*	1,50±0,06
Мишеневидные, %	9,33±0,70*	1,00±0,03
Каплевидные, %	2,77±0,07	-
Дегенеративные формы, %	13,10±0,92*	5,00±0,75
Средний диаметр, мкм	6,77±0,54*	8,77±0,46
Площадь объекта, мкм ²	3742,2±22,36*	10686,0±101,32
ID, усл. ед.	0,02±0,003*	0,19±0,011

Таблица 3

Структурно-функциональные показатели липидов мембран эритроцитов периферической крови рожениц основной и контрольной групп (M±m)

Показатели		Титр антител IgG к ВПГ-1 1:12800	Контрольная группа
Фосфолипиды, %	фосфатидилэтаноламин	21,13±0,80*	26,56±0,70
	фосфатидилхолин	23,31±0,33*	31,46±0,42
	сфингомиелин	24,97±0,41*	18,04±0,21
	фосфатидилинозитол	6,19±0,15*	8,94±0,13
	фосфатидилсерин	11,90±0,25*	8,71±0,20
	лизофосфатидилхолин	12,50±0,41*	6,20±0,22
F ₃ /F _m липидный бислой, отн. ед.		0,61±0,05*	0,82±0,09
F ₃ /F _m липид-белковые контакты, отн. ед.		0,86±0,08*	1,21±0,04
ТБК-активные продукты, ммоль/л		28,15±0,97*	20,55±0,31
Фосфолипаза A ₂ , нг/мл		0,70±0,06*	0,45±0,08

Следует отметить, что с функциональным состоянием липидного бислоя и белков мембран эритроцитов в тесной взаимосвязи находятся конформационные изменения гемоглобина и мембраносвязанных ферментов. При анализе состояния гемоглобиновой системы у рожениц с рецидивом ГВИ, при низкой общей концентрации гемоглобина выявлено увеличение содержания термолабильной фракции (табл. 4). При этом антиокислительная способность супероксиддисмутазы была сниженной, что приводило к нарушению системности ингибирования активных форм кислорода, усиливающих окислительную денатурацию белковой части гемоглобина и появление нестойких форм. Вме-

сте с тем, высокие количества общего 2,3-ДФГ (табл. 4) способствовали «экранированию» структурно измененных молекул гемоглобина, что снижало образование его оксигенированной формы и приводило к уменьшению насыщения крови кислородом.

Следовательно, при действии на эритроциты антигенов ВПГ-1 мембрана становится ригидной и ее деформирующие свойства снижаются, что уменьшает площадь обмена с поверхностью синцитиотрофобласта плаценты и, в условиях сниженной способности гемоглобина к оксигенации, приводит к уменьшению трансплацентарной передачи кислорода в кровь плода.

Таблица 4
Показатели кислородтранспортной и
антиокислительной функции эритроцитов
периферической крови рожениц основной и
контрольной групп ($M \pm m$)

Показатели	Титр антител IgG к ВПГ-1 1:12800	Контрольная группа
Гемоглобин, г/л	100 $\pm$ 3,80*	115 $\pm$ 2,15
Термолабильный гемоглобин, %	25,86 $\pm$ 0,78*	12,78 $\pm$ 0,23
Оксигемоглобин, %	90,20 $\pm$ 0,47*	95,30 $\pm$ 0,51
pO ₂ , мм рт. ст.	27,60 $\pm$ 0,70*	41,60 $\pm$ 0,90
Общий 2,3-ДФГ, мкмоль/мл	7,05 $\pm$ 0,07*	5,77 $\pm$ 0,14
СОД, Ед/г Нб	230,37 $\pm$ 2,51*	402,73 $\pm$ 5,87

Вместе с тем следует заметить, что эффективность кислородного обмена по обе стороны барьера будет определяться не только морфофункциональным состоянием материнских эритроцитов, но и структурными свойствами фетоплацентарного барьера, который обеспечивает максимальное сближение материнского и плодового кровотока вследствие уменьшения толщины хориального эпителия и краевого расположения кровеносных сосудов. Так, при рецидиве в третьем триместре ГВИ количество ворсин плаценты, в которых расстояние от ближайших сосудов до базальной мембраны синцитиотрофобласта в среднем составило 6,20 $\pm$ 0,52 мкм (в контрольной группе – 1,30 $\pm$ 0,23 мкм; $p < 0,05$), увеличивалось до 50%, а в некоторых случаях и до 70%. Следствием установленных закономерностей явилась дезорганизация синтеза соединительнотканых волокнистых структур стромы – коллагенов III, IV и V типов, что приводило к ограничению проницаемости плаценты.

