

УДК 577.125.53:611-013.84/-85]618.39-06:578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-72-79

**ПРОФИЛИ ФОСФОЛИПИДОВ И СОДЕРЖАНИЕ АННЕКСИНА V В  
ВОРСИНЧАТОМ ХОРИОНЕ ОТ ЖЕНЩИН С САМОПРОИЗВОЛЬНЫМ  
ВЫКИДЫШЕМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С  
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

**Н.А.Ишутина, И.А.Андреевская, Н.Г.Приходько**

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

**РЕЗЮМЕ.** Цель. Провести сравнительный анализ профилей фосфолипидов и содержания аннексина V в ворсинчатом хорионе от женщин с самопроизвольным выкидышем, ассоциированным с обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), и женщин физиологическим течением беременности. **Материалы и методы.** Методом случайной выборки были отобраны 66 пациенток на сроке беременности 6-8 недель. Была выявлена контрольная группа в количестве 32 здоровых беременных женщин без ЦМВИ с медицинским абортom. Основную группу исследования составили 34 женщины с самопроизвольным выкидышем, ассоциированным с обострением ЦМВИ. Материалом для исследования явился ворсинчатый хорион, периферическая кровь и моча. В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли типоспецифические антитела к ЦМВ, иммуноглобулины класса M и G и индекс avidности. Липиды в гомогенате ворсинчатого хориона экстрагировали хлороформ-метаноловой смесью, фосфолипиды фракционировали методом тонкослойной хроматографии. Количественное определение аннексина V проводили методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Фосфолипидный профиль ворсинчатого хориона в основной группе характеризовался снижением фракции фосфатидилхолина до  $22,39 \pm 0,04\%$  (контрольная группа –  $28,50 \pm 0,052\%$ ;  $p < 0,001$ ), фосфатидилэтаноламина до  $27,63 \pm 0,011\%$  (контрольная группа –  $30,11 \pm 0,073\%$ ;  $p < 0,001$ ), фосфатидилинозитола до  $14,24 \pm 0,021\%$  (контрольная группа –  $16,17 \pm 0,018\%$ ;  $p < 0,001$ ), повышением лизофосфатидилхолина до  $2,25 \pm 0,032\%$  (контрольная группа –  $1,07 \pm 0,022\%$ ;  $p < 0,001$ ), фосфатидилсерина до  $18,92 \pm 0,012\%$  (контрольная группа –  $10,02 \pm 0,012\%$ ;  $p < 0,001$ ), сфингомиелина до  $18,92 \pm 0,012\%$  (контрольная группа –  $14,13 \pm 0,012\%$ ;  $p < 0,001$ ). Обращало внимание повышение содержания аннексина V с  $20,21 \pm 0,50$  Ед/мл в контрольной группе до  $43,12 \pm 0,50$  Ед/мл в основной группе ( $p < 0,001$ ). Одновременно выявлено повышение содержания аннексина V до  $43,12 \pm 0,50$  Ед/мл (контрольная группа –  $20,21 \pm 0,50$  Ед/мл;  $p < 0,001$ ). **Заключение.** Результаты выполненного исследования показали, что в ворсинчатом хорионе от женщин с самопроизвольным абортom, ассоциированным с обострением ЦМВИ, отмечено изменение профиля и соотношения фосфолипидов, а также концентрации аннексина V. Установленное повышение содержания в ворсинчатом хорионе фосфатидилсерина и связанного с ним аннексина V свидетельствует о нарушении системы гемостаза и микроциркуляции вследствие усиления тромбообразования, поддерживающего локальное воспаление и апоптоз трофобласта, что приводит к гибели эмбриона и самопроизвольному абортu.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, самопроизвольный аборт, ворсинчатый хорион, фосфолипиды, аннексин V.

