

МАЛОНОВЫЙ ДИАЛЬДЕГИД И ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ АЛЬФА
ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Н.А.Ишутина, И.А.Андреевская, Н.Н.Дорофиев

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

Целью настоящего исследования было изучение активности процессов перекисного окисления липидов во взаимосвязи с содержанием провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей альфа (TNF α) при цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в III триместре гестации в зависимости от титра антител IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ). Обследовано 60 беременных женщин в III триместре гестации, в возрасте 21-38 лет с установленным диагнозом хронической ЦМВИ. Пациентки основной группы были разделены на 2 подгруппы: подгруппа А – 30 женщин с реактивацией ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1:1600), подгруппа Б – 30 женщин с титром антител IgG к ЦМВ 1:800. В группу сравнения вошли 30 женщин с физиологическим течением беременности, сопоставимых по сроку гестации и возрасту с основной группой. В результате проведенного исследования можно заключить, что активация процессов перекисного окисления, регистрируемая по содержанию малонового диальдегида (MDA) в сыворотке крови беременных с ЦМВИ, сопряжена с увеличением концентрации провоспалительного цитокина – TNF α . Данные показатели зависят от титра антител IgG к ЦМВ. При титре антител IgG к ЦМВ 1:1600 содержание TNF α в периферической крови женщин увеличивалось в 2,7 раза ($p<0,001$), MDA – в 1,8 раз ($p<0,001$); при титре антител IgG к ЦМВ 1:800 – в 1,5 раза ($p<0,001$) и 1,3 раза ($p<0,001$), соответственно. Полученные данные позволяют судить о возможном присоединении воспалительных осложнений и обосновано подойти к выбору тактики ведения беременных с ЦМВИ, т.е. проведению дезинтоксикационной терапии.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, фактор некроза опухолей альфа, малоновый диальдегид.

SUMMARY

MALON DIALDEHYDE AND TUMOR
NECROSIS FACTOR ALPHA AT
CYTOMEGALOVIRUS INFECTION
DURING PREGNANCY

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

The purpose of this study was to investigate the activity of lipid peroxidation in relation to the content of

the proinflammatory cytokine of tumor necrosis factor alpha (TNF α) at cytomegalovirus infection (CMVI) in the III trimester of gestation, depending on the titer of IgG antibodies to cytomegalovirus (CMV). A total of 60 pregnant women in the III trimester of gestation, aged 21-38 years, and diagnosed with chronic CMVI were examined. The patients of the main group were divided into two subgroups: subgroup A – 30 women with reactivation of CMVI (titer of IgG antibodies to CMV 1:1600), subgroup B – 30 women with a titer of IgG antibodies to CMV 1:800. The comparison group included 30 women with physiological pregnancy, comparable by gestational period and age with the main group. After the study we can conclude that the activation of peroxidation recorded by malondialdehyde (MDA) content in the blood serum of pregnant women with CMVI is associated with an increase in the concentration of proinflammatory cytokines – TNF α . These figures depend on the titer of IgG antibodies to CMV. When there is the titer of IgG antibodies to CMV 1:1600, the content of TNF α in peripheral blood of women became 2.7 times more ($p<0.001$), of MDA 1.8 times more ($p<0.001$); at titer of IgG antibodies to CMV 1:800 it was 1.5 times ($p<0.001$) and 1.3 times more ($p<0.001$), respectively. The data obtained allow us to suggest the possible accession of inflammatory complications and reasonable approach to the choice of tactics for pregnant women with CMVI, i.e. to conduct detoxification therapy.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, tumor necrosis factor alpha, malondialdehyde.

Воспалительные процессы в организме, вызываемые инфекционными факторами, имеют в своей основе процессы деструкции мембран клеток [1, 7]. Первичные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), будучи веществами весьма нестойкими, довольно быстро разрушаются с образованием вторичных продуктов ПОЛ: альдегидов, кетонов, спиртов и эпоксинов. Среди них наиболее известен малоновый диальдегид (*malondialdehyde* – MDA), определяемый по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) и поэтому составляющий основной компонент группы так называемых ТБК-активных веществ. Реагируя с SH- и CH₃-группами белков, MDA изменяет активность ферментов: цитохромоксидазы (подавляя тем самым тканевое дыхание), гидролазы, осуществляющей превращение холестерина в желчные кислоты [8].

Образующиеся в процессах ПОЛ активные формы кислорода обладают прямой цитотоксичностью [11], что приводит к повышению уровня низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов, средне-

молекулярных пептидов, тем самым, оказывая влияние на количественную характеристику иммуннокомпетентных клеток, концентрацию провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей альфа (*tumor necrosis factor alpha* – TNF α) [8]. Высокие концентрации TNF α обнаруживаются при инфицировании организма беременных патогенными факторами [3, 5, 10]. TNF α отвечает за увеличение микробицидности гранулоцитов, продукции нейтрофилами H₂O₂, синтез острофазных белков и является эндогенным медиатором воспалительных реакций организма, а также может характеризовать степень эндогенной интоксикации [8].

