

УДК 618.36-008.1:578.825.12]577.113.3/4

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-65-71

ВЛИЯНИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА АКТИВНОСТЬ НУКЛЕОЗИД-ДИФОСФАТАЗЫ В ПЛАЦЕНТЕ

И.В.Довжикова, И.А.Андриевская, И.А.Ишутина, Н.Н.Дорофиев, И.Н.Гориков

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) вносит существенный вклад в развитие патологий беременности, включая нарушение функционирования плаценты. Однако механизм такого воздействия ЦМВ точно не установлен. Для координации биохимических реакций в плаценте необходима оптимальная концентрация веществ, в том числе и нуклеотидов. Нуклеозид-дифосфатаза представляет собой фермент, который катализирует гидролиз нуклеотидных дифосфатов до нуклеотида и фосфата. **Цель.** Определение активности нуклеозид-дифосфатазы в плаценте при физиологической и осложненной реактивацией ЦМВИ в III триместре беременности. **Материалы и методы.** Проведено исследование 62 плацент, полученных при родах в срок 38-40 недель. Плаценты были распределены на группы: первую составили последы от женщин с реактивацией ЦМВИ в III триместре беременности и вторую – плаценты женщин без инфекционной патологии в анамнезе. Диагностику ЦМВИ осуществляли путем определения антител класса М и G методом ИФА, а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом ПЦР. Гистохимический анализ нуклеозид-дифосфатазы проводили по методу A.B.Novikoff и D.S.Goldfischer в модификации Z.Lojda и соавторов. **Результаты.** Во второй группе плацент нуклеозид-дифосфатаза имела выраженную активность в синцитиотрофобласте и соединительнотканной строме ворсин. При реактивации ЦМВИ в III триместре беременности было обнаружено уменьшение интенсивности гистохимической реакции на нуклеозид-дифосфатазу: цитотометрический показатель в первой группе достоверно ($p < 0,001$) снизился до $13,06 \pm 0,089$ усл. ед. (во второй группе он составлял $14,11 \pm 0,119$ усл. ед.). **Заключение.** Обнаруженное при реактивации ЦМВИ в III триместре беременности снижение активности нуклеозид-дифосфатазы могло свидетельствовать об уменьшении нуклеотидного обмена в плаценте. По нашему мнению исследование ферментов, участвующих в обмене нуклеотидов поможет раскрыть механизмы, посредством которых ЦМВ вызывает нарушения функционирования плаценты, ведущее к развитию осложнений беременности.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, плацента, нуклеотиды, нуклеозид-дифосфатаза.

INFLUENCE OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION ON NUCLEOSIDE DIPHOSPHATASE ACTIVITY IN PLACENTA

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

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

SUMMARY. Introduction. Cytomegalovirus infection (CMVI) makes a significant contribution to the development of pregnancy pathologies, including dysfunction of the placenta. However, the mechanism of such an effect of CMV has not been precisely established. For the coordination of biochemical reactions in the placenta, an optimal concentration of substances, including nucleotides, is required. Nucleoside diphosphatase is an enzyme that catalyzes the hydrolysis of nucleotide diphosphates to nucleotide and phosphate. **Aim.** Determination of the activity of nucleoside diphosphatase in the

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., Андриевская И.А., Ишутина И.А., Дорофиев Н.Н., Гориков И.Н. Влияние цитомегаловирусной инфекции на активность нуклеозид-дифосфатазы в плаценте // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.79. С.65–71. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-65-71

For citation:

Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dorofienko N.N., Gorikov I.N. Influence of cytomegalovirus infection on nucleoside diphosphatase activity in placenta. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):65–71 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-65-71

placenta in physiological and complicated CMVI reactivation in the third trimester of pregnancy. **Materials and methods.** A study of 62 placentas obtained during childbirth at 38–40 weeks was carried out. The first group consisted of the placentas from women with CMVI reactivation in the third trimester of pregnancy and the second – the placenta of women without a history of infectious pathology. Diagnosis of CMVI was carried out by determining antibodies of class M and G by ELISA, as well as CMV DNA was detected by PCR. Histochemical analysis of nucleoside diphosphatase was performed according to the method of A.B.Novikoff and D.S.Goldfischer modified by Z.Lojska et al. **Results.** In the second group, the placenta nucleoside-diphosphatase had a pronounced activity in the syncytiotrophoblast and the connective tissue stroma of the villi. When CMVI was reactivated in the third trimester of pregnancy, a decrease in the intensity of the histochemical reaction to nucleoside-diphosphatase was found: the cytophotometric index in the first group significantly ($p < 0.001$) decreased to 13.06 ± 0.089 rel. units (in the second group it was 14.11 ± 0.119 relative units). **Conclusion.** The decrease in the activity of nucleoside diphosphatase found during the reactivation of CMVI in the third trimester of pregnancy might indicate a decrease in nucleotide metabolism in the placenta. In our opinion, the study of enzymes involved in the exchange of nucleotides will help to reveal the mechanisms by which CMV causes disturbances in the functioning of the placenta, leading to the development of complications of pregnancy.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, placenta, nucleotides, nucleoside diphosphatase.