**PHOSPHOLIPID PROFILES AND ANNEXIN V CONTENT IN VILLOUS CHORION  
FROM WOMEN WITH SPONTANEOUS MISCARRIAGE ASSOCIATED WITH  
CYTOMEGALOVIRUS INFECTION**

**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, 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: ishutina-na@mail.ru

**Для цитирования:**

Ишутина Н.А., Андреевская И.А., Приходько Н.Г. Профили фосфолипидов и содержание аннексина V в ворсинчатом хорионе от женщин с самопроизвольным выкидышем, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 79. С. 72–79. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-72-79

**For citation:**

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Prikhodko N.G. Phospholipid profiles and annexin V content in villous chorion from women with spontaneous miscarriage associated with cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):72–79 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-72-79

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 carry out a comparative analysis of the phospholipid profiles and annexin V content in the villous chorion obtained from women with spontaneous abortion associated with exacerbation of cytomegalovirus infection (CMVI) and the physiological course of pregnancy. **Materials and methods.** 66 patients were randomly selected at a gestational age of 6-8 weeks. A control group was identified in the amount of 32 healthy pregnant women with medical abortion. The main study group consisted of 34 women with spontaneous abortion associated with exacerbation of cytomegalovirus CMVI. The material for the study was the villous chorion, peripheral blood and urine. Type-specific antibodies to CMV immunoglobulins M and G class and the avidity index were determined in blood serum by the method of enzyme-linked immunosorbent assay. Lipids in the villous chorion homogenate were extracted with a chloroform-methanol mixture, phospholipids were fractionated by thin layer chromatography. The quantitative determination of annexin V was carried out by the method of enzyme immunoassay. **Results.** The phospholipid profile of the villous chorion in the main group was characterized by a decrease in the fraction of phosphatidylcholine to  $22,39 \pm 0,04\%$  (control group –  $28,50 \pm 0,052\%$ ;  $p < 0,001$ ), phosphatidylethanolamine to  $27,63 \pm 0,011\%$  (control group –  $30,11 \pm 0,073\%$ ;  $p < 0,001$ ), phosphatidylinositol up to  $14,24 \pm 0,021\%$  (control group –  $16,17 \pm 0,018\%$ ;  $p < 0,001$ ), an increase in lysophosphatidylcholine up to  $2,25 \pm 0,032\%$  (control group –  $1,07 \pm 0,022\%$ ;  $p < 0,001$ ), phosphatidylserine up to  $14,57 \pm 0,075\%$  (control group –  $10,02 \pm 0,012\%$ ;  $p < 0,001$ ), sphingomyelin up to  $18,92 \pm 0,012\%$  (control group –  $14,13 \pm 0,012\%$ ;  $p < 0,001$ ). At the same time, an increase in the content of annexin V was revealed up to  $43,12 \pm 0,50$  U/mL (control group –  $20,21 \pm 0,50$  U/mL;  $p < 0,001$ ). **Conclusion.** The results of the study showed that in the villous chorion from women with spontaneous abortion associated with exacerbation of CMVI, there was a change in the profile and ratio of phospholipids, as well as in the concentration of annexin V. The established increase in the content of phosphatidylserine and the associated annexin V in the villous chorion indicates a violation of the hemostatic system and microcirculation due to increased thrombus formation, which supports local inflammation and apoptosis of the trophoblast, which leads to embryonic demise and spontaneous abortion.

*Key words:* cytomegalovirus infection, spontaneous abortion, villous chorion, phospholipids, annexin V.

Правильная инвазия клеток трофобласта в эндометрий матки является обязательным условием успешной беременности и опосредована широким спектром молекул, включая белки клеточного матрикса (металло-протеиназы), интегрины, кадгерин, молекулы клеточной адгезии, цитокины, факторы-регуляторы ангиогенеза [1, 2]. В настоящее время появились литературные данные, доказывающие вовлечение в процесс развития плаценты различных липидов и их метаболитов. При этом установлена роль фосфолипидов [3, 4], различных жирных кислот в формировании плаценты [5]. В нескольких сообщениях подчеркивается важная роль сфинголипидов в различных аспектах женской репродуктивной системы. Показано, что сфингозин и сфингозин-1-фосфат участвуют в регуляции дифференцировки клеток трофобласта [3], ангиогенезе матки и плаценты [4].

