

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.4.12

УДК 618.36-06:578.825.12:577.175.632]616-008.9

Довжикова И.В. ¹, Андриевская И.А. ¹, Ишутина Н.А. ¹, Гориков И.Н. ¹, Медведева С.В. ²,
Луценко М.Т. ¹

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ СИНТЕЗА ПРОГЕСТЕРОНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ В РАЗВИТИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

¹ ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»
(675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, Россия)

² ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава РФ
(675006, г. Благовещенск, ул. Горького, 95, Россия)

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция является одной из причин врождённых неврологических расстройств, а сам вирус – наиболее распространённым вирусным агентом, вызывающим дисбаланс в продукции плацентой прогестерона и его нейроактивных метаболитов – аллопрегненолона и 5 α -дигидропрогестерона. Цель исследования – оценить содержание прогестерона и его производных – 5 α -дигидропрогестерона и аллопрегненолона – в плаценте с целью выявления причинно-следственной взаимосвязи и определения предикторов неврологических расстройств у детей при обострении ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности. Всего обследовано 30 беременных женщин с обострением ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности и 30 беременных женщин с латентным течением заболевания. Позже были исследованы их новорождённые дети. Содержание прогестерона в плаценте определяли иммуноферментным методом, 5 α -дигидропрогестерона и аллопрегненолона – гистохимическим методом. Новорождённым до года проводились нейросонографические исследования. Обострение ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности приводило к уменьшению содержания в плаценте прогестерона в 1,3 раза, 5 α -дигидропрогестерона – в 1,73 раза и аллопрегненолона – в 2 раза. При ультразвуковом исследовании головного мозга новорождённых детей до одного года от таких матерей выявлялись вентрикуломегалия, перивентрикулярная ишемия и псевдокисты. В более старшем возрасте минимальные мозговые дисфункции проявлялись двигательными нарушениями, повышением общей и вегетативной возбудимости, склонностью к расстройствам пищеварения и сна. Полученные данные свидетельствуют о том, что обострение ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности взаимосвязано с дефицитом прогестерона и его метаболитов (5 α -дигидропрогестерон, аллопрегненолон) в плаценте и развитием неврологических дисфункций у новорождённых детей.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, плацента, беременность, прогестерон, 5-дигидропрогестерон, аллопрегненолон, новорождённые

Для цитирования: Довжикова И.В., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Гориков И.Н., Медведева С.В., Луценко М.Т. Роль нарушений синтеза прогестерона и его производных в развитии неврологических расстройств у детей при цитомегаловирусной инфекции во время беременности. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 78-84, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.12.

DISTURBANCE OF THE PROGESTERONE AND ITS METABOLITES SYNTHESIS IN THE DEVELOPMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS IN CHILDREN AFTER CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DURING PREGNANCY

Dovzhikova I.V. ¹, Andrievskaya I.A. ¹, Ishutina N.A. ¹, Gorikov I.N. ¹, Medvedeva S.V. ²,
Lutsenko M.T. ¹

¹ Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration
(ul. Kalinina 22, Blagoveschensk 675000, Russian Federation)

² Amur State Medical Academy
(ul. Gorkogo 95, Blagoveschensk 675006, Russian Federation)

Cytomegalovirus (CMV) infection is one of the causes of congenital neurological disorders and the virus itself is the most common viral agent causing an imbalance in the production of placenta progesterone and its neuroactive metabolites – allopregnenolone and 5 α -dihydroprogesterone. The aim was to evaluate the concentration of progesterone and its metabolites – 5 α -dihydroprogesterone and allopregnenolone – in placenta during exacerbation of CMV infection in the first trimester of pregnancy, and the impact of these disturbances on the development of neurological disorders in children. We examined 30 pregnant women with exacerbation of CMV infection in the first trimester of pregnancy and 30 pregnant women with latent disease; and later their newborns. The enzyme immunoassay was used to determine

