

УДК (577.164.3+577.125.3)618.36-06:618.39]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-98-104

РОЛЬ α -ТОКОФЕРОЛА И ω -3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, И.В.Довжикова, Н.Н.Дорофиевко

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

РЕЗЮМЕ. Введение. В настоящее время общепризнано, что цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является одной из основных причин невынашивания беременности. Однако механизм данного воздействия изучен недостаточно. При этом показано влияние кислот ω -3 семейства и α -токоферола (α ТФ) на процесс плацентации посредством проангиогенного действия. **Цель.** Изучить содержание α ТФ и кислот ω -3 семейства в периферической крови и установить их роль в невынашивании беременности у ЦМВ-серопозитивных женщин с реактивацией ЦМВИ. **Материалы и методы.** В исследование по типу случай–контроль включены 64 женщины в первом триместре беременности (7-10 недель), из них 36 – ЦМВ-серопозитивных с реактивацией ЦМВИ (основная группа) и 28 – ЦМВ-серонегативных (контрольная группа). ЦМВИ диагностировали по определению антител класса М и G методом ИФА, а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом ПЦР. Содержание кислот ω -3 семейства (эйкозапентаеновой – ЭПК, докозагексаеновой – ДГК) в сыворотке крови изучали методом капиллярной газожидкостной хроматографии (J.P.Carreau, J.P.Dubacq). Концентрацию α ТФ определяли флуорометрическим методом (L.G.Hansen, W.I.Warwich). **Результаты.** У женщин основной группы в периферической крови наблюдалось достоверное ($p<0,001$) снижение содержания α ТФ до $1,32\pm0,025$ мкг/мл по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы ($1,49\pm0,029$ мкг/мл). При этом уровни ЭПК и ДГК также были статистически достоверно ($p<0,001$) ниже аналогичного показателя контрольной группы и составили, соответственно, $1,09\pm0,012$ и $6,09\pm0,015\%$ (в контроле $1,29\pm0,071$ и $8,80\pm0,071\%$, соответственно). **Заключение.** Полученные результаты исследования позволяют установить важную роль нарушений содержания α -ТФ, ЭПК и ДГК в патогенезе невынашивания беременности при реактивации ЦМВИ в ранние периоды гестации, что может служить основой для расширения диагностических и лечебных мероприятий при данной патологии беременных.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, α -токоферол, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, невынашивание беременности.

THE ROLE OF α -TOCOPHEROL AND ω -3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN MISCARRIAGE AT EARLY STAGES OF PREGNANCY WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

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

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

SUMMARY. Introduction. It is now generally acknowledged that cytomegalovirus infection (CMVI) is one of the main causes of miscarriage. However, the mechanism of this effect has not been sufficiently studied. At the same time, the influence of acids of the ω -3 family and α -tocopherol (α TP) on the placentation process through a pro-angiogenic

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., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиевко Н.Н. Роль α -токоферола и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в невынашивании беременности ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.98–104. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-98-104

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N. The role of α -tocopherol and ω -3 polyunsaturated fatty acids in miscarriage at early stages of pregnancy with cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):98–104 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-98-104

action is shown. **Aim.** To study the concentration of α TP and ω -3 family acids in the peripheral blood and establish their role in miscarriage in CMV-seropositive women with CMVI reactivation. **Materials and methods.** A case-control study included 64 women in the first trimester of pregnancy (7-10 weeks), of which 36 were CMV-seropositive with CMVI reactivation (main group) and 28 were CMV-seronegative (control group). CMVI was diagnosed by the determination of class M and G antibodies by ELISA, as well as CMV DNA detected by PCR. The concentration of ω -3 acids of the family (eicosapentaenoic – EPA, docosahexaenoic – DHA) in blood serum was studied by capillary gas-liquid chromatography (J.P.Carreau, J.P.Dubacq). The α TP concentration was determined by the fluorometric method (L.G.Hansen, W.I.Warwich). **Results.** In women of the main group, a significant ($p<0.001$) decrease in the concentration of α TP to 1.32 ± 0.025 $\mu\text{g/mL}$ was observed in the peripheral blood compared to the same indicator in the control group (1.49 ± 0.029 $\mu\text{g/mL}$). At the same time, the levels of EPA and DHA were also statistically significant ($p<0.001$) lower than the same indicator in the control group and amounted to 1.09 ± 0.012 and $6.09\pm 0.015\%$, respectively (in the control, 1.29 ± 0.071 and $8.80\pm 0.071\%$, respectively). **Conclusion.** The obtained results of the study allow us to establish the important role of disorders in the content of α -TF, EPA and DHA in the pathogenesis of miscarriage during reactivation of CMVI in the early periods of gestation, which can serve as a basis for expanding diagnostic and therapeutic measures in this pathology of pregnant women.