Следует указать и на то, что при непосредственном контакте поверхности ворсин с материнской кровью, которое сопровождалось прямым вирусным или опосредованным макрофагами и цитотоксическими NK-лимфоцитами TNF α -зависимым действием на синцитиотрофобласт, отмечалась инициация энзиматического каспазного каскада, которая приводила к индукции апоптоза ядер хориального эпителия. Доказательством явилось повышение в плаценте женщин основной группы активности каспазы 3 (табл. 5), что инициировало апоптотические изменения ядер синцитиотрофобласта. Число таких ядер при цитоморфометрическом исследовании плацент в данной группе увеличивалось до 3,55 $\pm$ 0,03% (контрольная группа – 1,5 $\pm$ 0,06%; $p < 0,05$). Вместе с тем, в результате структурных нарушений матрикса митохондрий в гомогенате плацент выявлялись повышенные количества цитохрома C, который также является индуктором апоптоза (табл. 5).

Наряду с морфофункциональными изменениями в ядрах (апоптоз) при рецидиве в третьем триместре ГВИ отмечались нарушения структуры цитозоля син-

цитиотрофобласта ворсин. Важным доказательством явилось развитие дисбаланса между синтетическими процессами, связанными с секрецией белка p53 и Bcl-2, имеющих разнонаправленный характер действия при повреждении клеток вирусными агентами. Эта закономерность проявлялась в повышении уровня белка p53 и, наоборот, снижении значений Bcl-2 (табл. 5), что приводило к дисрегуляции каскада энзиматических реакций, в том числе тех, которые обеспечивают конформационную стабильность и нативные свойства цитозольных и митохондриальных белков, а также ферментов дыхания и дыхательного фосфорилирования, ответственных за синтез АТФ. Одним из таких белков является белок теплового шока Hsp-70, показатели которого в супернатанте гомогенатов плацент от женщин с рецидивом ГВИ снижались (табл. 5), что свидетельствовало об инициации протеолитических процессов, повышающих вероятность появления конгломератов денатурированных белков с белками Hsp-70, уменьшающих концентрацию его свободной формы.

Таблица 5
Факторы апоптотического и
противоапоптотического действия в
гомогенате плацент рожениц основной и
контрольной групп ($M \pm m$)

Показатели	Титр антител IgG к ВПГ-1 1:12800	Контрольная группа
TNF α , пг/мл	89,90 $\pm$ 0,34*	11,60 $\pm$ 0,09
Каспаза 3, нг/мл	103,70 $\pm$ 0,80*	19,00 $\pm$ 0,80
Bcl-2, пг/мл	28,14 $\pm$ 0,79*	5,80 $\pm$ 0,02
p53, Ед/мл	4,52 $\pm$ 0,06*	0,74 $\pm$ 0,03
Hsp-70, нг/мл	22,30 $\pm$ 0,90*	56,10 $\pm$ 0,60
Цитохром C, пг/мл	18,80 $\pm$ 0,08*	10,02 $\pm$ 0,07

Анализируя весь комплекс изменений, возникающих в плаценте при рецидиве ГВИ в третьем триместре гестации, становится понятным значение структурно-функциональных перестроек хориального эпителия в нарушении его барьерных свойств. В результате фетоплацентарный барьер становится проницаемым для таких патогенных факторов, как ВПГ, циркулирующие иммунные комплексы и свободнорадикальные продукты, что при сниженном кислородном метаболизме в организме матери приводит к недостаточной трансплацентарной передаче кислорода в кровь плода и создает угрозу формирования внутриутробной гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимические методы исследования в клинике: справочник / под ред. А.А.Покровского. М.: Медицина, 1969. 652 с.
2. Виноградова И.А., Багрянцева С.Ю., Девиз Г.В. Метод одновременного определения 2,3ДФГ и АТФ в эритроцитах // Лаб. дело. 1980. №7. С.424–426.
3. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окис-

ления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопр. мед. химии*. 1987. №1. С.118–121.

4. Дидковский Н.А., Филиппова А.В., Идельсон Л.И. Методы диагностики гемолитических анемий, обусловленных нестабильными патологическими гемоглобинами // *Лаб. дело*. 1971. №3. С.154–159.

