

УДК 618.444:618.36-06:618.39:578.825.12
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-6-12>

Особенности вазоактивной регуляции в ворсинчатом хорионе у женщин с самопроизвольным абортom и активной цитомегаловирусной инфекцией

Андреевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В., Приходько Н.Г., Кутепова О.Л.

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания (ДНЦ ФПД)
Россия, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить содержание растворимого рецептора *fms*-подобной тирозинкиназы (sFlt1), плацентарного фактора роста (PlGF) и васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A) в тканевых экстрактах в сопоставлении с гистологией слизистой оболочки матки и ворсинчатого хориона у женщин с самопроизвольным абортom и активной цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией.

Материалы и методы. Обследована 81 женщина в период с 7-й по 9-ю нед беременности: 51 ЦМВ-серопозитивная с самопроизвольным абортom и активной инфекцией и 30 серонегативных здоровых женщин с медицинским абортom. В плазме крови определяли иммуноглобулины (Ig) класса М и G к ЦМВ, авидность ЦМВ-IgG; в экстрактах ворсинчатого хориона – sFlt1, PlGF, VEGF-A методом иммуноферментного анализа. В мононуклеарных клетках крови, пробах мочи, ворсинчатом хорионе методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени выявляли ДНК ЦМВ. Проводили гистологическое исследование слизистой оболочки матки и ворсинчатого хориона.

Результаты. В экстрактах ворсинчатого хориона у женщин с самопроизвольным абортom и активной ЦМВ-инфекцией концентрация sFlt-1 была выше в 3,25 раза ($p < 0,001$), PlGF и VEGF-A – ниже в 1,31 ($p < 0,001$) и 2,16 раза ($p < 0,001$), чем у здоровых женщин. Установлена сильная обратная корреляционная связь между уровнями sFlt-1 и PlGF ($r = -0,702$; $p < 0,001$) и VEGF-A ($r = -0,858$; $p < 0,0005$), прямая связь – PlGF и VEGF-A ($r = 0,860$; $p < 0,001$). По данным гистологического исследования, отмечено отставание в децидуализации и трансформации маточных сосудов, инвазии трофобласта, роста и дифференцировки ворсин, формирования фетальных сосудов.

Заключение. К механизмам самопроизвольного аборта у женщин с активной ЦМВ-инфекцией можно отнести дисбаланс анти- и проангиогенной регуляции, вызывающий ограничение развития плаценты и маточно-плацентарного кровообращения.

Ключевые слова: беременность, самопроизвольный аборт, цитомегаловирусная инфекция, ворсинчатый хорион, антиангиогенные факторы, вазоактивные факторы

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ДНЦ ФПД (протокол № 15 от 25.02.2017).

Для цитирования: Андреевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В., Приходько Н.Г., Кутепова О.Л. Особенности вазоактивной регуляции в ворсинчатом хорионе у женщин с самопроизвольным абортom и

Features of vasoactive substance regulation in chorionic villi in women with spontaneous abortion and active cytomegalovirus infection

Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Prikhodko N.G., Kutepova O.L.

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

ABSTRACT

The aim of the study was to assess the levels of soluble *fms*-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), placental growth factor (PlGF), and vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) in tissue extracts in comparison with the histologic examination of the endometrium and chorionic villi in women with spontaneous abortion and active cytomegalovirus (CMV) infection.

Materials and methods. 81 women at 7–9 weeks of pregnancy were examined: of them, 51 women were CMV-seropositive with active infection and after spontaneous abortion, and 30 patients were CMV-seronegative, healthy women after therapeutic abortion. Immunoglobulins (Ig) M and G to CMV and CMV IgG avidity were measured in the blood plasma; sFlt1, PlGF, and VEGF-A were determined in extracts of chorionic villi by enzyme immunoassay. CMV DNA was detected in mononuclear cells of peripheral blood, urine, and chorionic villi by real-time polymerase chain reaction (PCR). A histologic examination of the endometrium and chorionic villi was carried out.