Key words: cytomegalovirus infection, α -tocopherol, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, miscarriage.

К числу наиболее актуальных и важных как в научно-теоретическом, так и в медицинско-социальном аспектах проблем относится угроза невынашивания беременности, частота которой составляет 18-20% и не имеет тенденции к снижению, несмотря на многочисленные и высокоэффективные методы диагностики и лечения, разработанные в последнее время. У 78-85% пациенток с угрозой невынашивания беременности персистирует цитомегаловирус (ЦМВ), что объясняется его высокой тератогенностью и способностью нарушать формирование плаценты и эмбриональных тканей [1, 2].

Инфицирование ЦМВ в ранние сроки беременности приводит к ее самопроизвольному прерыванию (9,7%), угроза прерывания беременности наблюдается у 36%, преждевременные роды у 30%, перинатальная заболеваемость у 5,4% беременных [3]. Механизмом указанных патологических состояний может являться патогенное действие вируса на фетоплацентарную систему. При этом наблюдается нарушение инвазии синцитиотрофобласта [4], гестационной трансформации трофобласта и ворсин хориона [5], происходят деструктивные процессы вследствие активации процессов перекисного окисления липидов и медиаторов воспаления [6], нарушения гормонального баланса [7]. Таким образом, за счет оказания патогенного действия вируса на уровне микроскопических структур и его роли в нарушении обмена веществ, при ЦМВ инфекции (ЦМВИ) намного чаще встречается неразвивающаяся беременность.

Крайне малоизученной областью исследований является исследование роли конкретных липидов, необходимых для развития. Ооциты представляют собой богатую липидами среду, обеспечивающую запасы энергии и прекурсоры для роста и биосинтеза мембран. Однако новые литературные данные свидетельствуют о том, что различные жирные кислоты (ЖК) способствуют развитию и росту эмбрионов за счет средств, выходящих за рамки удовлетворения потребностей в энергии. Так, зарубежные исследователи уста-

новили непосредственную роль полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) в процессе оплодотворения [8], регуляции раннего эмбриогенеза [9, 10], ангиогенеза [11]. Докозагексаеновая кислота (ДГК) может оказывать влияние на процесс плацентации посредством проангиогенного действия, а также стимулирует формирование нервной трубки в первом триместре гестации [12]. Помимо этого показано, что эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) обладает антиапоптотическим эффектом и подавляет окислительный стресс путем уменьшения уровня активных форм кислорода, малонового диальдегида и усиления продукции фермента глутатионпероксидазы в условиях гипоксии. В комбинации с ДГК, метморфином и γ -аминомасляной кислотой происходит поддержка жизнеспособности клеток при гипоксии посредством повышения уровня экспрессии гипоксия-индуцированного фактора и снижения активности каспазы 3 [13].

Есть свидетельства того, что наряду с ПНЖК решающее значение для эмбрионального развития человека имеет α -токоферол (α ТФ) [14], который обладает иммуномодулирующим эффектом, участвует в развитии плаценты [15], способствует ангиогенезу [16, 17]. Помимо этого, α ТФ необходим для нормального развития нервной системы, тогда как его дефицит вызывает продолжительные нейрокогнитивные нарушения. Также отмечается, что эмбриональный дефицит α ТФ вызывает стойкие нарушения липидного, антиоксидантного и энергетического метаболизма, несмотря на потребление адекватной диеты с добавлением данного витамина [18].

Цель исследования – изучить содержание α ТФ и кислот ω -3 семейства в периферической крови и установить их роль в невынашивании беременности у ЦМВ-серопозитивных женщин с реактивацией ЦМВИ.