Другим фосфолипидом, участвующим в процессе развития плаценты, главным образом в образовании эмбриональных сосудов, является лизофосфатидная кислота, действия которой опосредованы шестью рецепторами, связанными с G-белком (GPCR), LPA1-6 [6]. Изучено влияние лизофосфатидной кислоты на экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, IL-6 и IL-8 в стромальных клетках эндометрия человека. Опосредованная лизофосфатидной кислотой экспрессия IL-8 способствует увеличению миграции, проницаемости, образованию капиллярных трубок и пролиферации эндотелиальных клеток микрососудов эндометрия человека через рецептор LPA1 и транскрипционный

фактор NF-kB [7].

Фосфолипиды в мембранах плацентарных клеток играют решающую роль в регуляции структуры и активности белков, особенно специфических транспортеров [8]. Особое внимание исследователей заслуживают механизмы инициации апоптоза с участием фосфолипидов, главным образом, фосфатидилсерина (ФС), который в случае контакта с TNF $\alpha$  или аннексином V передает сигналы, инициирующие апоптоз [9, 10].

Нарушение содержания и регуляции плацентарного метаболизма фосфолипидов становится одним из ключевых патогенетических путей, влияющих на неблагоприятные исходы беременности [11, 12]. Опубликованные данные указывают на то, что роль фосфолипидов весьма значительна в процессах формирования плаценты, однако отсутствуют исследования о нарушении данных процессов при самопроизвольном выкидыше, ассоциированном с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ).

Цель исследования – провести сравнительный анализ профилей фосфолипидов и содержания аннексина V в ворсинчатом хорионе от женщин с самопроизвольным выкидышем, ассоциированным с обострением ЦМВИ, и женщин физиологическим течением беременности.

#### Материалы и методы исследования

Для достижения цели методом случайной выборки были отобраны 66 пациенток на сроке беременности

6-8 недель. Была выявлена контрольная группа в количестве 32 здоровых беременных женщин без ЦМВИ, которым выполнен медицинский аборт. Величины изучаемых показателей, полученные у женщин контрольной группы, использовались в качестве отправной точки сравнения как физиологически нормальные значения.

Основную группу исследования составили 34 женщины с самопроизвольным выкидышем, ассоциированным с обострением ЦМВИ. Средний возраст женщин основной группы был сопоставим с возрастом женщин контрольной группы и составил  $23,8 \pm 0,5$  и  $24,2 \pm 0,6$  года, соответственно ( $p > 0,05$ ). При формировании беременных в группы исследования мы использовали критерии включения и исключения. Критерием включения беременных в исследование явилось: обострение хронической ЦМВИ, стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции. Критерии исключения: первичная ЦМВИ, обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии, наличие инфекций, передающихся половым путем.

Клинический диагноз – обострение хронической ЦМВИ – устанавливали по наличию в сыворотке крови типоспецифических антител к ЦМВ (иммуноглобулинов, Ig) класса M, высокоавидных IgG (индекс авидности (ИА)  $> 65\%$ ), ДНК-ЦМВ, выявляемой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), в крови или моче.

Антитела IgM и G к ЦМВ, низкоавидные IgG (индекс авидности) определяли 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 ворсинчатый хорион, кровь (плазма, мононуклеарные клетки) и моча.

Забор периферической крови осуществляли из локтевой вены утром натощак в стандартные вакуумные пробирки с коагулянтом в количестве 5 мл. Плазму крови для ИФА получали центрифугированием в течение 20 минут при 3000 об/мин. Выделение мононуклеарных клеток периферической крови для ПЦР-анализа ДНК ЦМВ осуществляли методом центрифугирования в градиенте плотности с использованием фиколл-урографина ( $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ ) «НПО ДНК-технология» (Россия).

Утреннюю порцию мочи собирали в стерильный контейнер объемом 60 мл, центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин, осадок мононуклеарных клеток использовали для ПЦР-анализа (наборы реагентов для выделения и амплификации ДНК ЦМВ «НПО ДНК-технология» (Россия).

Образцы ворсинчатого хориона забирали в течение 10-15 мин после медицинского аборта. Предварительно взвешенные кусочки ворсинчатого хориона по-

мещали в жидкий азот, растирали их в порошок в ступке в жидком азоте, добавляли равный объем стерильного физиологического раствора, тщательно перемешивали, отбирали необходимый объем материала и хранили до проведения ИФА.