concentration of progesterone in placenta; the histochemical method – to determine 5 α -dihydroprogesterone and allopregnenolone. Newborns underwent neurosonography studies. Exacerbation of CMV infection in the first trimester of pregnancy decreased progesterone in placenta by 1.3 times, 5 α -dihydroprogesterone – by 1.73 times and allopregnenolone – by 2 times. Ultrasound examination of the brain showed ventriculomegaly, periventricular ischemia, and pseudocysts in newborns up to one year from mothers with exacerbation of CMV during pregnancy. Later, minimal brain dysfunctions were manifested by motor disorders, increased general, vegetative excitability, and a tendency to digestive and sleep disorders. The data obtained indicate that the exacerbation of CMV infection in the first trimester of pregnancy is interrelated with a decrease in the concentration of progesterone and its metabolites (5 α -dihydroprogesterone, allopregnenolone) in the placenta and development of neurological dysfunction in newborns.

Key words: cytomegalovirus infection, placenta, pregnancy, progesterone, 5-dihydroprogesterone, allopregnenolone, neonatal infants, perinatal central nervous system lesions

For citation: Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Medvedeva S.V., Lutsenko M.T. Disturbance of the progesterone and its metabolites synthesis in the development of neurological disorders in children after cytomegalovirus infection during pregnancy. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 78-84, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.12.

ОБОСНОВАНИЕ

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция – самая распространённая из выявленных к настоящему времени врождённых инфекций и хорошо известная причина патологии плода и новорождённого. Одним из ведущих признаков ЦМВ-инфекции является поражение центральной нервной системы (ЦНС). ЦМВ может приводить к формированию вентрикуломегалии, перивентрикулярной лейкомаляции, эпендимата, глиозу и атрофии мозга, процессов некроза и апоптоза в нейронах и глии [1]. В 70–90 % случаев возможны очень серьёзные отдалённые последствия – задержка умственного и психомоторного развития, эпилепсия, нейросенсорная глухота, нарушение зрения, хориоретинит и церебральный паралич [11, 12, 13]. Особо опасным считается период от 8-й до 12-й недели беременности, когда ещё незакончено формирование органов и систем плода [1]. Однако до настоящего времени точно не установлены факторы, при инфекционном воздействии на которые формируются неврологические расстройства.

Среди метаболитов прогестерона в последнее время особое внимание привлекают «нейростероиды» – аллопрегненолон (5 α -прегнан-3 α -ол, 20он), 5 α -дигидропрогестерон и другие. Во время беременности в плаценте происходит синтез 5 α -дигидропрогестерона [5], который затем преобразуется в аллопрегненолон.

Метаболиты прогестерона формируют доминанту беременности, ослабляют выраженность реакции на стресс, минимизируют риск преждевременного прерывания беременности и способствуют нормальному развитию нервной системы плода [10]. Нейростероиды активно влияют на метаболические процессы нервной системы плода, поддерживают пролиферацию и дифференцировку нейронов и клеток глии, миелинизацию нервных волокон [6, 14]. В развивающемся мозге человека аллопрегненолон и 5 α -дигидропрогестерон играют ключевую роль в развитии нейрональных цепей. Аллопрегненолон существенно влияет на пролиферацию прогениторных клеток олигодендроцитов, их дифференцировку и формирование миелина.

Уменьшение их концентрации, по мнению ряда исследователей, негативно отражается на центральной нервной системе, как матери, так и плода [8]. Выявлено, что во время беременности такая ситуация ведёт к нарушению нейрогенеза с задержкой психо-

моторного и умственного развития плода, а иногда и к развитию серьёзных неврологических заболеваний [7, 9]. Установлено, что снижение концентрации метаболитов прогестерона, в частности аллопрегненолона, тормозит созревание и дифференцировку клеток-предшественников олигодендроцитов, приводя к нарушению миелинизации нервных волокон и уменьшению содержания миелина в субкортикальном белом веществе. Это, соответственно, влечёт за собой выраженное уменьшение проводимости сигналов в головном мозге и скорости реакций ребёнка, причём сохраняются эти расстройства не только в период новорожденности, но и в последующие годы жизни [8]. Также имеются данные, что понижение уровней аллопрегненолона препятствует дифференцировке и развитию нервных клеток и, даже, увеличивает гибель нейронов головного мозга [16].