Материалы и методы исследования

В исследование по типу случай-контроль включены 64 женщины в первом триместре беременности (7-10 недель), из них 36 – ЦМВ-серопозитивных женщин с реактивацией ЦМВИ (основная группа) и 28 – ЦМВ-

серонегативных женщин (контрольная группа).

Основные критерии включения беременных в исследование: наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании, подтвержденная лабораторными данными реактивация ЦМВИ на сроке 7-10 недель беременности, стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции.

Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВИ, обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии, наличие инфекций, передающихся половым путем.

В качестве биологического образца для исследования была использована сыворотка периферической крови, моча.

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; реактивацию ЦМВИ – по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности >65%), а также ДНК ЦМВ в соскобах с буккального эпителия и слизистой оболочки шейки матки.

Наличие антител IgM и G к ЦМВ, низкоавидные IgG (индекс авидности) устанавливали методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением 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).

Содержание кислот ω -3 семейства (ЭПК, ДГК) в сыворотке крови изучали методом капиллярной газожидкостной хроматографии по методике, описанной J.P.Caгеau, J.P.Dubacq [19]. Концентрацию α -ТФ определяли флюорометрическим методом по прописи L.G.Hansen, W.I.Warwich [20].

Данное исследование проводилось с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нормативных документов «Правила надлежащей клинической практики в РФ», утвержденных Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ. Исследования одобрены Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

Все вычисления и статистический анализ выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 18.0. Полученные результаты оценивали методами статистического описания и проверки статистических гипотез. Проверку на соответствие нормальному закону распределения проводили при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Во всех группах распределение было нормальным, поэтому статистическая значимость различий между группами определялась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Значения выражали как среднее арифметическое (M) \pm среднее квадратичное отклонение (δ). Во всех случаях $p < 0,05$

считали статистически значимым.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что у женщин основной группы в периферической крови наблюдалось достоверное снижение содержания α -ТФ до $1,32 \pm 0,025$ мкг/мл ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы ($1,49 \pm 0,029$ мкг/мл). При этом уровни ЭПК и ДГК также были ниже аналогичного показателя контрольной группы и составили, соответственно, $1,09 \pm 0,012\%$ ($p < 0,001$) и $6,09\% \pm 0,015\%$ ($p < 0,001$), в контроле – $1,29 \pm 0,071\%$ ($p < 0,001$) и $8,80\% \pm 0,071\%$ ($p < 0,001$), соответственно. Выявленные изменения исследуемых показателей свидетельствовали о развитии дисбаланса в системе регуляции процессов пероксидации и воспалительных реакций, поддерживаемых антиоксидантом α -ТФ, определяющих нарушение формирования плаценты и маточно-плацентарного сосудистого русла, что соотносилось с характером течения беременности. Все беременные женщины основной группы имели клинические признаки угрозы прерывания беременности (тянущие боли внизу живота, мажущие кровянистые выделения из половых путей).

Получены новые научные данные, описывающие взаимодействие между α -ТФ, ПНЖК и липооксигеназами во время эмбриогенеза. При этом показано, что во время эмбрионального развития, α -ТФ специально требуется для защиты ω -3 ДГК или опосредования продукции и/или действия биоактивных липидных медиаторов, синтезируемых из данной кислоты [21]. Предполагается, что α -ТФ локализуется совместно с фосфолипидными доменами, обогащенными ПНЖК клеточной мембраны [22]. Более того, пероксидный радикал, образующийся из ПНЖК, будет локализоваться на границе раздела воздух-вода, где гидроксильная группа α -ТФ перехватывает радикал и восстанавливает его [23].

Исследователи полагают, что эмбриональное развитие зависит от достаточного количества ДГК, арахидиновой, ЭПК кислот и специфических продуктов их окисления, а также от уровня α -ТФ, который защищает эмбрион от окислительного повреждения. Подчеркивается, что в условиях дефицита α -ТФ истощаются запасы ПНЖК, повышается синтез их гидроксипроизводных [24], что подтверждается полученными нами данными. В конечном итоге развивается окислительный стресс, который может быть причиной возникновения апоптоза в различных тканях. Клетки, имеющие дефекты антиоксидантной защиты (низкие показатели α -ТФ, кислот ω -3 семейства) становятся наиболее чувствительными к воздействиям, вызывающим их запрограммированную гибель [25]. Апоптоз может изменять функциональную активность плаценты, регулируя процесс дифференцировки цитотрофобласта в синцитиотрофобласт. Более того, формирование новых сосудов путем ангиогенеза про-