Results. In chorionic villus extracts of women with spontaneous abortion and active CMV infection, the concentration of sFlt1 was 3.25 times higher ($p < 0.001$), and the levels of PlGF and VEGF-A were 1.31 ($p < 0.001$) and 2.16 times lower ($p < 0.001$) than in healthy women. A strong negative correlation was established between the levels of sFlt1 and PlGF ($r = -0.702$; $p < 0.001$) and VEGF-A ($r = -0.858$; $p < 0.0005$), and a positive correlation was revealed between PlGF and VEGF-A levels ($r = 0.860$; $p < 0.001$). According to the data of the histologic examination, a lag in decidual transformation of uterine vessels, trophoblast invasion, growth and differentiation of villi, and formation of fetal circulation was detected.

Conclusion. The mechanisms of spontaneous abortion in women with active CMV infection include an imbalance of pro- and anti-angiogenic factors, which causes impaired placental development and uteroplacental circulation.

Keywords: pregnancy, spontaneous abortion, cytomegalovirus infection, chorionic villi, anti-angiogenic factors, vasoactive substances

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration (Protocol No. 15 of 25.02.2017).

For citation: Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Prikhodko N.G., Kutepova O.L. Features of vasoactive substance regulation in chorionic villi in women with spontaneous abortion and active cytomegalovirus infection. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(2):6–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-6-12>.

ВВЕДЕНИЕ

Ряд неблагоприятных исходов беременности, вызванных нарушением формирования плаценты и связанных с ним процессов инвазии и маточно-плацен-

тарного ангиогенеза [1–3], происходит независимо от того, инфицирован эмбрион и плацента цитомегаловирусом (ЦМВ) или нет [4]. В механизме нарушения морфогенеза плаценты в условиях реактивации инфекции лежит системный воспалительный ответ,

вызывающий изменение профилей цитокинов в плаценте [5], индуцирующих локальное воспаление [6], апоптоз в неинфицированных клетках трофобласта [7] и гладкомышечных клетках сосудов, окружающих спиральные артерии децидуальной оболочки [8], что приводит к гипоксии.

Плацентарный фактор роста (PlGF) является членом семейства факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), участвующих в неоангиогенезе. Его секреция определяется парциальным напряжением кислорода и изменяется в течение беременности. PlGF связывает рецептор VEGF (Flt1), рецепторную тирозинкиназу, что приводит к проангиогенной стимуляции образования сосудистых факторов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку мезенхимальных клеток стромы ворсин в эндотелиальные [9]. Его растворимый сплайсинговый вариант sFlt1 связывает свободный PlGF и, следовательно, противодействует его эффектам [10]. Сывороточные уровни sFlt1 и PlGF, особенно их соотношение, обычно используются для прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин [11], в том числе ЦМВ-этиологии [12]. Вместе с тем исследований содержания sFlt1, PlGF и VEGF-A в ворсинчатом хорионе у женщин с самопроизвольным абортom и активной ЦМВ-инфекцией не проводилось. Также отсутствует гистологическое описание ворсинчатого хориона и сосудов ворсин ранней плаценты при данной патологии у женщин.

Цель – оценить содержание sFlt1, PlGF и VEGF-A в тканевых экстрактах в сопоставлении с гистологией слизистой оболочки матки и ворсинчатого хориона у женщин с самопроизвольным абортom и активной ЦМВ-инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, и одобрено локальным этическим комитетом Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (г. Благовещенск) (протокол № 15 от 25.02.2017). Все включенные в исследование женщины подписали информированное согласие на сбор образцов и последующий анализ.

Формирование групп женщин для исследования проводилось в гинекологическом отделении Благовещенской городской клинической больницы с 2017 по 2019 г. Обследована 81 женщина в период с 7-й по 9-ю нед беременности: 51 ЦМВ-серопозитивная с самопроизвольным абортom и активной инфекцией (основная группа) и 30 серонегативных здоровых женщин с преднамеренным прерыванием беременности (группа контроля). Активная инфекция опре-

делялась как наличие обнаруживаемых типоспецифических антител к ЦМВ (иммуноглобулинов, Ig) класса М, индекса avidности антител IgG более 50% и ДНК ЦМВ в крови или моче. Критерии исключения из исследования: наличие любого иммунодефицита, эндокринных нарушений, первичной ЦМВ-инфекции. Все женщины были сопоставимы по возрасту (основная группа – $26,7 \pm 3,17$; группа контроля – $27,3 \pm 3,29$; $p > 0,05$), индексу массы тела (основная группа – $23,01 \pm 1,09$; группа контроля – $22,93 \pm 1,28$; $p > 0,05$) и социальному статусу.