Вирусные инфекции играют важнейшую роль в развитии патологии беременности, заболеваний плода и новорожденного. Особое место занимает одна из самых распространенных вирусных инфекций — цитомегаловирусная (ЦМВИ). Литературные данные показывают вариацию распространения ЦМВ среди женщин репродуктивного возраста от 45 до 100% [1, 2]. Расхождение показателей является следствием неоднородности выявления ЦМВ среди различных групп населения. Распространенность ЦМВ в Российской Федерации составляет около 90% [3, 4]. ЦМВ — двухцепочечный ДНК-вирус семейства *Herpesviridae*, который, подобно другим членам семейства, может проходить через длительные латентные периоды, за которыми следует реактивация эндогенного штамма [5]. Размножение вирусов происходит на фоне ослабления факторов иммунной защиты во время беременности, которой сопутствует «физиологическая иммунодепрессия», создающая иммунологическую толерантность к аллоантигенам плода [6]. Активируясь, ЦМВИ вносит существенный вклад в развитие патологий беременности и неблагоприятных исходов родов, включая задержку внутриутробного развития, преждевременные роды и плацентарную недостаточность [7].

Многочисленные исследования показали, что одним из осложнений при ЦМВИ является нарушение развития и функционирования плаценты, что является как на морфологическом, так и на биохимическом уровнях [6, 8–15]. Однако механизмы, с помощью которых ЦМВ может вызвать данные неблагоприятные явления, до конца не изучены.

Протекание биохимических реакций в плаценте, как и в любом другом органе, скоординировано так, чтобы обеспечить его функционирование наиболее оптимальным образом. Для этого необходима работа вторичных посредников, способствующих осуществлению многообразных функций различных гормонов и других биологически активных соединений. В роли вторичных посредников выступают циклические нуклеотиды, внутриклеточная концентрация которых определяется в том числе и ферментами, уча-

ствующими в нуклеотидном обмене [16].

Нуклеозид-дифосфатаза [17–19] представляет собой фермент, который катализирует гидролиз нуклеотидных дифосфатов до нуклеотида и фосфата. Этот фермент участвует в метаболизме пуринов и пиримидинов, в биосинтезе пиримидин-дезоксирибонуклеотидов из цитидинтрифосфата (ЦТФ), уридинтрифосфата (УТФ) и дефосфорилировании ЦТФ I. Нуклеозид-дифосфатазы необходимы для эффективного гликозилирования различных соединений [20], защиты клетки и предотвращения апоптоза [21]. Нуклеозид-дифосфаты также превращаются в монофосфаты, чтобы ослабить ингибирование переносящих ферментов и обеспечить субстраты для антипортных транспортных систем [22].

Целью работы было определение активности фермента нуклеозид-дифосфатазы в плаценте при физиологической и осложненной реактивацией ЦМВИ в III триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Проведено исследование 62 плацент, полученных при родах в срок 38–40 недель. Плаценты были распределены на группы: первую (32 случая) составили последы от женщин с реактивацией ЦМВИ в III триместре беременности и вторую (30 случаев) — плаценты женщин без инфекционной патологии в анамнезе. Критериями включения материала в первую группу был установленный диагноз ЦМВИ в стадии обострения на основании клинико-анамнестических и лабораторных данных: обнаружения ДНК ЦМВ в сыворотке крови, моче, в соскобах с буккального эпителия методом ПЦР; наличия анти-ЦМВ IgM, анти-ЦМВ IgG в сыворотке крови методом ИФА. Последний осуществляли на аппарате спектрофотометр Stat Fax 2100 (США) с использованием стандартных тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). ПЦР выполняли на аппарате ДТ-96 с использованием наборов ООО «НПО ДНК-технология» (Россия). Критериями исключения из обследования было обострение любых заболеваний, кроме ЦМВИ, и первичная ЦМВИ.