Липиды экстрагировали хлороформ-метаноловой смесью [13]. Фосфолипиды фракционировали методом тонкослойной хроматографии [14]. Количественное определение аннексина V проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Bender MedSystems (Австрия) согласно рекомендациям производителя.

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

Следует отметить, что фосфолипиды в плаценте отличаются значительным разнообразием. На начальных этапах эмбриогенеза фосфолипиды плаценты характеризуются высоким содержанием арахидоновой кислоты и относительно низким содержанием пальмитиновой, стеариновой и олеиновой кислот [15]. По мере развития беременности изменяется и относительное содержание отдельных фракций фосфолипидов. Так, содержание фосфатидилхолина (ФХ) и фосфатидилэтаноламина (ФЭА), максимальное в середине беременности, обнаруживает во второй ее половине тенденцию к снижению, а в третьем триместре составляет лишь 60% от исходного уровня [16]. Противоположная динамика характерна для лизофосфатидилхолина (ЛФХ), уровень которого значительно возрастает, что также вносит определенный вклад в характеристику свойств плацентарных плазматических мембран. Поскольку ЛФХ обладает высокой детергентной активностью, его появление способствует увеличению проницаемости базальной мембраны и изменению активности ферментов, связанных с ней. Повышение количества ЛФХ в процессе физиологического развития плаценты можно рассматривать как определенный

компенсаторный механизм, направленный на поддержание текучести липидной составляющей мембран формирующейся плаценты.

В механизмах регуляции морфогенеза плаценты особое значение играют фосфолипиды, с участием которых происходит децидуализация матки и дифференцировка клеток трофобласта [3], пролиферация эндотелиальных клеток микрососудов эндометрия [17], развитие эмбриональной сосудистой сети [4, 6], запрограммированная гибель клеток [9, 10]. Фосфолипиды могут быть причиной образования иммунных комплексов, локализующихся на мембранах сосудов и клеточных мембранах с выявлением иммунного воспаления и повреждения тканей, в том числе в плаценте [18].

Следовательно, нарушение содержания и регуляции плацентарного метаболизма фосфолипидов может быть одним из ключевых патогенетических путей, влияющих на неблагоприятные исходы беременности.

Согласно нашим исследованиям, фосфолипидный профиль ворсинчатого хориона от женщин с самопроизвольным выкидышем, ассоциированным с обострением ЦМВИ, значительно отличался от такового у здоровых женщин. Было выявлено снижение содержания нейтрального ФХ до  $22,39 \pm 0,04\%$  (контрольная группа –  $28,50 \pm 0,052\%$ ;  $p < 0,001$ ) и повышение его окси-формы – ЛФХ до  $2,25 \pm 0,032\%$  (контрольная группа –  $1,07 \pm 0,022\%$ ;  $p < 0,001$ ). Увеличение содержания ЛФХ, обладающего мембранотоксическим действием, способствует разрыхлению гидрофобной области липидного слоя клеточной мембраны [19]. Содержание ФЭА снижалось до  $27,63 \pm 0,011\%$  (контрольная группа –  $30,11 \pm 0,073\%$ ;  $p < 0,001$ ).

ФХ и ФЭА являются наиболее распространенными фосфолипидами в клеточных мембранах плаценты и играют решающую роль в энергетическом обмене [17]. Снижение концентрации данных соединений происходит в результате окислительной модификации липидов, вызванной усилением гидролитической активности фосфолипазы А2, что было показано в ранней нашей работе [19] и другими исследователями [20].

Показатели кислых фосфолипидов изменялись неоднозначно: отмечалось снижение содержания фосфатидилинозитола (ФИ) до  $14,24 \pm 0,021\%$  (контрольная группа –  $16,17 \pm 0,018\%$ ;  $p < 0,001$ ) при повышении фракции фосфатидилсерина (ФС) до  $14,57 \pm 0,075\%$  (контрольная группа –  $10,02 \pm 0,012\%$ ;  $p < 0,001$ ). Снижение содержания ФИ может быть связано с увеличением его распада до диацилглицерола или окислительной деградации полиненасыщенных жирных кислот, которыми богат данный фосфолипид [21]. Содержание сфингомиелина повышалось до  $18,92 \pm 0,012\%$  (контрольная группа –  $14,13 \pm 0,012\%$ ;  $p < 0,001$ ). Также было выявлено повышение концентрации аннексина V до  $43,12 \pm 0,5$  Ед/мл (контрольная группа –  $20,21 \pm 0,50$  Ед/мл;  $p < 0,001$ ), имеющего большое сродство к ФС, что в условиях инфекционной патологии, поддерживающей воспалительные реакции в маточно-плацен-

тарной зоне, можно рассматривать как маркер гибели клеток трофобласта [9, 10].