исходит при одновременном участии процессов апоптоза. Таким образом, в физиологических условиях апоптоз является ключевым механизмом, осуществляющим комплексный контроль фетоплацентарного роста и развития [26]. Нарушение регуляции апоптоза, наблюдаемое при реактивации ЦМВИ, приводит к снижению числа клеток синцитиотрофобласта, нарушению инвазии трофобласта в маточно-плацентарные артерии [4, 27], что способствует морфофункциональной несостоятельности развивающейся плаценты.

Следовательно, недостаточная выработка α -ТФ и кислот ω -3 семейства может являться одной из причин самопроизвольного прерывания беременности, так как данные соединения служат важными факторами эмбрионального развития.

Оценка достоверности проводимого исследования может быть реализована с помощью статистической обработки исходных выборок, формируемых в рамках сбора специфических лабораторных данных. При этом для решения подобных медицинских задач обычно используются типовые методики дискриминантного анализа.

Для анализа выбранных оценочных критериев определялся прогностический индекс (ПИ), по формуле, разработанной с использованием метода дискриминантного анализа:

$$\begin{aligned} \text{ПИ} &= -151,975 - (23,532 \times \alpha\text{ТФ}) \\ &+ (13,563 \times \text{ЭПК}) + (26,946 \times \text{ДГК}); \\ \text{ПИ} &= -151,975 - (23,532 \times 1,32) - \\ &+ (13,563 \times 1,10) + (26,946 \times 6,10); \\ \text{ПИ} &= -33,585. \end{aligned}$$

Вычисленному путем статистического анализа ПИ (-33,585) соответствует граничное значение дискриминантной функции (-32,709). При ПИ равном или меньше граничного значения, прогнозируют риск угрозы невынашивания беременности при реактивации ЦМВИ в ранние сроки. При ПИ больше граничного значения прогнозируют нормальное течение первого триместра гестации. Поскольку ПИ (-33,585) меньше граничного значения дискриминантной функции (-32,709), то у женщин с реактивацией ЦМВИ на фоне низких значений α -ТФ и кислот ω -3 семейства (ЭПК и ДГК) в периферической крови прогнозируют угрозу невынашивания беременности.

Пример конкретной реализации способа.

Беременная А., 20 лет, находилась на стационарном лечении в гинекологическом отделении ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница».

Поступила с болями внизу живота и кровянистыми выделениями из половых путей. Гинекологический анамнез осложнен: 1 медицинский аборт без осложнений. Проведен анализ крови на TORCH-инфекции, содержание α -ТФ, ЭПК и ДГК, УЗИ органов малого таза. По данным ИФА выявлены антитела IgM к ЦМВ, титр антител IgG составил 1600, индекс авидности – 95%.

По данным УЗИ – в полости матки имеется эмбрион, соответствующий 7-недельной беременности, сердцебиение определяется. Гипертонус по задней стенке матки. Внутренний зев сомкнут. Ниже плодного яйца гематома небольших размеров (отслойка ворсинчатого хориона).

Диагноз: беременность 7-8 недель. Угрожающий самопроизвольный выкидыш. Хроническая ЦМВИ, стадия обострения.

При лабораторном исследовании сыворотки крови получены следующие показатели: содержание α -ТФ – 1,29 мкг/мл, ЭПК – 1,08%, ДГК – 6,03%. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле, составил (-34,495), что свидетельствовало о высоком риске прерывания беременности, в связи с чем пациентка отнесена в группу риска по реализации невынашивания в ранние сроки.

На третий день стационарного лечения усилились боли внизу живота и кровянистые выделения из половых путей. Выставлен диагноз: самопроизвольный выкидыш в ходу при сроке 7 недель беременности.

Прогноз по заявленному способу подтвердился.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют установить важную роль нарушений содержания α -ТФ, ЭПК, ДГК в патогенезе невынашивания беременности при реактивации ЦМВИ в ранние периоды гестации, что может служить основой для расширения диагностических и лечебных мероприятий при данной патологии беременных.

