

**ПЕРОКСИДАЦИЯ ЛИПИДОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ****Н.А.Ишутина, Н.Н.Дорофиев***Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

С целью изучения состояния процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у 105 женщин, перенесших в разные сроки гестации цитомегаловирусную инфекцию с титром антител IgG к цитомегаловирусу 1:1600, проведено исследование содержания конечных ТБК-активных продуктов в мембранах эритроцитов и концентрации α -токоферола в плазме периферической крови. Установлена активация процессов перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов, о чем свидетельствовал рост уровня ТБК-активных продуктов в I триместре более чем в 2 раза ($p<0,001$), во II и III триместрах – в 1,3 раза ($p<0,001$), при одновременном снижении концентрации α -токоферола на протяжении всего периода гестации в 1,3 раза ($p<0,001$). Результаты исследования дают возможность полагать, что у женщин с цитомегаловирусной инфекцией беременность протекает на фоне разбалансировки процессов липопероксидации и систем их регуляции, которая возникает в I триместре и сохраняется до конца гестации, причем, весьма неблагоприятным является тот факт, что на протяжении всей беременности в периферической крови регистрируется низкая активность антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: беременность, цитомегаловирусная инфекция, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

SUMMARY**LIPID PEROXIDATION IN PREGNANCY
COMPLICATED BY CYTOMEGALOVIRUS
INFECTION****N.A.Ishutina, N.N.Dorofienko***Far Eastern Scientific Center of Physiology and
Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS,
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk,
675000, Russian Federation*

In order to study the status of lipid peroxidation and antioxidant protection in 105 women who have had at different stages of gestation cytomegalovirus infection with titer of IgG antibodies to cytomegalovirus 1:1600, the contents of the final TBA-active products in the membranes of red blood cells and the concentration of α -tocopherol in the peripheral blood plasma were studied. The activation of lipid peroxidation in erythrocyte membranes was found out; it was proved through the increase of the level of TBA-active products in the I trimester of more than 2 times ($p<0.001$), in the II and III trimester 1.3 times ($p<0.001$), at the same time there

was the reduction of concentration of α -tocopherol during the entire period of gestation 1.3 times as much ($p<0.001$). The results of the study provide an opportunity to believe that in women with cytomegalovirus infection pregnancy is accompanied with the imbalance of lipid peroxidation processes and of systems of their regulation. It occurs in the I trimester and persists until the end of gestation, and the fact that throughout the pregnancy there is a low activity of antioxidant protection is quite negative.

Key words: pregnancy, cytomegalovirus infection, lipid peroxidation, antioxidant system.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – типичный представитель оппортунистических инфекционных заболеваний человека, клинические проявления при которых манифестируются только на фоне иммунодефицитных состояний. Среди всех факторов физиологической иммуносупрессии, способствующей распространению и реактивации ЦМВИ, первое место принадлежит беременности [4].

У беременных ЦМВИ приводит к спонтанному прерыванию беременности, развитию хронической плацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии и задержки внутриутробного роста плода, преждевременным родам [10]. У новорожденных ЦМВИ может вызывать генерализованные поражения внутренних органов, в том числе печени [6], сердца [12], и нарушать постнатальное развитие инфицированного ребенка [1].

Следует отметить, что при наличии эндогенных и экзогенных дестабилизирующих факторов, основными из которых являются экстрагенитальная патология, урогенитальная инфекция, в том числе вирусной природы, развивается острый или хронический стресс [14]. Одним из проявлений силы и длительности стрессорного воздействия является активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), принимающего участие в регуляции физико-химических процессов, протекающих в мембранах клеток и субклеточных структур. Нарушение процессов ПОЛ ведет к изменению активности ферментов, что, в конечном итоге, отражается на их функции и обмене веществ. В условиях стресса при беременности происходит повышение синтеза стероидных и половых гормонов, тромбоксанов и простагландинов через перекисное окисление жирных кислот фосфолипидов клеточных мембран [3, 15, 21]. В норме активность ПОЛ контролируется антиоксидантной системой, которая защищает целостность клеточных мембран от разрушительного воздействия окислительных реакций [11]. Однако, в условиях вирусной инфекции при беременности, формируются условия, снижающие антиокислительную активность

крови [7]. Следовательно, цель исследования состояла в оценке интенсивности процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты в периферической крови беременных при ЦМВИ.

Материалы и методы исследования

В I, II и III триместрах беременности обследовано 105 беременных с обострением ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1:1600) в возрасте от 18 до 25 лет, составивших основную группу. В группу сравнения вошли 90 женщин с физиологически протекающей беременностью, сопоставимых по сроку и возрасту основной группе.