Образцы крови у женщин были взяты в момент госпитализации в гинекологическое отделение больницы методом венопункции в пробирки, содержащие цитрат натрия. Плазму крови получали центрифугированием в течение 20 мин при 3 000 об/мин. Выделение мононуклеарных клеток периферической крови (PBMCs) проводили методом центрифугирования в градиенте плотности с использованием фиколл-урографина ($\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$) в соответствии с инструкциями производителя (ДНК-технология, Россия). Получение проб мочи проводили центрифугированием в течение 10 мин при 13 000 об/мин с последующим ресуспендированием осадка в стерильной среде. Биологические образцы (слизистая оболочка матки, ворсинчатый хорион) забирали в течение 10–15 мин после медицинского аборта и перед использованием промывали в стерильном физиологическом растворе. Для выделения ДНК предварительно взвешенные кусочки ворсинчатого хориона помещали в жидкий азот, растирали их в порошок в ступке в жидком азоте, добавляли равный объем стерильного физиологического раствора, тщательно перемешивали и отбирали необходимый объем материала для дальнейшего анализа. Экстракт ткани получали центрифугированием гомогената описанным выше способом в течение 15 мин при 13 000 об/мин и температуре $+4^\circ\text{C}$. Все образцы биологического материала (плазма, PBMCs крови, моча, экстракты ворсинчатого хориона) замораживались и хранились при -70°C до проведения анализов.

Выявление IgM и IgG к ЦМВ проводили в парных образцах плазмы крови с помощью наборов реагентов ВектоЦМВ-IgM и ВектоЦМВ-IgG ELISA (Россия) на приборе Stat Fax 2100 (США). Для оценки специфических антител проводили расчет коэффициента позитивности. Результат анализа считали положительным при коэффициенте позитивности $\geq 1,1$. Анализ на avidность ЦМВ-IgG проводили в крови с использованием стандартных наборов ВектоЦМВ-IgG-avidность ELISA (Россия). Индекс avidности более 50% указывал на наличие высокоавидных IgG антител и хронической инфекции.

Количественное определение VEGF-A и VEGFR1/sFlt-1 (Bender MedSystems, США), PlGF (Quantikine ELISA Kit, США) проводилось в экстрактах ворсин хориона с помощью иммуноферментного анализа. Все ELISA исследования выполнены в строгом соответствии с инструкциями производителя к коммерческим наборам реагентов.

Экстракцию ДНК в биологическом материале (PBMCs крови, пробы мочи, экстракты ворсинчатого хориона) проводили с использованием комплекта реагентов «Проба-Рapid» (ДНК-технология, Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Выявление ДНК ЦМВ проводили с использованием набора реагентов ЦМВ-ГЕН (ДНК-технология, Россия), предназначенного для ПЦР-амплификации ДНК с детекцией в режиме реального времени. Детекцию продуктов ПЦР-амплификации в количественном варианте осуществляли при помощи прибора ДТ-96 (ДНК-технология, Россия) согласно рекомендации производителя тест-систем.

Для гистологических исследований кусочки ворсинчатого хориона фиксировали в 2,5%-м глютаральдегиде на 0,1 М фосфатном буфере с последующей дофиксацией в 1%-м растворе четырехоксида осмия. Полутонкие срезы получали на ультрамикротоме LKB NOWA 8800 (Швеция), окрашивали толуидиновым синим, просматривали и документировали на цифровом фотоаппарате MEIJI (Австрия).

