

УДК 618.36-06(611-018.74+547.218.7):618.39]578.825.12:616-036.65

DOI: 10.36604/1998- 5029-2020-78-116-121

## ПОКАЗАТЕЛИ СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И ДОКОЗАГЕКСАЕНОВОЙ КИСЛОТЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С УГРОЖАЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, Н.Г.Приходько

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

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Определить показатели сосудисто-эндотелиального фактора роста и докозагексаеновой кислоты у женщин с угрожающим течением беременности ранних сроков, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией в стадии обострения. **Материалы и методы.** В исследование включены 74 женщины на сроке гестации 7-12 недель, из них 38 женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции и начавшимся самопроизвольным выкидышем (основная группа) и 36 без таковой патологии (контрольная группа). Материалом для исследования служили периферическая кровь, моча и соскоб буккального эпителия. Антитела IgM и G к цитомегаловирусу, низкоавидные IgG (индекс авидности) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. ДНК цитомегаловируса выявляли методом ПЦР-анализа в режиме реал-тайм. Показатели сосудисто-эндотелиального фактора роста устанавливали методом иммуноферментного анализа. Содержание докозагексаеновой кислоты анализировали с помощью метода капиллярной газожидкостной хроматографии. **Результаты.** Концентрация сосудисто-эндотелиального фактора роста в сыворотке крови у беременных основной группы была в 1,7 раза ( $p<0,001$ ) ниже по сравнению с аналогичным показателем беременных контрольной группы. Аналогичная динамика изменений была установлена для докозагексаеновой кислоты, концентрация которой определялась ниже показателя контрольной группы в 1,4 раза ( $p<0,001$ ). **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют, что обострение цитомегаловирусной инфекции на ранних сроках беременности ассоциировано со значимым уменьшением показателей сосудисто-эндотелиального фактора роста и докозагексаеновой кислоты, имеющим неблагоприятные эффекты на ангиогенез и развитие плаценты, исход беременности.

**Ключевые слова:** самопроизвольный выкидыш, цитомегаловирусная инфекция, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, докозагексаеновая кислота.

## INDICATORS OF VASCULAR-ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND DOCOSAHEXAENOIC ACID IN PREGNANT WOMEN WITH THREATENING COURSE OF EARLY PREGNANCY ASSOCIATED WITH CYTOMEGALOVIRUS

N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, N.G.Prikhodko

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

**SUMMARY. Aim.** To determine the indices of vascular endothelial growth factor and docosahexaenoic acid in women with threatened early pregnancy associated with cytomegalovirus infection exacerbation. **Materials and methods.** The study included 74 women at a gestation period of 7-12 weeks, of which 38 women with exacerbation of cytomegalovirus

### 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, D.Sc. (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: ishutina-na@mail.ru

### Для цитирования:

Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Приходько Н.Г. Показатели сосудисто-эндотелиального фактора роста и докозагексаеновой кислоты у беременных женщин с угрожающим течением беременности ранних сроков, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.78. С.116–121. DOI: 10.36604/1998- 5029-2020-78-116-121

### For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Prikhodko N.G. Indicators of vascular-endothelial growth factor and docosahexaenoic acid in pregnant women with threatening course of early pregnancy associated with cytomegalovirus. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (78):116–121 (in Russian). DOI: 10.36604/1998- 5029-2020-78-116-121

infection and the onset of spontaneous miscarriage (main group) and 36 without such pathology (control group). The material for the study was peripheral blood, urine, and scraping of the buccal epithelium. Antibodies IgM and G to cytomegalovirus, low avidity IgG (avidity index) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Cytomegalovirus DNA was detected by real-time PCR analysis. Indicators of vascular endothelial growth factor were established by enzyme-linked immunoassay. The concentration of docosahexaenoic acid was analyzed using capillary gas-liquid chromatography. **Results.** The concentration of vascular endothelial growth factor in the blood serum in pregnant women in the main group was 1.7 times ( $p<0.001$ ) lower than in the control group. A similar dynamics of changes was established for docosahexaenoic acid, the concentration of which was 1.4 times lower than that of the control group ( $p<0.001$ ). **Conclusion.** The data obtained indicate that the exacerbation of cytomegalovirus infection in early pregnancy is associated with a significant decrease in vascular endothelial growth factor and docosahexaenoic acid, which has adverse effects on angiogenesis and growth of placenta, and pregnancy outcome.