Симптоматически ЦМВИ проявлялась в виде острого респираторного заболевания, сопровождающегося ринофарингитом. Клинический диагноз обострения ЦМВИ устанавливался при комплексном исследовании периферической крови на наличие IgM или четырехкратного и более нарастания титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней, индекса avidности более 65%, а также ДНК ЦМВ. Верификация ЦМВ, определение типоспецифических антител, индекса avidности осуществлялись методами ИФА на спектрофотометре Stat Fax-2100 (США) с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), выявление ДНК ЦМВ методами ПЦР проводилось на аппарате ДТ-96 с использованием наборов НПО «ДНК-технология» (Москва).

Оценку активности реакций ПОЛ в мембранах эритроцитов крови беременных проводили по уровню ТБК-активных продуктов с применением тиобарбитуровой кислоты (ТБК) по методу В.Б.Гаврилова и соавт. [5]. Содержание α -токоферола определяли в плазме периферической крови по прописи L.G.Hansen, W.I.War-

wick [19].

Работа была выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.) и одобрена комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН в соответствии с принципами конвенции о биоэтике и правах человека, а также общепризнанными нормами международного права, от всех здоровых и больных лиц было получено информированное согласие.

Все расчеты проводились с использованием программного обеспечения Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения проводили по критерию Колмогорова-Смирнова, гипотезы о статистической значимости различных двух выборок – с помощью t-критерия Стьюдента. Показатели считали значимыми при $p < 0,05$. Полученные в ходе исследования данные представлены в тексте работы как средняя величина (M) и ее стандартная ошибка (m).

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе состояния процессов ПОЛ было установлено (табл.), что у пациенток основной группы концентрация ТБК-активных продуктов в мембранах эритроцитов в I триместре была выше более чем в 2 раза, во II и III триместрах – в 1,3 раза, чем у женщин контрольной группы ($p < 0,001$). При этом у обследованных женщин с ЦМВИ определялось снижение жирорастворимого антиоксиданта (α -токоферола) более чем в 1,3 раза на протяжении всего периода гестации относительно значений, полученных в группе пациенток с физиологически протекающей беременностью ($p < 0,001$).

Таблица

Концентрация ТБК-активных продуктов в мембранах эритроцитов и α -токоферола в плазме периферической крови беременных с ЦМВИ

Показатели	I триместр		II триместр		III триместр	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
ТБК-активные продукты, ммоль/л	7,91±0,14	18,12±0,18	9,22±0,17	12,32±0,15	10,40±0,11	14,25±0,20
	p<0,001		p<0,001		p<0,001	
α -токоферол, мкг/мл	1,63±0,12	1,29±0,08	1,86±0,02	1,42±0,01	1,93±0,07	1,46±0,05
	p<0,05		p<0,001		p<0,001	

Снижение концентрации α -токоферола у женщин с вирусной инфекцией происходит на фоне подавления антиоксидантной активности ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы эритроцитов периферической крови [2]. Подобное положение дел, на наш взгляд, может приводить организмы матери и плода в состояние неустойчивого равновесия, при котором любые, даже незначительные изменения гомеостаза могут спровоцировать развитие синдрома гиперактивации липидов. Последний, в свою очередь, приводит к серьезным нарушениям, как на уровне плода, так и на уровне материнского организма.

Таким образом, в результате проведенного обследо-

вания установлено, что у пациенток с ЦМВИ наблюдается активация процессов ПОЛ и снижение антиоксидантного потенциала, выражающееся в достоверном уменьшении содержания α -токоферола, играющего значимую роль не только в контроле свободнорадикального окисления, но и в регуляции функционального состояния иммунной системы и баланса цитокинов [18], а также водорастворимых антиоксидантов, содержащих сульфгидрильные группы (цистеин, глутатион и др.) [17].

Известно, что реализация многих механизмов активации иммунных реакций при беременности связывается с влиянием на различные гомеостатические

системы организма медиаторов межклеточных взаимоотношений – цитокинов [17].

Исследования, проведенные нами ранее, показали, что у беременных с вирусной инфекцией на фоне активации процессов ПОЛ и снижения антиоксидантной защиты отмечался рост концентрации основных провоспалительных цитокинов: TNF α , IL-1, IL-8, INF γ [8, 13]. Превышение определенного порогового значения данных факторов во время беременности является одним из механизмов, запускающих развитие патологических реакций, приводящих к срыву адаптации, и способствующих развитию таких осложнений, как преждевременное прерывание беременности, антенатальная гибель плода [9, 16]. Следовательно, у беременных с ЦМВИ определялась выраженная активность воспалительного процесса, что, в определенной степени, находит свое отражение в данных научной литературы [20, 22].