Следовательно, окислительный стресс и воспалительные процессы в формирующейся плаценте при ЦМВИ приводят к асимметрии фосфолипидной мембраны, экспонированию на наружной поверхности отрицательно заряженного ФС, который, в комплексе с аннексином V, способен повышать сродство синцитиотрофобласта к НК-лимфоцитам, усиливая, тем самым, стимулирующее действие TNF $\alpha$  и гранзима B на каспазный комплекс и развитие апоптоза [22, 23].

В нормальных условиях локализация ФС на внутреннем листке плазматической мембраны поддерживается АТФ-зависимой флиппазой, действие которой при активации апоптоза подавляется, индуцируя скрамблазу, вызывающую неспецифическое и двунаправленное движение фосфолипидов между двойным слоем мембраны кальций-зависимым образом [24]. Считается, что экстернализация ФС при апоптозе действует как сигнал, привлекая фагоциты для поглощения клеток, подвергающихся апоптозу [25]. Показано, что ФС связывается с аннексином V кальций-зависимым образом, который может действовать как лиганд для белка комплемента C1q, регулирующего проницаемость сосудов и гемостаз, во время индукции апоптоза [26].

Таким образом, обострение ЦМВИ в первом триместре беременности является фактором, инициирующим сложные биодеструктивные процессы, поддерживающие воспалительные реакции, сопряженные с окислительным стрессом, апоптозом и тромбообразованием в маточно-плацентарных сосудах [27, 28], что вызывает гибель эмбриона и самопроизвольный аборт.

## Заключение

Результаты выполненного исследования показали, что в ворсинчатом хорионе от женщин с самопроизвольным абортом, ассоциированным с обострением ЦМВИ, отмечено изменение профиля и соотношения фосфолипидов, а также концентрации аннексина V. Установленное повышение содержания в ворсинчатом хорионе ФС и связанного с ним аннексина V свидетельствует о нарушении системы гемостаза и микроциркуляции вследствие усиления тромбообразования, поддерживающего локальное воспаление и апоптоз трофобласта, что приводит к гибели эмбриона и самопроизвольному аборту.