*Key words:* spontaneous miscarriage, cytomegalovirus infection, vascular endothelial growth factor, docosahexaenoic acid.

Угрожающее течение беременности на ранних сроках представляет собой актуальную проблему современного акушерства, так как является полиэтиологическим состоянием, объединяющим различные нарушения, как в репродуктивной системе, так и в организме женщины в целом [1]. Нередко факт невынашивания связывают с инфекционным фактором, в частности, с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ) [2]. Угроза прерывания беременности существует у каждой четвертой женщины с обострением ЦМВИ [3, 4].

Рост и развитие плода зависят от функции плаценты и, главным образом, от плацентарного кровообращения. В свою очередь, правильное развитие плаценты определяется содружественным взаимодействием сосудистых факторов роста и их рецепторов [5–7]. К циркулирующим проангиогенным факторам роста, секретируемым плацентой, относят сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF-1), который во многом определяет процесс ангиогенеза плаценты и функциональную активность трофобласта [8].

Ангиогенез имеет решающее значение для успешной плацентации и дальнейшего развития беременности. Следовательно, факторы, его регулирующие, принимают непосредственное участие в ее развитии.

В последнее десятилетие активно изучают сосудистые факторы роста в контексте регуляции ангиогенеза и их роли в патологии беременности. Так, отечественными исследователями показано, что увеличение оксидативного стресса и дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами, такими как VEGF-1 и растворимых рецепторов к VEGF-1 (Flt-1, KDL/Flk-2, FLT-4), могут играть определенную роль в развитии эндотелиальной дисфункции [5]. Таким образом, недостаточная продукция VEGF-1 может являться одной из причин самопроизвольного выкидыша, так как VEGF-1 служит важным фактором плацентации и инвазии трофобласта.

В настоящее время появились литературные данные о вовлечении в процесс ангиогенеза длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК)  $\omega$ -3 семейства и их метаболитов [9]. Так, зарубежные авторы отмечают, что для транспорта ПНЖК необходим VEGF-1, снижение концентрации которого умень-

шает доступность кислот для эндотелиальных клеток. Это приводит к снижению образования противовоспалительных и ангиогенных факторов: липоксинов, резолвинов, протеинов и марезинов из ПНЖК, которые подавляют синтез IL-6, TNF $\alpha$ , окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, и увеличивают производство простациклина и оксида азота (II) [10].

Известны работы, в которых показано, что  $\omega$ -3 ПНЖК в условиях гипоксии активирует VEGF-1, способствующий ангиогенезу, путем активации мембранного рецептора GRP120 и ядерного рецептора PPAR $\gamma$ , и, таким образом, улучшает локальное индуцированное гипоксией воспаление жировой ткани и резистентность к инсулину [11]. Вышеперечисленные факторы как изолировано, так и в сочетании друг с другом могут свидетельствовать о нарушении инвазии вневорсинчатого трофобласта и развития сосудистого русла плаценты.

Цель исследования – определить показатели VEGF-1 и докозагексаеновой кислоты (ДГК) у женщин с угрожающим течением беременности ранних сроков, ассоциированным с ЦМВИ в стадии обострения.

### Материалы и методы исследования

В исследование включены 74 женщины на сроке гестации 7-12 недель, из них 38 женщин с обострением ЦМВИ и начавшимся самопроизвольным выкидышем (основная группа) и 36 без таковой патологии (контрольная группа). Средний возраст женщин основной группы был сопоставим с возрастом женщин контрольной группы и составил  $23,9\pm 0,5$  и  $24,4\pm 0,6$  года, соответственно ( $p>0,05$ ).