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23.0 (США). Все результаты проверены на соответствие закону о нормальном распределении (тест Шапиро – Уилка). Количественные данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Ввиду отсутствия нормального распределения в группах для описания статистических различий использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят за 5% ($p < 0,05$). Для выявления взаимосвязи между исследуемыми параметрами рассчитывали коэффициент ранговой корреляции (r) Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех женщин основной группы, поступивших на госпитализацию в гинекологическое отделение Благовещенской городской клинической больницы с клиническими признаками самопроизвольного прерывания беременности (боли внизу живота, кровянистые выделения) в период с 7-й по 9-ю нед беременности, была диагностирована хрониче-

ская ЦМВ-инфекция в активной стадии. Уровень анти-ЦМВ IgM антител, оцениваемый по коэффициенту позитивности, составил $3,71 \pm 0,46$, IgG антител – $18,83 \pm 2,25$, индекс avidности антител IgG – $86,83 \pm 2,20\%$. Моча была положительна на ДНК ЦМВ у 24 женщин (47,06%). Все образцы ворсинчатого хориона от ЦМВ-серопозитивных женщин с активной инфекцией, полученные при инструментальной ревизии полости матки, были отрицательными для ДНК ЦМВ.

Результаты иммуноферментных исследований экстрактов ворсинчатых хорионов от женщин с самопроизвольным абортom и активной ЦМВ-инфекцией (основная группа) и здоровых серонегативных женщин (группа контроля) представлены в таблице. Показано, что содержание в экстрактах ворсинчатого хориона антиангиогенного фактора sFlt-1 в основной группе было в 3,3 раза выше, чем в группе контроля. Концентрация вазоактивных факторов PlGF и VEGF-A была значимо ниже в 1,3 и 2,2 раза по сравнению с аналогичными показателями группы контроля.

Т а б л и ц а

Содержание sFlt-1, PlGF и VEGF-A в экстрактах ворсинчатого хориона исследуемых групп, $M \pm SD$		
Показатель	Группа	
	основная	контроль
Количество исследований	51	30
sFlt-1, пг/мл	$12,39 \pm 0,30^*$	$3,74 \pm 1,25$
PlGF, пг/мл	$55,26 \pm 0,41^*$	$73,01 \pm 1,29$
VEGF-A, пг/мл	$17,22 \pm 0,50^*$	$37,65 \pm 1,52$

Примечание. sFlt-1 – растворимый рецептор *fms*-подобной тирозинкиназы 1; PlGF – плацентарный фактор роста; VEGF-A – васкулоэндотелиальный фактор роста А.

* Уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Анализ корреляционных связей между исследуемыми параметрами в основной группе продемонстрировал наличие тесной обратной взаимосвязи между показателями sFlt-1 и PlGF ($r = -0,702$; $p < 0,001$) и VEGF-A ($r = -0,858$; $p < 0,001$), прямой связи показателей PlGF и VEGF-A ($r = 0,860$; $p < 0,001$). В группе контроля установлена прямая сильная связь между показателями PlGF и VEGF-A ($r = 0,958$; $p < 0,001$).

На следующем этапе исследования был проведен анализ гистологических микропрепаратов слизистой оболочки матки и ворсинчатого хориона от женщин с самопроизвольным абортom и активной ЦМВ-инфекцией. На микропрепаратах слизистой оболочки матки выявлен очаговый отек стромы с зонами воспалительной инфильтрации (рис., а). Замедлялась децидуализация стромы. Интерстициальная цитотрофоб-

ластическая инвазия обнаруживалась в 53% случаев только в поверхностных отделах функционального слоя (рис., *в*). Инвазивный цитотрофобласт, расположенный субэндотелиально, выявлялся в 44,5% случаев. Спиральные артерии эндометриальных сегментов в большинстве случаев были сужены, эндотелиальные клетки дистрофически изменены, что указывало на недостаточность ангиогенной стимуляции ремоделирования спиральных артерий матки.

На микропрепаратах ворсинчатого хориона выявлено преимущественное преобладание ворсин мезенхимального типа без признаков дифференцировки в эндотелиальные клетки. Встречались аваскулярные

некротизированные ворсины (рис., *с*). В гиповаскулярных промежуточных ворсинах определялись признаки апоптоза эндотелиальных клеток и фибробластов (рис., *д*). Фетальные капилляры были вытянуты и сдавлены в результате отека стромы ворсин. Покровный эпителий таких ворсин имел неравномерную толщину. Часто встречались участки с утолщениями и хаотично расположенными деформированными ядрами, с задержкой формирования цитотрофобласта. Эти данные свидетельствуют о нарушении формирования ворсин хориона, инвазии/миграции трофобласта, определяющем дальнейшее развитие беременности в условиях активной ЦМВ-инфекции.