## 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. Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А., Соколов Д.И. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. Т.68, №11. С.12–21. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>
2. Дубоссарская З.М. Клеточно-молекулярные диалоги в эндометрии и плаценте при физиологической и патологической беременности (обзор литературы) // Жіночий Лікар. 2012. №3. С.34–38.
3. Singh A.T., Dharmarajan A., Aye I.L., Keelan J.A. Sphingosine-sphingosine-1-phosphate pathway regulates trophoblast differentiation and syncytialization // Reprod. Biomed. Online. 2012. Vol.24, №2. P.224–234. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.10.012>
4. Dunlap K.A., Kwak H.I., Burghardt R.C., Bazer F.W., Magness R.R., Johnson G.A., Bayless K.J. The sphingosine 1-phosphate (S1P) signaling pathway is regulated during pregnancy in sheep // Biol Reprod. 2010. Vol.82, №5. P.876–887. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.081604>
5. 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. <https://doi.org/10.1002/cbin.10601>
6. Yasuda D., Kobayashi D., Akahoshi N., Ohto-Nakanishi T., Yoshioka K., Takuwa Y., Mizuno S., Takahashi S., Ishii S. Lysophosphatidic acid-induced YAP/TAZ activation promotes developmental angiogenesis by repressing Notch ligand Dll4 // J. Clin. Invest. 2019. Vol.129, №10. P.4332–4349. <https://doi.org/10.1172/JCI121955>
7. Chen S.U., Lee H., Chang D.Y., Chou C.H., Chang C.Y., Chao K.H., Lin C.W., Yang Y.S. Lysophosphatidic acid mediates interleukin-8 expression in human endometrial stromal cells through its receptor and nuclear factor-kappaB-dependent pathway: a possible role in angiogenesis of endometrium and placenta // Endocrinology. 2008. Vol.149, №11. P.5888–5896. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0314>
8. Omatsu K., Kobayashi T., Murakami Y., Suzuki M., Ohashi R., Sugimura M., Kanayama N. Phosphatidylserine/phosphatidylcholine microvesicles can induce preeclampsia-like changes in pregnant mice // Semin. Thromb. Hemost. 2005. Vol.31, №3. P.314–320. <https://doi.org/10.1055/s-2005-872438>
9. Crocker I.P., Cooper S., Ong S.C., Baker P.N. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction // Am. J. Pathol. 2003. Vol.162, №2. P.637–643. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63857-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63857-6)
10. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Реализация апоптоза в ядрах синцитиотрофобласта ворсинок плаценты у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции в зависимости от содержания в гомогенате плаценты аннексина V // Бюллетень сибирской медицины. 2010. Т.9, №1. С.45–48. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2010-1-45-48>
11. Baig S., Lim J.Y., Fernandis A.Z., Wenk M.R., Kale A., Su L.L., Biswas A., Vasoo S., Shui G., Choolani M. Lipidomic analysis of human placental syncytiotrophoblast microvesicles in adverse pregnancy outcomes // Placenta. 2013. Vol.34, №5. P.436–442. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.02.004>
12. Brown S.H., Eather S.R., Freeman D.J., Meyer B.J., Mitchell T.W. A Lipidomic Analysis of Placenta in Preeclampsia: Evidence for Lipid Storage. PLoS One. 2016. Vol.11, №9. e0163972. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163972>
13. Folch J., Lees M., Sloane G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // Biol. Chem. 1957. Vol.226, №1. P.497–509.
14. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: пер.с. англ. М.: Мир, 1981. Т.1. 616 с.
15. Thulin A.J., Allee G.L., Harmon D.L., Davis D.L. Utero-placental transfer of octanoic, palmitic and linoleic acids during late gestation in gilts // J. Anim. Sci. 1989. Vol.67, №3. P.738–745. <https://doi.org/10.2527/jas1989.673738x>
16. Погорелова Т.Н., Линде В.А., Гунько В.О., Крукиер И.И., Селютина С.Н. Метаболизм, транспорт и состав липидов в плаценте // Фундаментальные исследования. 2015. №2-26. С.5832–5836. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38513>
17. Chen S., Wang J., Wang M., Lu J., Cai Y., Li B. In vitro fertilization alters phospholipid profiles in mouse placenta // J. Assist. Reprod. Genet. 2019. Vol.36, №3. P.557–567. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1387-y>
18. Зубжицкая Л.Б., Кошелева Н.Г., Семенов В.В. Иммуноморфологическое состояние плаценты при акушерской патологии / под ред. Э.К.Айламазяна. СПб.: Нормиздат, 2005. 304 с. ISBN 5-98306-014-7
19. Ишутина Н.А. Роль нарушений состава фосфолипидов в патогенезе цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2015. №3(103). С.52–55.
20. Тюрина Е.П., Котлова Е.В., Власов А.П., Ледайкина Л.В., Гордеева Ю.В. Изменение липидного метаболизма плаценты у беременных с гестозом // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2011. №4(20). С.89–95.
21. Коновалова Т.Т., Смирнова И.П. Роль липидов в структурно-функциональной организации клеточных мем-

бран при атеросклерозе и их коррекция у больных ишемической болезнью сердца (сообщение 2) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2005. Т.55, №6. С.8–14.

22. Андриевская И.А. Механизмы и закономерности развития нарушений морфофункционального состояния плаценты и кислородтранспортной функции периферической крови рожениц и крови пуповины при обострении герпес-вирусной инфекции: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Иркутск, 2011. 50 с.