Таким образом, у женщин с ЦМВИ беременность протекает на фоне разбалансировки процессов липопероксидации и систем их регуляции, которая возникает в I триместре и сохраняется до конца гестации, причем, весьма неблагоприятным является тот факт, что на протяжении всей беременности в периферической крови регистрируется низкая активность антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выявление прямых маркеров цитомегаловирусов и противовирусных антител у детей раннего возраста / Г.А.Алямовская [и др.] // *Вопр. вирусологии*. 2005. Т.50, №1. С.14–19.
2. 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.
3. Бахтина Т.П., Ковалев В.В. Характеристика липидного обмена и перекисное окисление липидов у беременных с преэклампсией различной степени тяжести // *Сиб. мед. журн. (Иркутск)*. 2013. Т.121, №6. С.73–76.
4. Владимиров Н.Ю., Никитин В.Г., Чижова Г.В. Планирование беременности у женщин с бессимптомной цитомегаловирусной инфекцией // *Дальневост. журн. инфекц. патол.* 2012. №21. С.71–74.
5. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопр. мед. химии*. 1987. №1. С.118–122.
6. Джумагазиев А.А., Джальмухамедова Э.И., Райский Д.В. Цитомегаловирусная инфекция: влияние на здоровье детей раннего возраста // *Астраханский мед. журн.* 2014. Т.9, №1. С.8–23.
7. Ишутина Н.А. Механизмы и закономерности нарушений состава жирных кислот в периферической крови беременных, плаценте и крови пуповины при обострении герпес-вирусной инфекции: автореф дис. ... д-ра биол. наук. Иркутск, 2013. 46 с.

8. Ишутина Н.А. Влияние серотонина и цитокинов на жирно-кислотный состав периферической крови беременных с герпес-вирусной инфекцией // *Сиб. мед. журн. (Иркутск)*. 2013. Т.117, №2. С.50–52.

9. Содержание цитокинов в амниотической жидкости, пуповинной крови и сыворотке крови женщин с внутриутробной инфекцией / В.И.Кулаков [и др.] // *Акуш. и гин.* 2005. №5. С.14–17.

10. Кузьмин В.И. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных // *Леч. врач.* 2001. №10. С.55–58.

11. Леце А.Г., Куммеров А.О. Антиоксидантная защита крови в ранние сроки беременности // *Бюл. экперим. биол. и мед.* 1999. Т.127, №8. С.29–31.

12. Поражение сердца у детей с цитомегаловирусной инфекцией / М.С.Логинова [и др.] // *Сиб. мед. журн. (Иркутск)*. 2012. Т.110, №3. С.79–81.

13. Пат. 2513456 РФ. Способ диагностики стабильности эритроцитов у беременных при обострении цитомегаловирусной инфекции / М.Т.Луценко, И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина; опубл. 20.04.2014.

14. Макарова Н.П. Синдром эндогенной интоксикации // *Анестезиол. и реаним.* 1995. №6. С.4–8.

15. Рябых О.В., Малахова М.Я., Шерemet Г.С. Сопоставление показателей эндогенной интоксикации новорожденных и их матерей при гестозе различной степени тяжести // *Эфферентная терапия*. 1999. Т.5, №1. С.41–45.

16. Иммунологические особенности беременных группы риска по внутриутробной инфекции / Ю.И.Тирская [и др.] // *Медицина и образование в Сибири*. 2014. №2. С.16–23.

17. Нарушения баланса цитокинов и активность перекисного окисления липидов при позднем токсикозе / А.Н.Трунов [и др.] // *Бюл. СО РАМН*. 2011. Т.31, №1. С.78–82.

18. Azzi A., Stocker A. Vitamin E: non-antioxidant roles // *Prog. Lipid Res.* 2000. Vol.39, №3 P.231–255.

19. Hansen L.G., Warwick W.J. A fluorometric micro method for serum tocoferol // *Am. J. Clin. Pathol.* 1966. Vol.46, №1. P.133–138.

20. Lewis D.F., Canzoneri B.J., Wang Y. Maternal circulating TNF-alpha levels are highly correlated with IL-10 levels, but not IL-6 and IL-8 levels, in women with preeclampsia // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009. Vol.62, №5. P.269–274.

21. Postovit L.M., Adams M.A., Graham C.H. Does nitric oxide play a role in the etiology of preeclampsia? // *Placenta*. 2001. Vol.22, Suppl A. P.51–55.