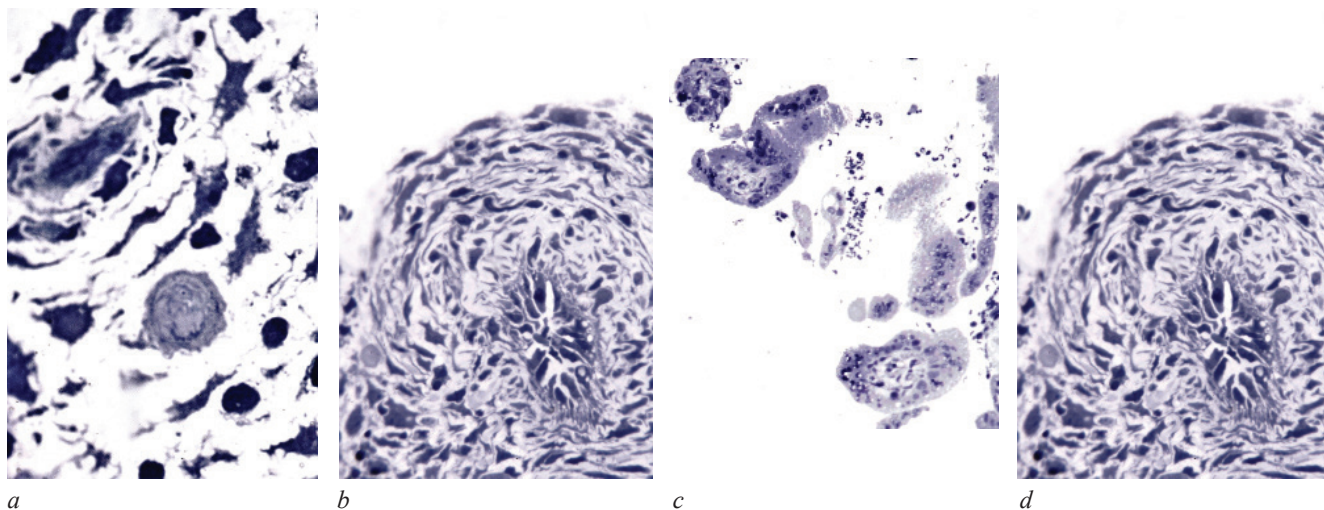


Рисунок. Слизистая оболочка матки (*a, b*) и ворсинчатый хорион (*c, d*) у женщин с самопроизвольным абортom и активной ЦМВ-инфекцией. Полутопкие срезы. Окраска толуидиновым синим: *a, b, d* – $\times 400$, *c* – $\times 200$

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушение механизмов вазоактивной регуляции процессов формирования ворсин и маточно-плацентарных кровеносных сосудов, наблюдаемое в условиях активной ЦМВ-инфекции у женщин, приводит к недостаточности снабжения кислородом, нарушению трофики и выведения через материнский кровоток продуктов фетоплацентарного метаболизма [13]. Возможно, хронический недостаток кислорода, высокий уровень прооксидантов и провоспалительных факторов, что было показано в более ранних наших работах [14, 15] и в исследованиях других авторов [16], способствует изменению плацентарной перфузии, вызывающей инактивацию Ca^{2+} -зависимого специфического ионотропного канала SK3 (регулятор тонуса сосудов) и отсоединению растворимой сплайс-формы от трансмембранного домена Flt-1 [17]. В результате поступающие и свободно циркулирующие в материнском кровотоке в условиях активной ЦМВ-инфекции высокие количества

трофобластического sFlt-1 лимитируют экспрессию и биодоступность вазоактивных факторов PlGF и VEGF-A трофобластом и эндотелием сосудов [18], что приводит к задержке роста и дифференцировке ворсин, инвазии/миграции трофобласта и ограничению маточно-плацентарного ангиогенеза.