Критерием включения беременных в исследование явилось: информированное согласие женщины, лабораторно подтвержденное обострение хронической ЦМВИ на сроке 7-12 недель беременности, стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции. Критерии исключения: первичная ЦМВИ, обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии, наличие инфекций, передающихся половым путем.

Клинический диагноз первичной ЦМВИ устанавливали по наличию в периферической крови антител IgM к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности

<50%), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови или моче; обострение хронической ЦМВИ – по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности >65%), а также ДНК ЦМВ в соскобах с буккального эпителия.

Антитела IgM и G к ЦМВ, низкоавидные IgG (индекс авидности) определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). ДНК ЦМВ выявляли методом ПЦР-анализа в режиме реал-тайм на аппарате ДТ-96 с использованием наборов «НПО ДНК-технология» (Россия).

Материалом для исследования служили периферическая кровь, моча, соскоб буккального эпителия.

Концентрацию VEGF-1 определяли методом ИФА с использованием наборов ЗАО «БиоХимМак» (Москва). Содержание ДГК анализировали с помощью метода капиллярной газожидкостной хроматографии по методу, описанному J.P.Carreau, J.P.Dubacq [12].

В исследование были включены шесть здоровых добровольцев в возрасте 26-35 лет. При проведении исследования руководствовались принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200н от 01.04.2016 МЗ РФ. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного пакета Statistica 6.0. Проверку гипотезы о соответствии совокупностей количественных признаков закону нормального распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае подчинения распределения признака закону нормального распределения данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки (m). Для определения значимости различий использовался критерий Стьюдента (t).

### Результаты исследования и их обсуждение

При анализе содержания в сыворотке крови VEGF-1 в группах наблюдения выявлены существенные различия (табл.). Так, концентрация VEGF-1 у беременных основной группы была в 1,7 раз ( $p<0,001$ ) ниже по сравнению с аналогичным показателем беременных контрольной группы. Аналогичная динамика изменений была установлена для ДГК, концентрация которой определялась ниже показателя контрольной группы в 1,4 раза ( $p<0,001$ ).

Причиной выявленных закономерностей изменения содержания ДГК является вызываемая обострением ЦМВИ активация процессов перекисного окисления липидов [13], в результате чего образуются активные

формы кислорода (АФК), вызывающие дефицит антиоксидантной активности и увеличение гидратированных продуктов  $\omega$ -3 ПНЖК, в том числе ДГК [14]. Есть данные о том, что ДГК улучшает нитрозо-окислительно-восстановительный баланс, модулируя выработку оксида азота (II) /  $O_2^-$ , инициируя тем самым VEGF-1 опосредованную ангиогенную передачу сигналов в эндотелиальных клетках микрососудов [15]. Возможно, наиболее значимым фактором транскрипции, связанным с передачей сигналов АФК, является ядерный транскрипционный фактор-kB (NF-kB). Увеличение продукции АФК, как показано в ряде работ, может привести к увеличению экспрессии NF-kB и усилению регуляции факторов, участвующих в ангиогенезе [16]. Более того, добавление  $H_2O_2$  к эндотелиальным клеткам *in vivo* приводит к повышенной экспрессии мРНК VEGFR-2 через АФК и NF-kB пути. В дополнение к ангиогенным факторам, индуцирующим NF-kB, и экспрессии их рецепторов, он также может активироваться ангиогенными факторами, такими как VEGF-1 [7]. Такая взаимосвязь может потенциально изменять ангиогенный ответ, запускаемый клеточным окислительным стрессом. В исследовании показано, что инактивация VEGF-1 приводила к гибели эмбриона при сроке 11-12 дней [17]. По другим данным, уменьшение экспрессии VEGF-1 связано с нарушением перфузии в эндометрии, что делает его невосприимчивым, и, в конечном итоге, приводит к ранней потере беременности [18].