22. Sharma A., Satyam A., Sharma J.B. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007. Vol.58, №1. P.21–30.

REFERENCES

1. Alyamovskaya G.A., Keshishchyan E.S., Adueva S.M., Medjidova A.A., Fedorova N.E., Pustowitz B., Malakhova M.V., Il'ina E.N., Govorun V.M., Kushch A.A. *Voprosy virusologii* 2005; 50(1):14–18.

2. Andrievskaya I.A. *Mekhanizmy i zakonomernosti razvitiya narusheniy morfofunktsional'nogo sostoyaniya platsenty i kislorodtransportnoy funktsii perifericheskoy krovi rozenits i krovi pupoviny pri obostrenii herpes-virusnoy infektsii: avtoreferat dissertatsii doktora biologicheskikh nauk* [Developmental mechanisms and patterns of morphofunctional disorders of the placenta and disorders of the oxygen-transport function of peripheral blood in pregnant women and cord blood in acute herpes virus infection: abstract of thesis...doctor of biological sciences]. Irkutsk; 2011.
3. Bakhtina T.P., Kovalev V.V. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2013; 121(6):73–76.
4. Vladimirova N.Y., Nikitin V.G., Chizhova G.V. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* 2012; 21:71–74.
5. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul' L.M. *Vo-prosy meditsinskoy khimii* 1987; 1:118–122.
6. Dzhumagasiev A.A., Dzhal'mukhamedova E.I., Rainsky D.V. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* 2014; 9(1):8–23.
7. Ishutina N.A. *Mekhanizmy i zakonomernosti narusheniy sostava zhirnykh kislot v perifericheskoy krovi beremennykh, platsenty i krovi pupoviny pri obostrenii herpes-virusnoy infektsii* [Developmental mechanisms and patterns of disorders of the fatty acid composition in the peripheral blood of pregnant women, the placenta and umbilical cord blood during acute herpes virus infection: abstract of thesis...doctor of biological sciences]. Irkutsk; 2013.
8. Ishutina N.A. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2013; 117(2):50–52.
9. Kulakov V.I., Sukhikh G.T., Kan N.E., Veryasov V.N., Ordzhonikidze N.V. *Akusherstvo i ginekologiya* 2005; 5:14–17.
10. Kusmin V.I. *Lechaschiy vrach* 2001; 10:55–58.
11. Letse A.G., Kummerov A.O. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 1999; 127(8):29–31.
12. Loginova M.S., Bregel L.V., Subbotin V.M., Poznyakina S.S., Krupskaya T.S. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2012; 110(3):79–81.
13. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. *Patent 2513456 RU. Sposob diagnostiki stabil'nosti eritrotsitov u beremennykh pri obostrenii tsitomegalovirusnoy infektsii* (Patent 2513456 RU. A method of diagnosing the stability of erythrocytes in pregnant women during exacerbation of cytomegalovirus infection); published 20.04.2014.
14. Makarova N.P. *Anesteziologiya i reanimatsiya* 1995; 6:4–8.
15. Ryabykh O.V., Malakhova M.Ya., Sheremet G.S. *Efferentnaya terapiya* 1999; 5(1):41–45.
16. Tirskaaya Yu.I., Belkova T.N., Shamina I.V., Barbanchik I.A., Chulovsky Yu.I., Korneev B.V. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri* 2014; 2:16–23.
17. Trunov A.V., Pekarev O.G., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P., Obukhova O.O., Shubina V.I., Trunova L.A. *Bulleten' SO RAMN* 2011; 31(1):78–82.
18. Azzi A., Stocker A. Vitamin E: non-antioxidant roles. *Prog. Lipid Res.* 2000; 39(3):231–255.
19. Hansen L.G., Warwick W.J. A fluorometric micro method for serum tocoferol. *Am. J. Clin. Pathol.* 1966; 46(1):133–138.
20. Lewis D.F., Canzoneri B.J., Wang Y. Maternal circulating TNF-alpha levels are highly correlated with IL-10 levels, but not IL-6 and IL-8 levels, in women with preeclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009; 62(5):269–274.
21. Postovit L.M., Adams M.A., Graham C.H. Does nitric oxide play a role in the etiology of preeclampsia? *Placenta* 2001; 22(Suppl.A):S51–S55.
22. Sharma A., Satyam A., Sharma J.B. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women. *Am. J. Reprod. Immunol* 2007; 58(1):21–30.

Поступила 29.10.2014

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина,

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

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,

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

E-mail: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina,

PhD, Senior staff scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery

Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: ishutina-na@mail.ru