Следует также отметить, что высокие количества sFlt-1, подобно активным формам кислорода и провоспалительным цитокинам, ингибируют сигнальный путь NO-растворимой гуанилатциклазы (sGC)/циклического гуанозинмонофосфата (cGMP), вызывая тем самым вазоконстрикцию маточных сосудов и приток крови к эмбриону [19], что подтверждалось гистологическими исследованиями. Деградация и снижение сигнальной активности cGMP также могут свидетельствовать о подавлении пролиферации и дифференцировки [19], что проявлялось в снижении интерстициальной инвазии трофобласта у женщин с активной ЦМВ-инфекцией.

Следовательно, установленный дисбаланс вазоактивных факторов в ворсинчатом хорионе, в пользу

которого свидетельствует сильная обратная корреляция между показателями sFlt-1 и PlGF, VEGF-A, может являться причиной самопроизвольного прерывания беременности в условиях отсутствия ЦМВ-инфицирования тканей плаценты. В ряде других исследований показана связь высоких количеств sFlt-1 с развитием эндотелиальной дисфункции, вызывающей тяжелые осложнения беременности – преэклампсию и задержку роста плода [20, 21], а также с бесплодием и привычным невынашиванием [22].

На основании полученных результатов исследования можно заключить, что патология развития и функционирования плаценты, определяющая регрессию сосудистой сети, и недостаточность кровоснабжения вследствие дисбаланса вазоактивной регуляции являются основными причинами и механизмами нарушения развития эмбриона и его гибели в условиях активной ЦМВ-инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами показано повышенное содержание sFlt-1 и низкие концентрации PlGF и VEGF-A в экстрактах ворсинчатого хориона от женщин с самопроизвольным абортom и активной ЦМВ-инфекцией. Наличие сильной обратной корреляции между анти- и вазоактивными факторами указывает на напряженность в системе регуляции развития плаценты и маточно-плацентарных сосудов, что подтверждалось гистологическими исследованиями. Возникшие ангиогенные сдвиги в условиях активной ЦМВ-инфекции уменьшают прирост маточно-плацентарного кровотока, что ограничивает рост и развитие эмбриона, способствуя его гибели.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в плаценте. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007;56(3):129–133.
- Burton G.J., Woods A.W., Jauniaux E., Kingdom J.C. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009;30(6):473–482. DOI: 10.1016/j.placenta.2009.02.009.
- 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. DOI: 10.1186/1743-422X-8-114.
- Maidji E., Nigro G., Tabata T., McDonagh S., Nozawa N., Shiboski S. et al. Antibody treatment promotes compensation for human cytomegalovirus-induced pathogenesis and a hypoxia-like condition in placentas with congenital infection. *Am. J. Pathol.* 2010;177(3):1298–1310. DOI: 10.2353/ajpath.2010.091210.
- Hamilton S.T., Scott G., Naing Z., Iwasenko J., Hall B., Graf N. et al. Human cytomegalovirus induces cytokine changes in the placenta with implications for adverse pregnancy outcomes. *PLoS One*. 2012;7(12):e52899. DOI: 10.1371/journal.pone.0052899.
- Chow S.S., Craig M.E., Jacques C.F., Hall B., Catteau J., Munro S.C. et al. Correlates of placental infection with cytomegalovirus, parvovirus B19 or human herpes virus 7. *J. Med. Virol.* 2006;78(6):747–756. DOI: 10.1002/jmv.20618.
- Chou D., Ma Y., Zhang J., McGrath C., Parry S. Cytomegalovirus infection of trophoblast cells elicits an inflammatory response: a possible mechanism of placental dysfunction. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2006;194(2):535–541. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.07.073.
- Boyle J.J., Weissberg P.L., Bennett M.R. Tumor necrosis factor- α promotes macrophage-induced vascular smooth muscle cell apoptosis by direct and autocrine mechanisms. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2003;23(9):1553–1558. DOI: 10.1161/01.ATV.0000086961.44581.B7.
- Armaly Z., Jadaon J.E., Jabbour A., Abassi Z.A. Preeclampsia: novel mechanisms and potential therapeutic approaches. *Front. Physiol.* 2018;9:973. DOI: 10.3389/fphys.2018.00973.
- Maidji E., Nigro G., Tabata T., McDonagh S., Nozawa N., Shiboski S. et al. Antibody treatment promotes compensation for human cytomegalovirus-induced pathogenesis and a hypoxia-like condition in placentas with congenital infection. *Am. J. Pathol.* 2010;177(3):1298–1310. DOI: 10.2353/ajpath.2010.091210.
- Волкова Е.В., Джогадзе Л.Я., Лысюк Е.Ю. Изменение уровня ангиогенных факторов у беременных с хронической артериальной гипертензией. *Современные технологии в медицине*. 2013;5(1):91–96.
- Penka L., Kagan K.O., Hamprecht K. Enhanced serum levels of sFlt1: impact on materno-fetal CMV transmission. *J. Clin. Med.* 2020;9(5):1258. DOI: 10.3390/jcm9051258.
- Pereira L., Maidji E., McDonagh S., Genbacev O., Fisher S. Human cytomegalovirus transmission from the uterus to the placenta correlates with the presence of pathogenic bacteria and maternal immunity. *J. Virol.* 2003;77(24):13301–13314. DOI: 10.1128/jvi.77.24.13301-13314.2003.
- Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K. et al. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;199:A6173. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1.
- 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. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2019;4(2):16–22. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.2.
- Thompson L.P., Al-Hasan Y. Impact of oxidative stress in fetal programming. *J. Pregnancy*. 2012;2012:582748. DOI: 10.1155/2012/582748.
- Rada C.C., Murray G., England S.K. The SK3 channel promotes placental vascularization by enhancing secretion of angiogenic factors. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2014;307(10):E935–E943. DOI: 10.1152/ajpendo.00319.2014.
- Maynard S.E., Venkatesha S., Thadhani R., Karumanchi S.A. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction

- in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatr. Res.* 2005;57:1R–7R. DOI: 10.1203/01.PDR.0000159567.85157.B7.
19. Bakrania B.A., Spradley F.T., Drummond H.A., LaMarca B., Ryan M.J., Granger J.P. Preeclampsia: linking placental ischemia with maternal endothelial and vascular dysfunction. *Compr. Physiol.* 2020;11(1):1315–1349. DOI:10.1002/cphy.c200008.
20. Charnock-Jones D.S. Placental hypoxia, endoplasmic reticulum stress and maternal endothelial sensitisation by sFLT1 in pre-eclampsia. *J. Reprod. Immunol.* 2016;114:81–85. DOI: 10.1016/j.jri.2015.07.004.
21. Gu Y., Lewis D.F., Wang Y. Placental productions and expressions of soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1, and placental growth factor in normal and preeclamptic pregnancies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(1):260–266. DOI: 10.1210/jc.2007-1550.
22. Guo X., Yi H., Li T.C., Wang Y., Wang H., Chen X. Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in human embryo implantation: clinical implications. *Biomolecules.* 2021;11(2):253. DOI: 10.3390/biom11020253.

Вклад авторов

Андриевская И.А. – разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, утверждение окончательного варианта рукописи. Ишутина Н.А. – анализ и интерпретация данных, статистическая обработка результатов исследования. Довжикова И.В. – подготовка текста статьи, редактирование. Приходько Н.Г., Кутепова О.Л. – сбор и обработка материала, выполнение исследований.

Информация об авторах

Андриевская Ирина Анатольевна – д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, irina-andrievskaja@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Ишутина Наталия Александровна – д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, ishutina-na@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

Довжикова Инна Викторовна – д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, dovkova100@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8938-3594>

Приходько Николай Геннадьевич – аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, nikprih@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8411-0543>

Кутепова Ольга Леонидовна – канд. биол. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, helga1509_84@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8895-3943>

(✉) **Андриевская Ирина Анатольевна**, irina-andrievskaja@rambler.ru

Поступила в редакцию 19.04.2021;
одобрена после рецензирования 04.10.2021;
принята к публикации 05.10.2021