**Таблица**  
**Содержание VEGF-1 и ДГК в сыворотке крови беременных первого триместра с обострением ЦМВИ и начавшимся самопроизвольным выкидышем**

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p
VEGF-1, нг/мл	16,40±1,20	9,86±0,80	<0,001
ДГК, %	8,20±0,42	5,90±0,26	<0,001

Таким образом, выявленное в ходе исследования уменьшение концентрации VEGF-1 и ДГК у беременных женщин с самопроизвольным абортom, ассоциированным с обострением ЦМВИ на ранних сроках, приводит к нарушению адгезии и инвазии трофобласта, задержке формирования маточно-плацентарного сосудистого кровотока и гибели эмбриона [19]. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли VEGF-1 и ДГК в угрожающем течении ранних сроков беременности, ассоциированном с обострением ЦМВИ.

### 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. Лебедева О.П., Иванова О.Н., Пахомов С.П., Калущий П.В., Сухих Н.В. Невынашивание беременности как проблема иммунного конфликта // Проблемы репродукции. 2014. №6. С.88–91. doi: 10.17116/repro201420688-91
2. Чешик С.Г., Кистенева Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция и спонтанные аборт у женщин в I и II триместрах беременности // Вопросы вирусологии. 2016. Т.61, №2. С.74–78. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-2-74-78>
3. Тулеуова Ж.К. Невынашивание беременности и инфекция // Медицинский журнал Западного Казахстана. 2011. №1(29). С.72–73.
4. Петрова К.К. Оценка относительного риска внутриутробной инфекции плода при цитомегаловирусной инфекции на ранних сроках беременности // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2019. Т.4, №3. С.45–51. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.3.6>
5. Демченко Н.С., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б. Патогенез невынашивания беременности: роль сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A) // Уральский медицинский журнал. 2012. №11(103). С.6.
6. Burton G.J., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta // Reproduction. 2009. Vol.138, №6. P.895–902. doi: 10.1530/REP-09-0092
7. González-Pacheco F.R., Deudero J.J., Castellanos M.C., Castilla M.A., Alvarez-Arroyo M.V., Yagüe S., Caramelo C. Mechanisms of endothelial response to oxidative aggression: protective role of autologous VEGF and induction of VEGFR2 by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2006. Vol.291, №3. H1395–401. doi: 10.1152/ajpheart.01277.2005
8. Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки развития плода // Казанский медицинский журнал. 2015. Т.96, №2. С.220–223. doi: 10.17750/KMJ2015-220
9. Pandya A.D., Das M.K., Sarkar A., Vilasagaram S., Basak S., Duttaroy A.K. Tube formation in the first trimester placental trophoblast cells: Differential effects of angiogenic growth factors and fatty acid // Cell Biol. Int. 2016. Vol.40, №6. P.652–661. doi: 10.1002/cbin.10601
10. Das U.N. Cytokines, angiogenic and antiangiogenic factors and bioactive lipids in preeclampsia // Nutrition. 2015. Vol.31, №9. P.1083–1095. doi:10.1016/j.nut.2015.03.013
11. Hasan A.U., Ohmori K., Konishi K., Igarashi J., Hashimoto T., Kamitori K., Yamaguchi F., Tsukamoto I., Uyama T., Ishihara Y., Noma T., Tokuda M., Kohno M. Eicosapentaenoic acid upregulates VEGF-A through both GPR120 and PPAR $\gamma$  mediated pathways in 3T3-L1 adipocytes // Mol. Cell. Endocrinol. 2015. Vol.406. P.10–18. doi: 10.1016/j.mce.2015.02.012
12. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts // J. Chromatography. 1978. Vol.151, №3. P.384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)
13. Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Кутепова О.Л. Свободнорадикальное окисление и оксигенация гемоглобина при обострении цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2018. Т.3, №4. С.9–14. doi: 10/29413/ABS.2018-3.4.1
14. Lebold K.M., Kirkwood J.S., Taylor A.W., Choi J., Barton C.L., Miller G.W., La Du J., Jump D.B., Stevens J.F., Tanguay R.L., Traber M.G. Novel liquid chromatography-mass spectrometry method shows that vitamin E deficiency depletes arachidonic and docosahexaenoic acids in zebrafish (Danio rerio) embryos // Redox Biol. 2013. Vol.2. P.105–113. doi: 10.1016/j.redox.2013.12.007
15. Rezende F.A., Lapalme E., Qian C.X., Smith L.E., Sangiovanni J.P., Sapieha P. Omega-3 Supplementation Combined With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Lowers Vitreal Levels of Vascular Endothelial Growth Factor in Wet Age-Related Macular Degeneration // Am. J. Ophthalmol. 2014. Vol.158, №5. P.1071–1078. doi: 10.1016/j.ajo.2014.07.036
16. Tan B.K., Adya R., Chen J., Farhatullah S., Heutling D., Mitchell D., Lehnert H., Randeva H.S. Metformin decreases angiogenesis via NF- $\kappa$ B and Erk1/2/Erk5 pathways by increasing the antiangiogenic thrombospondin-1 // Cardiovasc. Res. 2009. Vol.83, №3. P.566–574. doi: 10.1093/cvr/cvp131
17. Кравцова Е.И., Куценко И.И., Колесникова Н.В., Томина О.В., Зубко Е.А. Клинико-иммунологические аспекты ранних репродуктивных потерь у пациенток с аденомиозом // Кубанский научный медицинский вестник. 2020. Т.27, №2. С.81–91. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-81-91>
18. Таболова В.К., Корнеева И.Е., Донников А.Е., Бурменская О.В., Маслова М.А., Смольникова В.Ю. Профиль локальной экспрессии генов ростовых факторов и цитокинов в эндометрии «имплантационного окна» при хроническом эндометрите // Акушерство и гинекология. 2014. №12. С.74–78.