23. Kagan V.E., Fabisiak J.P., Shvedova A.A., Tyurina Y.Y., Tyurin V.A., Schor N.F., Kawai K. Oxidative signaling pathway for externalization of plasma membrane phosphatidylserine during apoptosis // FEBS Lett. 2000. Vol.477(1-2). P.1–7. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)01707-5](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)01707-5)

24. Hankins H.M., Baldridge R.D., Xu P., Graham T.R. Role of flippases, scramblases and transfer proteins in phosphatidylserine subcellular distribution // Traffic. 2015. Vol.16, №1.35–47. <https://doi.org/10.1111/tra.12233>

25. Yap T.E., Davis B.M., Guo L., Normando E.M., Cordeiro M.F. Annexins in Glaucoma // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol.19, №4. Article number 1218. <https://doi.org/10.3390/ijms19041218>

26. Martin M., Leffler J., Blom A.M. Annexin A2 and A5 serve as new ligands for C1q on apoptotic cells // J. Biol. Chem. 2012. Vol. 287, №40. P.33733–33744. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.341339>

27. 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

28. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиев Н.Н., Гориков И.Н. Взаимосвязь окислительного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза в плаценте при цитомегаловирусной инфекции в первом триместре беременности // Acta biomedica scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2019. Т.4, № 2. С. 16–22. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.2>

## REFERENCES

1. Ailamazyan E.K., Stepanova O.I., Sel'kov S.A., Sokolov D.I. Cells of immune system of mother and trophoblast cells: constructive cooperation for the sake of achievement of the joint purpose. *Annals of the Russian academy of medical sciences* 2013; 68(11):12–21 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>

2. Dubossarskaya Z.M. Cell-molecular dialogues in the endometrium and placenta in physiological and pathological pregnancy (literature review). *Zhinochiy Likar (Ukr.)* 2012; (3):34–38 (in Russian).

3. Singh A.T., Dharmarajan A., Aye I.L., Keelan J.A. Sphingosine-sphingosine-1-phosphate pathway regulates trophoblast differentiation and syncytialization. *Reprod Biomed. Online* 2012; 24(2):224–234. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.10.012>

4. Dunlap K.A., Kwak H.I., Burghardt R.C., Bazer F.W., Magness R.R., Johnson G.A., Bayless K.J. The sphingosine 1-phosphate (S1P) signaling pathway is regulated during pregnancy in sheep. *Biol. Reprod.* 2010; 82(5):876–887. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.081604>

5. 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. <https://doi.org/10.1002/cbin.10601>

6. Yasuda D., Kobayashi D., Akahoshi N., Ohto-Nakanishi T., Yoshioka K., Takuwa Y., Mizuno S., Takahashi S., Ishii S. Lysophosphatidic acid-induced YAP/TAZ activation promotes developmental angiogenesis by repressing Notch ligand Dll4. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (10):4332–4349. <https://doi.org/10.1172/JCI121955>

7. Chen S.U., Lee H., Chang D.Y., Chou C.H., Chang C.Y., Chao K.H., Lin C.W., Yang Y.S. Lysophosphatidic acid mediates interleukin-8 expression in human endometrial stromal cells through its receptor and nuclear factor-kappaB-dependent pathway: a possible role in angiogenesis of endometrium and placenta. *Endocrinology* 2008; 149(11):5888–5896. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0314>

8. Omatsu K., Kobayashi T., Murakami Y., Suzuki M., Ohashi R., Sugimura M., Kanayama N. Phosphatidylserine/phosphatidylcholine microvesicles can induce preeclampsia-like changes in pregnant mice. *Semin. Thromb. Hemost.* 2005; 31(3):314–320. <https://doi.org/10.1055/s-2005-872438>

9. Crocker I.P., Cooper S., Ong S.C., Baker P.N. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am. J. Pathol.* 2003; 162(2):637–643. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63857-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63857-6)

10. Lutsenko M.T., Andriyevskaya I.A. Realization apoptosis in nucleus syncytiotrophoblast villus of placenta at pregnant, transferred an aggravation of a herpes-virus infection depending on the contents in homogenate placenta annexin V. *Bulletin of Siberian Medicine* 2010; 9(1):45–48 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2010-1-45-48>

11. Baig S., Lim J.Y., Fernandis A.Z., Wenk M.R., Kale A., Su L.L., Biswas A., Vasoo S., Shui G., Choolani M. Lipidomic analysis of human placental syncytiotrophoblast microvesicles in adverse pregnancy outcomes. *Placenta* 2013; 34(5):436–442. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.02.004>