Выявление нуклеозид-дифосфатазы проводили на криостатных срезах плацент по методу A.B.Novikoff и D.S.Goldfischer в модификации Z.Lojsda и соавт. [23]. Полученные гистологические препараты изучали при помощи программы Scion Image (США) на микроскопе, связанным с компьютером по изложенному в наших предыдущих работах методу [24]. Статистический анализ данных проводился при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тесты Лиллиефорса и Колмогорова–Смирнова. Сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

Работа была одобрена комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепризнанными нормами международного права. От всех исследуемых было получено информирован-

ное согласие.

Результаты исследования и их обсуждение

Проводя гистохимическое исследование мы обнаружили, что в группе плацент от женщин, чья беременность протекала без осложнений, фермент нуклеотидного обмена нуклеозид-дифосфатаза имел выраженную активность в синцитиотрофобласте и соединительнотканной строме ворсин (рис. 1). Зафиксировано изменение гистохимической картины в плацентах первой группы. Интенсивность гистохимической реакции на нуклеозид-дифосфатазу в них уменьшалась (рис. 2). Цитофотометрический показатель в первой группе достоверно ($p < 0,001$) снизился до $13,06 \pm 0,089$ усл. ед. (во второй группе он составлял $14,11 \pm 0,119$ усл. ед.). Таким образом, было обнаружено уменьшение активности нуклеозид-дифосфатазы при обострении ЦМВИ в III триместре беременности.



Рис. 1. Плацента. Вторая группа. Гистохимическая реакция на нуклеозид-дифосфатазу (средние значения в группе $14,11 \pm 0,119$ усл. ед.). Увеличение: 10×90 .

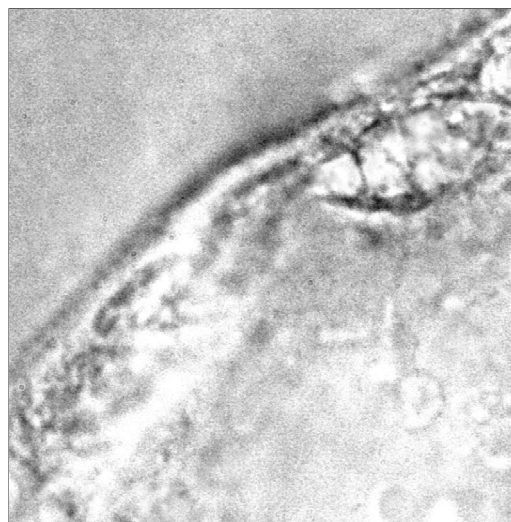


Рис. 2. Плацента. Первая группа. Снижение активности гистохимической реакции на нуклеозид-дифосфатазу (средние значения в группе $13,06 \pm 0,089$ усл. ед.). Увеличение: 10×90 .

Выявленный факт свидетельствовал об уменьшении нуклеотидного обмена. Мононуклеотиды и их производные могут иметь самостоятельное значение в обмене веществ, принимая участие в энергетическом (АТФ, АДФ, АМФ), липидном (ЦТФ) и углеводном метаболизме (УТФ). Роль вторичных посредников в гормональной регуляции выполняют циклические нуклеотиды: цАМФ, цГМФ. Производные ряда нуклеотидов могут играть роль коферментов и простетических групп ферментов, таких как НАД⁺, НАДФ⁺, ФАД, ФМН и их восстановленных форм. Снижение содержания мононуклеотидов негативно скажется на течении процессов, для осуществления которых необходимо участие вышеперечисленных веществ. Например, снижение количества цАМФ способно отразиться на целом ряде ферментативных и метабо-

лических реакций плацентарного барьера, так как считается, что для сохранения и нормального протекания беременности высокий уровень цАМФ является необходимым [25]. По нашему мнению, изменение уровня циклических нуклеотидов, кроме всего прочего, могло повлиять и на синтез стероидных гормонов [26].

Уменьшение активности гидролиза нуклеотидных дифосфатов может привести не только к снижению мононуклеотидов, но и к переизбытку динуклеотидов, что также является фактором, имеющим негативные последствия. Динуклеотиды запускают активацию нуклеозиддифосфатчувствительных рецепторов, таких, как P2. Рецепторы P2 являются частью пуринергической передачи сигнала, необходимой для регуляции клеточных функций [27]. Так, например, уже в течение

многих лет известно, что аденозиндифосфат является мощным фактором агрегации тромбоцитов. Его возросшее количество может усилить тромбообразование в плаценте, которое отмечается многими исследователями при ЦМВИ [9, 28, 29].