Цель работы – изучить активность процессов ПОЛ во взаимосвязи с содержанием провоспалительного цитокина TNF α при цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в III триместре гестации в зависимости от титра антител IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ).

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 60 беременных женщин в III триместре гестации, в возрасте 21–38 лет с установленным диагнозом хронической ЦМВИ. Клинический диагноз – обострение ЦМВИ – устанавливался при комплексном исследовании периферической крови на наличие IgM или четырехкратного и более нарастания титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней, индекса авидности более 65%, а также ДНК ЦМВ. Верификация ЦМВ, определение типоспецифических антител, индекса авидности осуществлялись методами ИФА на спектрофотометре Stat Fax-2100 (США) с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), выявление ДНК ЦМВ методами ПЦР проводилось на аппарате ДТ-96 с использованием наборов НПО «ДНК-технология» (Москва).

Пациентки основной группы были разделены на 2 подгруппы: подгруппа А – 30 женщин с реактивацией ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1:1600), подгруппа Б – 30 женщин с реактивацией ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1:800). В группу сравнения вошли 30 женщин

с физиологическим течением беременности, сопоставимых по сроку гестации и возрасту с основной группой.

Оценку активности реакций ПОЛ проводили по содержанию MDA в сыворотке крови с применением ТБК по методу В.Б. Гаврилова и соавт. [2]; определение концентрации TNF α проводили ИФА, используя набор реактивов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Работа была выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.) и 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. У всех пациенток было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях и согласие этического комитета на проведение исследования.

Статистическая обработка и анализ данных осуществлялась с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica 6.1. Анализируемые в работе количественные данные имели нормальное распределение, поэтому рассчитывалась достоверность различий значений по Стьюденту. Для оценки тесноты связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (r). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы р принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных результатов показал (табл.), что у женщин подгруппы А концентрация TNF α в сыворотке периферической крови увеличивалась в 2,7 раза (p<0,001) по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы. В подгруппе Б концентрация TNF α в сыворотке крови была увеличена лишь в 1,5 раза (p<0,001).

Таблица

Содержание TNF α и MDA в сыворотке крови беременных с ЦМВИ (M $\pm$ m)

Показатель	Контрольная группа	Подгруппа А	Подгруппа Б
MDA, mmol/L	0,99 $\pm$ 0,06	1,78 $\pm$ 0,02*	1,28 $\pm$ 0,01*
TNF α , pg/mL	25,0 $\pm$ 0,13	66,9 $\pm$ 0,68*	37,0 $\pm$ 0,16*

Примечание: * – различия по отношению к контролю статистически значимы (p<0,001).

Изучение содержания MDA в сыворотке крови беременных с реактивацией ЦМВИ выявило следующие закономерности. Было установлено, что у женщин подгруппы А наблюдалось повышение содержания MDA в сыворотке крови в среднем в 1,8 раз (p<0,001), тогда как у пациенток подгруппы Б в 1,3 раза (p<0,001), (таблица).

При анализе взаимосвязи соотношения концентрации TNF α в сыворотке периферической крови беременных подгруппы А с соотношением концентрации

MDA отмечалась прямая связь между данными показателями (r=0,76; p<0,001).

В результате проведенного исследования установлено, что у пациенток с реактивацией ЦМВИ в III триместре наблюдалась активация процессов ПОЛ, о чем свидетельствовал рост конечных продуктов липопероксидации – MDA при снижении антиоксидантного потенциала, выражающегося уменьшением концентрации α -токоферола [4], играющего значительную роль не только в контроле свободнорадикального окисле-

ния, но и в регуляции функционального состояния иммунной системы и баланса цитокинов [13]. Результаты, полученные нами, свидетельствуют, что антигены ЦМВ приводит к усиленному выбросу в периферическую кровь беременных цитокинов провоспалительного действия – TNF α . Данные корреляционного анализа подтверждают связь продукции TNF α с активностью процессов ПОЛ при титре антител IgG к ЦМВ 1:1600. Избыточная продукция TNF α в периферической крови беременных с ЦМВИ на фоне повышения концентрации MDA может указывать на наличие проявлений системного воспаления. Сохранение высоких концентраций маркеров воспалительных реакций в периферической крови женщин свидетельствует о снижении антиэндоксинного иммунитета и недостаточной детоксицирующей функции организма при беременности, что может приводить к эндотоксикозу и повлиять на состояние фетоплацентарного комплекса [6]. В работе О.С.Шубиной и соавт. [12] показано негативное влияние эндотоксинов на структуру плацентарной ткани. По мнению других авторов, увеличение показателей маркеров воспаления вызывает поражение эндотелия сосудов с нарушением его тромборезистентных свойств, играющих ключевую роль в регуляции гемостаза [9]. Следовательно, определение содержания TNF α и MDA в периферической крови беременных с реактивацией ЦМВИ вносит существенный вклад в патогенез данного заболевания и может служить маркером воспалительных реакций.