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. Петров Ю.А., Блесманович А.Е., Алехина А.Г. Риски для беременной и плода при цитомегаловирусной инфекции // Главный врач Юга России. 2019. №1(65). С.91–96.
2. Петрова К.К. Клинико-функциональные и гормональные причины раннего невынашивания беременности при цитомегаловирусной инфекции // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. №4(71). С.111–113. <https://doi.org/10.5281/zenodo.835377>
3. Gao Z., Zhou L., Bai J., Ding M., Liu D., Zheng S., Li Y., Li X., Wang X., Jin M., Shangting H., Qiu C., Wang C., Zhang X., Zhang C., Chen X. Assessment of HCMV-encoded microRNAs in plasma as potential biomarkers in pregnant

women with adverse pregnancy outcomes // *Ann. Transl. Med.* 2021. Vol.9, №8. Article number: 638. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7354>

4. Tao L., Suhua C., Juanjuan C., Zongzhi Y., Juan X., Dandan Z. In vitro study on human cytomegalovirus affecting early pregnancy villous EVT's invasion function // *Viol. J.* 2011. №8. Article number: 114. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-114>

5. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. М.: Медицина, 1999. 446 с. ISBN 978-5-225-02775-9

6. Ишутина Н.А. Активность фосфолипазы A2 и состояние процессов перекисного окисления липидов в периферической крови у беременных с герпес-вирусной инфекцией // *Успехи современного естествознания*. 2013. № 2. С.12–14.

7. Довжикова И.В., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Гориков И.Н., Петрова К.К., Приходько Н.Г. Гормональный обмен в плаценте при цитомегаловирусной инфекции. Благовещенск, 2020. 176 с.

8. Edmonds J.W., Prasain J.K., Dorand D., Yang Y., Hoang H.D., Vibbert J., Kubagawa H.M., Miller M.A. Insulin/FOXO signaling regulates ovarian prostaglandins critical for reproduction // *Dev. Cell.* 2010. Vol.19, №6. P.858–871. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.11.005>

9. Kniazeva M., Shen H., Euler T., Wang C., Han M. Regulation of maternal phospholipid composition and IP(3)-dependent embryonic membrane dynamics by a specific fatty acid metabolic event in *C. elegans* // *Genes Dev.* 2012. Vol.26, №6. P.554–566. <https://doi.org/10.1101/gad.187054.112>

10. Vrablik T.L., Watts J.L. Emerging roles for specific fatty acids in developmental processes // *Genes Dev.* 2012. Vol.26, №7. P.631–637. <https://doi.org/10.1101/gad.190777.112>

11. 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>

12. Johnsen G.M., Basak S., Weedon-Fekjcer M.S. Docosahexaenoic acid stimulates tube formation in first trimester trophoblast cell, HTR8/SVneo // *Placenta*. 2011. Vol.32, №9. P.626–632. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.06.009>

13. Chandravanshi B., Bhonde R. Small molecules exert anti-apoptotic effect and reduce oxidative stress augmenting insulin secretion in stem cell engineered islets against hypoxia // *Eur. J. Pharmacol.* 2016. Vol.791. P.424–432. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.09.012

14. Wilcox A.J., Baird D.D., Weinberg C.R. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol.340, №23. P.1796–1799. <https://doi.org/10.1056/NEJM199906103402304>

15. Kasimanickam R.K., Kasimanickam V.R., Haldorson G.J., Tibary A. Effect of tocopherol supplementation during last trimester of pregnancy on mRNA abundances of interleukins and angiogenesis in ovine placenta and uterus // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012. №10. Article number: 4. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-4>

16. Kasimanickam R.K., Kasimanickam V.R., Rodriguez J.S., Pelzer K.D., Sponenberg P.D., Thatcher C.D. Tocopherol induced angiogenesis in placental vascular network in late pregnant ewes // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2010. №8. Article number: 86. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-86>

17. Wu Z., Zheng X., Meng L., Fang X., He Y., Li D., Zheng C., Zhang H. α -Tocopherol, especially α -tocopherol phosphate, exerts antiapoptotic and angiogenic effects on rat bone marrow-derived endothelial progenitor cells under high-glucose and hypoxia conditions // *J. Vasc. Surg.* 2018. Vol.67, №4. P.1263–1273. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.02.051>