19. Яковлева Н.Ю., Хазова Е.Л., Васильева Е.Ю., Зазерская И.Е. Соотношение ангиогенных и антиангиогенных факторов при преэклампсии // Артериальная гипертензия. 2016. Т.22, №5. С.488–494. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494>

## REFERENCES

1. Lebedeva O.P., Ivanova O.N., Pakhomov S.P., Kalutsky P.V., Suhii N.V. Miscarriages as a result of immune conflict. *Problemy reproduktivnoy* 2014; (6):88–91 (in Russian). doi: 10.17116/repro201420688-91
2. Cheshik S.G., Kisteneva L.B. Human cytomegalovirus infection and spontaneous abortion in pregnant women of I and II trimester. *Problems of Virology* 2016; 61(2):74–78 (in Russian). <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-2-74-78>
3. Tuleuova Zh.Kh. Miscarriage and infections. *Medical Journal of West Kazakhstan* 2001; (1):72–73 (in Russian).
4. Petrova K.K. Relative risk assessment of intrauterine infection of the fetus during cytomegalovirus infection in early pregnancy. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2019; 4(3):45–51 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.3.6>
5. Demchenko N.S., Bashmakova N.V., Tretyakova T.B. Pathogenesis of the pregnancy loss: role of the vascular endothelial growth factor (VEGF-A). *Uralskiy meditsinskiy zhurnal=Ural Medical Journal* 2012; (11):6 (in Russian).
6. Burton G.J., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta. *Reproduction* 2009; 138(6):895–902. doi: 10.1530/REP-09-0092
7. González-Pacheco F.R., Deudero J.J., Castellanos M.C., Castilla M.A., Alvarez-Arroyo M.V., Yagüe S., Caramelo C. Mechanisms of endothelial response to oxidative aggression: protective role of autologous VEGF and induction of VEGFR2 by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006; 291(3):H1395–401. doi: 10.1152/ajpheart.01277.2005
8. Ul'yanina E.V., Fatkullin I.F. Vascular endothelial growth factor role in predicting vascular disorders in pregnant with fetal growth restriction syndrome. *Kazan medical journal* 2015; 96(2):220–223 (in Russian). doi: 10.17750/KMJ2015-220
9. Pandya A.D., Das M.K., Sarkar A., Vilasagaram S., Basak S., Duttaroy A.K. Tube formation in the first trimester placental trophoblast cells: Differential effects of angiogenic growth factors and fatty acid. *Cell Biol. Int.* 2016; 40(6):652–661. doi: 10.1002/cbin.10601
10. Das U.N. Cytokines, angiogenic and antiangiogenic factors and bioactive lipids in preeclampsia. *Nutrition* 2015; 31(9):1083–1095. doi: 10.1016/j.nut.2015.03.013
11. Hasan A.U., Ohmori K., Konishi K., Igarashi J., Hashimoto T., Kamitori K., Yamaguchi F., Tsukamoto I., Uyama T., Ishihara Y., Noma T., Tokuda M., Kohno M. Eicosapentaenoic acid upregulates VEGF-A through both GPR120 and PPAR $\gamma$  mediated pathways in 3T3-L1 adipocytes. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015; 406:10–18. doi: 10.1016/j.mce.2015.02.012
12. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts. *J. Chromatography* 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)
13. Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Kutepova O.L. Free-radical oxidation and oxygenation of hemoglobin at exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2018; 3(4):9–14 (in Russian). doi: 10.29413/ABS.2018-3.4.1
14. Lebold K.M., Kirkwood J.S., Taylor A.W., Choi J., Barton C.L., Miller G.W., La Du J., Jump D.B., Stevens J.F., Tanguay R.L., Traber M.G. Novel liquid chromatography-mass spectrometry method shows that vitamin E deficiency depletes arachidonic and docosahexaenoic acids in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Redox Biol.* 2013; 2:105–113. doi: 10.1016/j.redox.2013.12.007
15. Rezende F.A., Lapalme E., Qian C.X., Smith L.E., Sangiovanni J.P., Sapieha P. Omega-3 Supplementation Combined With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Lowers Vitreal Levels of Vascular Endothelial Growth Factor in Wet Age-Related Macular Degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2014; 158(5):1071–1078. doi: 10.1016/j.ajo.2014.07.036
16. Tan B.K., Adya R., Chen J., Farhatullah S., Heutling D., Mitchell D., Lehnert H., Randeva H.S. Metformin decreases angiogenesis via NF- $\kappa$ B and Erk1/2/Erk5 pathways by increasing the antiangiogenic thrombospondin-1. *Cardiovasc. Res.* 2009; 83(3):566–574. doi: 10.1093/cvr/cvp131
17. Kravtsova E.I., Kutsenko I.I., Kolesnikova N.V., Tomina O.V., Zubko E.A. Clinical and immunological aspects of early reproductive losses in patients with adenomyosis. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2020; 27(2):81–91 (in Russian). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-81-91>
18. Tabolova V.K., Korneeva I.E., Donnikov A.E., Burmenskaya O.V., Maslova M.A., Smolnikova V.Yu. The local endometrial expression profile of the growth factor and cytokine genes during the implantation window in chronic endometritis. *Obstetrics and Gynecology* 2014; (12):74–78 (in Russian).
19. Yakovleva N.Yu., Khazova E.L., Vasil'eva E.Yu., Zazerskaya I.E. Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)* 2016; 22(5):488–494 (in Russian). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494>

---

**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

**Николай Геннадьевич Приходько**, аспирант, 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: nikprih@mail.ru

**Author information:**

**Natalia A. Ishutina**, PhD, D.Sc. (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

**Irina A. Andrievskaya**, PhD, D.Sc. (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

**Nikolay G. Prikhodko**, Postgraduate student 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: nikprih@mail.ru

---

Поступила 16.11.2020  
Принята к печати 27.11.2020

---

Received November 16, 2020  
Accepted November 27, 2020