Таким образом, в результате проведенного исследования можно заключить, что реактивация ЦМВИ у беременных в III триместре сопряжена с активацией процессов ПОЛ, о чем свидетельствовал рост конечного продукта – MDA. Увеличение концентрации продуктов ПОЛ – MDA имеет тесную взаимосвязь с уровнем TNF α и зависит от титра антител IgG к ЦМВ. Полученные данные позволяют судить о возможном присоединении воспалительных осложнений, и обосновано подойти к выбору тактики ведения беременных с ЦМВИ, то есть к проведению дезинтоксикационной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В.А. Перекисное окисление, биоэнергетика в механизме стресса // Нарушение биоэнергетики в патологии и пути их восстановления: сб. мат. симпозиума. М., 1993. С.27–31.
2. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопр. мед. химии. 1987. №1. С.118–122..
3. Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в периферической крови у беременных с герпес-вирусной инфекцией // Сиб. мед. журнал (Иркутск). 2013. Т.118, №3. С.33–36.
4. Ишутина Н.А., Дорофиев Н.Н. Пероксидация липидов при беременности, осложненной цитомегаловирусной инфекцией // Бюл. физиол. и патол. дыхания.

2014. Вып.54. С.66–69.

5. Козлова С.Н., Топорисhev Ю.А. Иммунофенотипирование лимфоцитов и уровень цитокинов сыворотки крови у беременных с вирусным гепатитом С // Цитокины и воспаление. 2004. Т.3, № 3. С.10–16.
6. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор) / Л.И.Колесникова [и др.] // Бюл. СО РАМН. 2012. Т.32, №1. С.58–66.
7. Луценко М.Т. Фосфолипиды при нарушении дыхательной функции организма. Благовещенск: АмГУ, 2006. 164 с.
8. Маржохова М.Ю., Афашагова М.М., Маржохова А.Р. Малоновый диальдегид и фактор некроза опухолей α как показатели синдрома интоксикации при рожистом воспалении // Клин. лаб. диагностика. 2011. №5. С.20–22.
9. Путилова Н.В., Башмакова Н.В., Пестряева Л.А. Роль синдрома эндогенной интоксикации в патогенезе тромбофилий // Урал. мед. журн. 2008. №12. С.59–62.
10. Соловьева А.С., Луценко М.Т. Регуляторное влияние цитокинов на системный иммунный ответ во время беременности на фоне герпес-вирусной инфекции // Новые мед. технологии. 2009. №3. С.38–41.
11. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно-клеточные механизмы индукции свободнорадикального окисления в условиях патологии // Соврем. пробл. науки и образования. 2006. №6. С.21–26.
12. Шубина О.С. Влияние эндогенной интоксикации на строение плаценты // Фундаментальные исследования. 2004. №4. С.21–24.
13. Azzi A., Stocker A. Vitamin E: non-antioxidant roles // Prog. Lipid Res. 2000. Vol.39, №3 P.231–255.

REFERENCES

1. Baraboy V.A. *Narushenie bioenergetiki v patologii i puti ikh vosstanovleniya: sbornik materialov simpoziuma* (Violation of bioenergy in the pathology and ways to restore: proceedings of the symposium). Moscow; 1993: 27–31.
2. Gavrilo V.B., Gavrilo A.R., Mazhul' L.M. *Vo-prosy meditsinskoy khimii* 1987; 1:118–122.
3. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkursk)* 2013; 118(3):33–36.
4. Ishutina N.A., Dorofienko N.N. Lipid peroxidation in pregnancy complicated by cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologi i patologii dyhaniya – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2014; 54:66–69 (in russian).
5. Kozlova S.N., Toporishchev Yu.A. *Tsitokiny i vospalenie* 2004; 3(3):10–16.
6. Kolesnikova K.I., Grebenkina L.A., Darenskaya M.A., Vlasov B.Ya. *Bulleten' sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* 2012; 32(1):58–66.
7. Lutsenko M.T. *Fosfolipidy pri narushenii dykhatel'noy funktsii organizma* [Phospholipids of respiratory function disorders]. Blagoveshchensk; 2006.
8. Marzhokhova M.Yu., Afashagova M.M.,

Marzhokhova A.R. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2011; 5:20–22.

9. Putilova N.V., Bashmakova N.V., Pestryaeva L.A. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 12:59–62.

10. Solov'eva A.S., Lutsenko M.T. *Novye meditsinskie tekhnologii* 2009; 3:38–41.

11. Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova

M.N. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2006; 6:21–26.

12. Shubina O.S. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2004; 4:21–23.

13. Azzi A., Stocker A. Vitamin E: non-antioxidant roles. *Prog. Lipid Res.* 2000; 39(3):231–255.

Поступила 03.02.2015

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина,

доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

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

E-mail: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina,

PhD, Senior 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