18. McDougall M., Choi J., Truong L., Tanguay R., Traber M.G. Vitamin E deficiency during embryogenesis in zebrafish causes lasting metabolic and cognitive impairments despite refeeding adequate diets // *Free Radic. Biol. Med.* 2017. №. 110. P. 250–260. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.012>

19. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract // *J. Chromatogr.* 1978. Vol.151, Iss.3. P.384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)

20. Hansen L.G., Warwich W.I. A fluorometric micro method for serum tocopherol // *Tech. Bull. Regist. Med. Technol.* 1966. Vol. 36, №6. P.131–136.

21. Lebold K.M., Traber M.G. Interactions between α -tocopherol, polyunsaturated fatty acids, and lipoxygenases during embryogenesis // *Free Radic Biol. Med.* 2014. Vol.66. P.13–19. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.039>

22. Atkinson J., Harroun T., Wassall S.R., Stillwell W., Katsaras J. The location and behavior of alpha-tocopherol in membranes // *Mol. Nutr. Food. Res.* 2010. Vol.54, №5. P.641–651. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900439>

23. Marquardt D., Williams J.A., Kučerka N., Atkinson J., Wassall S.R., Katsaras J., Harroun T.A. Tocopherol activity correlates with its location in a membrane: a new perspective on the antioxidant vitamin E // *J. Am. Chem. Soc.* 2013. Vol.135, №20. P.7523–7533. <https://doi.org/10.1021/ja312665r>

24. 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

25. Iskusnykh I.Y., Popova T.N., Agarkov A.A., Pinheiro de Carvalho M.Â., Rjevskiy S.G. Expression of glutathione peroxidase and glutathione reductase and level of free radical processes under toxoc hepatitis in rats // J. Toxicol. 2013. Vol.2013. Article number: 870628. <https://doi.org/10.1155/2013/870628>

26. Колобов А.В., Соколов Д.И., Королева Л.И., Евсюкова И.И., Сельков С.А., Кветной И.М. Роль нарушений ангиогенеза в формировании плацентарной недостаточности при герпесвирусной инфекции // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2008. Вып.2(11). С.157–167.

27. 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. Petrov Yu.A., Blesmanovich A.E., Alekhina A.G. Risks for pregnancy and fetus in cytomegalovirus infection. *Glavnyy vrach Yuga Rossii* 2019; (1):91–96. (in Russian).

2. Petrova K.K. Clinical, functional and hormonal causes of early miscarriage in women with citomegalovirus infection. *Zdorov'ye. Meditsinskaya ekologiya. Nauka = Health. Medical ecology. Science* 2017; (4):111–113 (in Russian). <https://doi.org/10.5281/zenodo.835377>

3. Gao Z., Zhou L., Bai J., Ding M., Liu D., Zheng S., Li Y., Li X., Wang X., Jin M., Shangting H., Qiu C., Wang C., Zhang X., Zhang C., Chen X. Assessment of HCMV-encoded microRNAs in plasma as potential biomarkers in pregnant women with adverse pregnancy outcomes. *Ann. Transl. Med.* 2021; 9(8):638. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7354>

4. Tao L., Suhua C., Juanjuan C., Zongzhi Y., Juan X., Dandan Z. In vitro study on human cytomegalovirus affecting early pregnancy villous EVT's invasion function. *Virol. J.* 2011; (8):114. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-114>

5. Milovanov A.P. Pathology of the mother-placenta-fetus system. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian). ISBN 978-5-225-02775-9

6. Ishchtina N.A. Activity phospholipase A2 and state of processes of peroxide oxidation of lipids in the peripheric blood at pregnant with the herpes-virus infection contamination. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Advances in Current Natural Sciences* 2013; (2):12–14 (in Russian).

7. Dovzhikova I.V., Andriyevskaya I.A., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Petrova K.K., Prihod'ko N.G. Hormonal metabolism in the placenta with cytomegalovirus infection. Blagoveshchensk; 2020 (in Russian).