Таким образом, при реактивации ЦМВИ в III триместре беременности нами было отмечено снижение активности нуклеозид-дифосфатазы, что свидетельствовало об уменьшении нуклеотидного обмена в плаценте.

Поскольку состояние обмена нуклеотидов в плаценте практически не изучалось, то исследование ферментов, участвующих в нем, поможет раскрыть

механизмы, посредством которых ЦМВ вызывает нарушения функционирования органа, ведущее к развитию осложнений беременности.

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. Cannon M.J., Schmid D.S., Hyde T.B. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection // *Rev. Med. Virol.* 2010. Vol.20, №4. P.202–213. doi: 10.1002/rmv.655
2. 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, №3. e2034. doi: 10.1002/rmv.2034
3. Беляева Н.Р. Цитомегаловирусная инфекция и репродуктивное здоровье женщин // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016. Т.65, №4. С.24–33. <https://doi.org/10.17816/JOWD65424-33>
4. Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Цитомегаловирусная инфекция и беременность (прегравидарная подготовка и терапия) // *Эффективная фармакотерапия.* 2016. №22. С.28–40.
5. Patro A.R.K. Subversion of immune response by human cytomegalovirus // *Front. Immunol.* 2019. Vol.10. Article number 1155. doi: 10.3389/fimmu.2019.01155
6. Lindholm K., O'Keefe M. Placental cytomegalovirus infection // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019. Vol.143, №5. P.639–642. doi: 10.5858/arpa.2017-0421-RS
7. Leruez-Ville M., Foulon I., Pass R., Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020. Vol.223, №3. P.330–349. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.018
8. Бабенко О.П. Морфофункциональная характеристика плаценты при активации цитомегаловирусной инфекции на ранних этапах гестации // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2013. Вып.47. С.72–76.
9. Шиканова С.Ю. Морфофункциональные изменения плаценты при цитомегаловирусной инфекции // *Медицинский журнал Западного Казахстана.* 2015. №2(46). С.158–160.
10. Hamilton S.T., Scott G., Naing Z., Iwasenko J., Hall B., Graf N., Arbuckle S., Craig M.E., Rawlinson W.D. Human cytomegalovirus induces cytokine changes in the placenta with implications for adverse pregnancy outcomes // *PLoS One.* 2012. Vol.7, №12. e52899. doi: 10.1371/journal.pone.0052899
11. Ieshchenko O.I., Poiarkova O.A., Pysariev A.O., Tolkach S.M., Velychko T.M. Morfolohichni osoblyvosti platsenty u zhinko-nosiiv tsytomehalovirusnoi ta herpetychnoi infektsii // *Lik. Sprava.* 2002. №5-6. P.65–69.
12. 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, №1. Article number 20. doi: 10.3390/v13010020
13. Chaudhuri S., Lowen B., Chan G., Davey A., Riddell M., Guilbert L.J. Human cytomegalovirus interacts with toll-like receptor 2 and CD14 on syncytiotrophoblasts to stimulate expression of TNF α mRNA and apoptosis // *Placenta.* 2009. Vol.30, №11. P.994–1001. doi: 10.1016/j.placenta.2009.09.001
14. 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. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.020
15. Schleiss M.R. The role of the placenta in the pathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: is the benefit of cytomegalovirus immune globulin for the newborn mediated through improved placental health and function? // *Clin. Infect. Dis.* 2006. Vol.43, Is.8, P.1001–1003. doi: 10.1086/507642
16. Yegutkin G.G. Enzymes involved in metabolism of extracellular nucleotides and nucleosides: functional implications and measurement of activities // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2014. Vol.49, №6. P.473–497. doi: 10.3109/10409238.2014.953627
17. Яблонська С.В., Рибальченко В.К. Екто-нуклеотидази родини ектонуклеозидтрифосфатдифосфогідролаз: структура, локалізація та функціональні значення // *Укр. біохім. журн.* 2010. Т.82, №3. С.5–17.
18. Failer B.U., Braun N., Zimmermann H. Cloning, expression, and functional characterization of a Ca(2+)-dependent endoplasmic reticulum nucleoside diphosphatase // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol.277, №40. P.36978–36986. doi:

10.1074/jbc.M201656200

19. Yamazaki M., Hayaishi O. The activation of nucleoside diphosphatase by nucleoside triphosphates and its possible metabolic significance // *J. Biol. Chem.* 1965. Vol.240. P.2761–2762.