12. Brown S.H., Eather S.R., Freeman D.J., Meyer B.J., Mitchell T.W. A Lipidomic Analysis of Placenta in Preeclampsia

- sia: Evidence for Lipid Storage. *PLoS One* 2016; 11(9):e0163972. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163972>
13. Folch J., Lees M., Sloane G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animals tissues. *Biol. Chem.* 1957; 226(1):497–509.
14. Kirchner J. Thin-layer chromatography. Moscow: Mir; 1981 (in Russian).
15. Thulin A.J., Allee G.L., Harmon D.L., Davis D.L. Utero-placental transfer of octanoic, palmitic and linoleic acids during late gestation in gilts. *J. Anim. Sci.* 1989; 67(3):738–745. <https://doi.org/10.2527/jas1989.673738x>
16. Pogorelova T.N., Linde V.A., Gun'ko V.O., Krukiyer I.I., Selyutina S.N. Metabolism, transport and lipids the placenta. *Fundamental Research* 2015; (2-26):5832–5836 (in Russian). Available at: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38513>
17. Chen S., Wang J., Wang M., Lu J., Cai Y., Li B. In vitro fertilization alters phospholipid profiles in mouse placenta. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(3):557–567. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1387-y>
18. Zubzhitskaya L.B., Kosheleva N.G., Semenov V.V. Immunomorphological state of the placenta in obstetric pathology. St. Petersburg: Normizdat; 2005 (in Russian). ISBN 5-98306-014-7
19. Ishutina N.A. Role of compositional disorders in phospholipids in the pathogenesis of cytomegalovirus infection in the gestation period. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2015; (3):52–55 (in Russian).
20. Tyurina E.P., Kotlova E.V., Vlasov A.P., Ledyaykina L.V., Gordeyeva Yu. V. Change in lipid metabolism of the placenta in pregnant women with gestosis. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* 2011; (4):89–95(in Russian).
21. Konovalova T.T., Smirnova I.P. The role of lipids in the structure-functional organization of cellular membranes in atherogenesis and their correction in patients with ischemic heart disease (message 2). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2005; 55(6):8–14 (in Russian).
22. Andrievskaya I.A. Mechanisms and patterns of development of disorders of the morphofunctional state of the placenta and the oxygen transport function of the peripheral blood of women in labor and blood of the umbilical cord during an exacerbation of herpes viral infection: abstract of PhD (DSc) thesis (Biol.). Irkutsk; 2011(in Russian).
23. Kagan V.E., Fabisiak J.P., Shvedova A.A., Tyurina Y.Y., Tyurin V.A., Schor N.F., Kawai K. Oxidative signaling pathway for externalization of plasma membrane phosphatidylserine during apoptosis. *FEBS Lett.* 2000; 477(1-2):1–7. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(00\)01707-5](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)01707-5)
24. Hankins H.M., Baldridge R.D., Xu P., Graham T.R. Role of flippases, scramblases and transfer proteins in phosphatidylserine subcellular distribution. *Traffic* 2015; 16(1):35–47. <https://doi.org/10.1111/tra.12233>
25. Yap T.E., Davis B.M., Guo L., Normando E.M., Cordeiro M.F. Annexins in Glaucoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(4):1218. <https://doi.org/10.3390/ijms19041218>
26. Martin M., Leffler J., Blom A.M. Annexin A2 and A5 serve as new ligands for C1q on apoptotic cells. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(40):33733–33744. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.341339>
27. 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
28. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N., Gorikov N.N. Effect of Oxidative Stress and Fatty Acids Disbalance on the Development of Apoptosis in the Placenta with Cytomegalovirus Infection in the First Trimester. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2019; 4(2):16–22 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.2>

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

**Ирина Анатольевна Андриевская**, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: [irina-andrievskaja@rambler.ru](mailto:irina-andrievskaja@rambler.ru)

#### Author information:

**Natalia A. Ishutina**, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: [ishutina-na@mail.ru](mailto:ishutina-na@mail.ru)

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

**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

**Nikolay G. Prikhodko**, Postgraduate student, 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 25.02.2021  
Принята к печати 05.03.2021*

*Received February 25, 2021  
Accepted March 05, 2021*