8. Edmonds J.W., Prasain J.K., Dorand D., Yang Y., Hoang H.D., Vibbert J., Kubagawa H.M., Miller M.A. Insulin/FOXO signaling regulates ovarian prostaglandins critical for reproduction. *Dev. Cell* 2010; 19(6):858–871. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.11.005>

9. Kniazeva M., Shen H., Euler T., Wang C., Han M. Regulation of maternal phospholipid composition and IP(3)-dependent embryonic membrane dynamics by a specific fatty acid metabolic event in C. elegans. *Genes Dev.* 2012; 26(6):554–566. <https://doi.org/10.1101/gad.187054.112>

10. Vrablik T.L., Watts J.L. Emerging roles for specific fatty acids in developmental processes. *Genes Dev.* 2012; 26(7):631–637. <https://doi.org/10.1101/gad.190777.112>

11. 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>

12. Johnsen G.M., Basak S., Weedon-Fekjcer M.S. Docosahexaenoic acid stimulates tube formation in first trimester trophoblast cell, HTR8/SVneo. *Placenta* 2011; 32(9):626–32. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.06.009>

13. Chandravanshi B., Bhonde R. Small molecules exert anti-apoptotic effect and reduce oxidative stress augmenting insulin secretion in stem cell engineered islets against hypoxia. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 791:424–432. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.09.012

14. Wilcox A.J., Baird D.D., Weinberg C.R. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(23):1796–1799. <https://doi.org/10.1056/NEJM199906103402304>

15. Kasimanickam R.K., Kasimanickam V.R., Haldorson G.J., Tibary A. Effect of tocopherol supplementation during last trimester of pregnancy on mRNA abundances of interleukins and angiogenesis in ovine placenta and uterus. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; (10):4. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-4>

16. Kasimanickam R.K., Kasimanickam V.R., Rodriguez J.S., Pelzer K.D., Sponenberg P.D., Thatcher C.D. Tocopherol induced angiogenesis in placental vascular network in late pregnant ewes. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2010; (8):86. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-86>

17. Wu Z., Zheng X., Meng L., Fang X., He Y., Li D., Zheng C., Zhang H. α -Tocopherol, especially α -tocopherol phosphate, exerts antiapoptotic and angiogenic effects on rat bone marrow-derived endothelial progenitor cells under high-glucose and hypoxia conditions. *J. Vasc. Surg.* 2018; 67(4):1263–1273. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.02.051>

18. McDougall M., Choi J., Truong L., Tanguay R., Traber M.G. Vitamin E deficiency during embryogenesis in zebrafish causes lasting metabolic and cognitive impairments despite refeeding adequate diets. *Free Radic. Biol. Med.* 2017; 110:250–260. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.012>
19. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract. *J. Chromatogr.* 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)
20. Hansen L.G., Warwich W.I. A fluorometric micro method for serum tocopherol. *Tech. Bull. Regist. Med. Technol.* 1966; 36(6):131–136.
21. Lebold K.M., Traber M.G. Interactions between α -tocopherol, polyunsaturated fatty acids, and lipoxygenases during embryogenesis. *Free Radic. Biol. Med.* 2014; 66:13–19. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.039>
22. Atkinson J., Harroun T., Wassall S.R., Stillwell W., Katsaras J. The location and behavior of alpha-tocopherol in membranes. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010; 54(5):641–651. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900439>
23. Marquardt D., Williams J.A., Kučerka N., Atkinson J., Wassall S.R., Katsaras J., Harroun T.A. Tocopherol activity correlates with its location in a membrane: a new perspective on the antioxidant vitamin E. *J. Am. Chem. Soc.* 2013; 135(20):7523–7533. <https://doi.org/10.1021/ja312665r>
24. 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
25. Iskusnykh I.Y., Popova T.N., Agarkov A.A., Pinheiro de Carvalho M.Â., Rjevskiy S.G. Expression of glutathione peroxidase and glutathione reductase and level of free radical processes under toxoc hepatitis in rats. *J. Toxicol.* 2013; 2013:870628. <https://doi.org/10.1155/2013/870628>
26. Kolobov A.V., Sokolov D.I., Koroleva L.I., Evsyukova I.I., Sel'kov S.A., Kvetnoy I.M. Role of angiogenesis in-fringements in formation of placental insufficiency in herpesvirus infections. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta* 2008; (2):157–167 (in Russian).
27. 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

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

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

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

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

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

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

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: dorofienko-nn@mail.ru