20. Schachter H. Glycobiology of *Caenorhabditis elegans* // *Comprehensive Glycoscience. From Chemistry to Systems Biology* / H.Kamerling (ed.). Elsevier Science, 2007. Vol.4. P.81–100. doi.org/10.1016/B978-044451967-2/00083-0

21. Lee S.H.R., Yang J.J. Pharmacogenomics in acute lymphoblastic leukemia // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2017. Vol.30, Is.3. P.229–236. doi: 10.1016/j.beha.2017.07.007

22. D'Alessio C., Trombetta E.S., Parodi A.J. Nucleoside diphosphatase and glycosyltransferase activities can localize to different subcellular compartments in *Schizosaccharomyces pombe* // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol.278, №25. P.22379–22387. doi: 10.1074/jbc.M300892200

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

24. Довжикова И.В. Нарушение гормонообразовательных процессов в плаценте при беременности, осложненной обострением герпес-вирусной инфекции // *Якутский медицинский журнал.* 2009. №1(25). С.41–44.

25. Панков Ю.А., Чехранова М.К., Карпова С.К., Яцышина С.Б., Морозова М.С., Сазина Е.Т., Зайцева Т.С. Молекулярные и генетические исследования роли гормонов, рецепторов и ферментов в регуляции физиологических функций человека // *Вестник РАМН.* 2005. №9. С.6–13.

26. Довжикова И.В., Луценко М.Т. Изменение интенсивности работы вторичных мессенджеров и процессов гормонообразования в плаценте при беременности, осложненной герпес-вирусной инфекцией // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* 2009. №14. С.74–76.

27. Burnstock G. Purinergic signalling: Its unpopular beginning, its acceptance and its exciting future // *Bioessays.* 2012. Vol.34, №3. P.218–225. doi: 10.1002/bies.201100130

28. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Особенности цитомегаловирусной инфекции: обзор литературы // *Доктор.Ру.* 2016. №6(123). С.62–67.

29. Гималдинова Н.Е., Игнатъева Е.Н., Воробьева О.В., Любовцева Л.А. Врожденная аномалия центральной нервной системы, ассоциированная с внутриутробным коинфицированием цитомегаловирусом и токсоплазмой: клинический случай // *Вопросы современной педиатрии.* 2020. Т.19, №3. С.207–213. doi:10.15690/vsp.v19i3.2116

REFERENCES

1. Cannon M.J., Schmid D.S., Hyde T.B. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev. Med. Virol.* 2010; 20(4):202–213. doi: 10.1002/rmv.655

2. 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. doi: 10.1002/rmv.2034

3. Belyaeva N.R. Cytomegalovirus infection and reproductive health of women. *Journal of obstetrics and women's diseases* 2016; 65(4):24–33 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/JOWD65424-33>

4. Korotkova N.A., Prilepskaya V.N. Cytomegalovirus infection and pregnancy (pregnavid training and therapy). *Efektivnaya farmakoterapiya* 2016; 22:28–40 (in Russian).

5. Patro A.R.K. Subversion of immune response by human cytomegalovirus. *Front. Immunol.* 2019; 10:1155. doi: 10.3389/fimmu.2019.01155

6. Lindholm K., O'Keefe M. Placental cytomegalovirus infection. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019; 143(5):639–642. doi: 10.5858/arpa.2017-0421-RS

7. Leruez-Ville M., Foulon I., Pass R., Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223(3):330–349. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.018

8. Babenko O.P. Morphofunctional characteristics of placenta at cytomegalovirus infection activation during early stages of gestation. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2013; (47):72–76 (in Russian).

9. Shikanova S.Yu. Morphofunctional changes of the placenta at cytomegalovirus infection. *Meditinskiy zhurnal Zapadnogo Kazakhstana (West Kazakhstan Medical Journal)* 2015; (2):158–160 (in Russian).

10. Hamilton S.T., Scott G., Naing Z., Iwasenko J., Hall B., Graf N., Arbuckle S., Craig M.E., Rawlinson W.D. Human cytomegalovirus-induces cytokine changes in the placenta with implications for adverse pregnancy outcomes. *PLoS One* 2012; 7(12):e52899. doi: 10.1371/journal.pone.0052899

11. Ieshchenko O.I., Poiarkova O.A., Pysariev A.O., Tolkach S.M., Velychko T.M. Morphological aspects of the placenta in women - carriers of cytomegalovirus and herpes infections. *Lik. Sprava* 2002; (5-6):65–69 (in Ukrainian).