5. Зверко В.Л., Ракуть В.С., Зинчук В.В. Патогенетическое значение деформируемости эритроцитов в механизмах развития гестоза // *Мед. новости*. 1999. №7. С.51–52.

6. Зинчук В.В. Методика измерения деформируемости эритроцитов // *Здравоохран. Белоруссии*. 1989. №12. 97–98.

7. Изменение микровязкости мембран эритроцитов крови у беременных, инфицированных вирусом герпеса / Н.А.Ишутина [и др.] // *Бюл. физиол. и патол. дыхания*. 2006. Вып.23 (приложение). С.16–17.

8. Ишутина Н.А. Зависимость микровязкости мембран эритроцитов от фосфолипидного состава при беременности осложненной герпес-вирусной инфекцией // *Бюл. физиол. и патол. дыхания*. 2008. Вып.8. С.25–28.

9. Кицак В.Я. Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных: методический материал. Кольцово: Вектор-Бест, 2004. 84 с.

10. Фетоплацентарная система при обострении герпес-вирусной инфекции во время беременности / М.Т.Луценко [и др.]. Новосибирск-Благовещенск, 2010. 245 с.

11. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Довжикова И.В. Морфофункциональная характеристика фетоплацентарного комплекса у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции, и патоморфологические изменения в органах плода // *Архив патологии*. 2010. №4. С.47–49.

12. Маурер Г. Диск-электрофорез. Теория и практика электрофореза в полиакриламидном геле: пер. с нем. М.: Мир, 1971. 247 с.

13. BDNF protect against spatial memory deficits following neonatal hypoxia-ischemia / C.R.Almli [et al.] // *Exp. Neurol.* 2000. Vol.166, №1. P.99–114.

14. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen / M.Vento [et al.] // *J. Pediatr.*

2003. Vol.142, №3. P.240–246.

REFERENCES

1. Pokrovskiy A.A., editor. *Biokhimeskie metody issledovaniya v klinike* [Biochemical research methods in clinic]. Moscow: Meditsina; 1969

2. Vinogradova I.A., Bagryantseva S.Y., Deviz G.V. *Laboratornoe delo* 1980; 7:424–426.

3. Gavrilov V.G., Gavrilova A.R., Mazhul' L.M. *Voprosy meditsinskoy khimii* 1987; 1:118–121.

4. Didkovskiy N.A., Filippova A.V., Idelson L.I. *Laboratornoe delo* 1971; 3:154–159.

5. Zverko V.L., Rakut W.S., Zinchuk V.V. *Meditsinskie novosti* 1999; 7:51–52.

6. Zinchuk V.V. *Zdravookhranenie Belorussii* 1989; 12:97–98.

7. Ishutina N.A., Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Bolelova S.M. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2006; 23 (Suppl):16–17.

8. Ishutina N.A. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2008; 28:25–28.

9. Kitsak V.Ya. *Virusnye infektsii beremennykh: patologiya ploda i novorozhdennykh* [Virus infections of pregnant women: the pathology of the fetus and newborn]. Kol'tsovo: Vektor-Best; 2004.

10. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Solov'eva A.S. *Fetoplatsentarnaya sistema pri obostrenii herpes-virusnoy infektsii vo vremya beremennosti* [Fetoplacental system at the exacerbation of herpesvirus infection during pregnancy]. Novosibirsk–Blagoveshchensk; 2010.

11. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V. *Arkhiv patologii* 2010; 4: 47–49.

12. Maurer H.R. Disk-elektroforez. *Teoriya i praktika elektroforeza v poliakrilamidnom gele* [Disk electrophoresis. Theory and Practice of Electrophoresis in Polyacrylamide Gel]. Moscow; 1971:

13. Almli C.R., Levy T.J., Han B.H., Shah A.R., Gidday J.M., Holtzman D.M. BDNF protect against spatial memory deficits following neonatal hypoxia-ischemia. *Exp. Neurol.* 2000; 166: 99–114.

14. Vento M., Asensi M., Sastre J., Lloret A., Garcia-Sala F., Viña J. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. *J. Pediatr.* 2003; 142(3): 240–246.

Поступила 16.12.2013

Контактная информация

Михаил Тимофеевич Луценко,

доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, руководитель лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: Lucenkomt@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Mikhail T. Lutsenko,

MD, PhD, Professor, Academician RAMS, 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 SB RAMS,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: Lucenkomt@mail.ru