12. 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. doi: 10.3390/v13010020

13. Chaudhuri S., Lowen B., Chan G., Davey A., Riddell M., Guilbert L.J. Human cytomegalovirus interacts with toll-like receptor 2 and CD14 on syncytiotrophoblasts to stimulate expression of TNF α mRNA and apoptosis. *Placenta* 2009; 30(11): 994–1001. doi: 10.1016/j.placenta.2009.09.001
14. Pereira L., Tabata T., Pettit M., Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta. *Placenta* 2017; 59(Suppl.1):S8–S16. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.020
15. Schleiss M.R. The role of the placenta in the pathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: is the benefit of cytomegalovirus immune globulin for the newborn mediated through improved placental health and function? *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43(8):1001–1003. doi: 10.1086/507642
16. Yegutkin G.G. Enzymes involved in metabolism of extracellular nucleotides and nucleosides: functional implications and measurement of activities. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2014; 49(6):473–497. doi: 10.3109/10409238.2014.953627
17. Yablonska S.V., Rybalchenko V.K. Ecto-nucleotidases of ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase family: structure, localization and functional significance. *Ukrainian Biochemical Journal* 2010; 82(3):5–17 (in Ukrainian).
18. Failer B.U., Braun N., Zimmermann H. Cloning, expression, and functional characterization of a Ca(2+)-dependent endoplasmic reticulum nucleoside diphosphatase. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(40):36978–36986. doi: 10.1074/jbc.M201656200
19. Yamazaki M., Hayaishi O. The activation of nucleoside diphosphatase by nucleoside triphosphates and its possible metabolic significance. *J. Biol. Chem.* 1965; 240:2761–2762.
20. Schachter H. Glycobiology of *Caenorhabditis elegans*. In: Kamerling H., editor. *Comprehensive Glycoscience. From Chemistry to Systems Biology*. Elsevier Science; 2007:4:81–100. doi.org/10.1016/B978-044451967-2/00083-0
21. Lee S.H.R., Yang J.J. Pharmacogenomics in acute lymphoblastic leukemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2017; 30(3):229–236. doi: 10.1016/j.beha.2017.07.007
22. D'Alessio C., Trombetta E.S., Parodi A.J. Nucleoside diphosphatase and glycosyltransferase activities can localize to different subcellular compartments in *Schizosaccharomyces pombe*. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(25):22379–22387. doi: 10.1074/jbc.M300892200
23. Lojda Z., Gossrau R., Schiebler T.H. *Enzyme histochemistry: a laboratory manual*. Moscow: Mir; 1982 (in Russian).
24. Dovzhikova I.V. Infringement of hormonogenesis processes in the placenta at the pregnancy complicated by herpetic infection exacerbation. *Yakut Medical Journal* 2009; (1):41–44 (in Russian).
25. Pankov Yu.A., Chekhranova M.K., Karpova S.K., Yatsyshina S.B., Morozova M.S., Sazina Ye.T., Zaytseva T.S. Molecular and genetic study of the role of hormones, receptors, and enzymes in regulation of reproduction, lipid metabolism, and other human physiological functions. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk (Annals of the Russian Academy of Medical Sciences)* 2005; (9):6–13 (in Russian).
26. Dovzhikova I.V., Lutsenko M.T. Change of intensity of second messenger work (adenylatcyclase) and steroidogenesis processes in placenta of pregnant patients with acute herpetic infection. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* 2009; (14):74–76 (in Russian).
27. Burnstock G. Purinergic signalling: Its unpopular beginning, its acceptance and its exciting future. *Bioessays* 2012; 34(3):218–225. doi: 10.1002/bies.201100130
28. Kochkina S.S., Sitnikova E.P. Specific features of cytomegalovirus infection: literature review. *Doktor.Ru* 2016; (6):62–67 (in Russian).
29. Gimaldinova N.E., Ignatieva Y.N., Vorobyova O.V., Lyubovtseva L.A. Congenital anomaly of central nervous system associated with antenatal co-infection with cytomegalovirus and toxoplasma: clinical case. *Current Pediatrics* 2020; 19(3): 207–213 (in Russian). doi:10.15690/vsp.v19i3.2116

Информация об авторах:

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_koval00@rambler.ru

Author information:

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_koval00@rambler.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

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

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

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

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: dorofienkonn@mail.ru

Игорь Николаевич Гориков, 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: dcfpd@dcfpd.ru

Igor' N. Gorikov, MD, 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: dncfpd@dncfpd.ru

*Поступила 10.02.2021
Принята к печати 25.02.2021*

*Received February 10, 2021
Accepted February 25, 2021*