Кроме этого, резкое снижение уровня аллопрегненолона сопровождается угнетением защитных механизмов нервных клеток и повышенной уязвимостью всех структур головного мозга к различным видам повреждений [16].

Важно отметить, что 5 α -дигидропрогестерон и аллопрегненолон естественные метаболиты натурального прогестерона, поэтому введение гестагенов извне не будет приводить к увеличению концентрации данных нейростероидов [14, 15]. Поэтому возникает необходимость раскрытия причин снижения уровня нейростероидов во время осложнённой ЦМВ-инфекцией беременности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить содержание прогестерона и его производных – 5 α -дигидропрогестерона и аллопрегненолона – в плаценте с целью выявления причинно-следственной взаимосвязи и определения предикторов неврологических расстройств у детей при обострении ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное исследование по типу «случай – контроль».

В исследование включены беременные женщины с обострением ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности ($n = 30$) и их новорождённые дети в возрасте до года, от 1 до 3 лет, от 4 до 6 лет ($n = 30$).

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование явились лабораторно подтверждённое обострение ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности, стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции.

Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВ-инфекция, обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии, наличие инфекций, передающихся половым путём.

Клинический диагноз первичной ЦМВ-инфекции устанавливали по наличию в периферической крови антител (иммуноглобулин, Ig) класса М к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности < 50 %), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови или моче; обострение хронической ЦМВ-инфекции – по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности > 65 %), а также ДНК ЦМВ в соскобах с буккального эпителия и слизистой оболочки шейки матки.

Условия проведения

Первый этап включал стационарное обследование беременных на 8–10-й неделе беременности в акушерском отделении патологии беременности Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания». Второй этап включал гистохимические и биохимические исследования на базе лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких ДНЦ ФПД. Каких-либо специфических факторов, способных повлиять на внешнюю обобщаемость выводов, не выявлено.

Продолжительность исследования

Обследование беременных женщин и их новорождённых и набор материала проводились в 2012–2017 годах.

Описание медицинского вмешательства

Лабораторные исследования проводили согласно стандартам оказания медицинской помощи.

Забор периферической крови проводили из локтевой вены утром натощак в стандартные вакуумные пробирки с коагулянтом и без него в количестве 5 мл. Выделение мононуклеарных клеток крови проводили с использованием раствора фиколл-урографина (плотность 1,077 г/мл) (ООО «НПО ДНК-технология», Россия) согласно рекомендациям фирмы-производителя. Полученные мононуклеарные клетки хранили при температуре минус 20 °С в течение 1 месяца.

Забор буккального эпителия и содержимого цервикального канала производили стерильным тупфером в стандартные пластиковые пробирки с физиологическим раствором объёмом 0,5 мл.

Забор плацент для приготовления гомогената проводили в течение 10–15 мин после родов. Поверхность со стороны базальной пластинки отмывали большим количеством физиологического раствора. Плодовая часть плаценты срезалась скальпелем пластинками площадью 2–3 см и толщиной не более 1 мм. Кусочки ткани помещали в 200 мл физиологического раствора, отмывали от клеток крови, перемешивая 15 мин на магнитной мешалке. Для получения экстрактов отмытые кусочки плаценты слегка под-

сушивали на фильтровальной бумаге, взвешивали, растирали пестиком в фарфоровой ступке и гомогенизировали до однородной массы. К полученному гомогенату добавляли физиологический раствор в объёме, равном изначальной массе ткани (на 1 г – 1 мл физиологического раствора). Взвесь помещали в пластиковые пробирки Falcon и подвергали замораживанию при –20 °С в течение суток. Затем гомогенат размораживали и центрифугировали при 4000 g при температуре +4 °С. Надосадочную жидкость разливали мелкими аликвотами и хранили при –20 °С.

Для приготовления криостатных срезов плаценты кусочки ткани замораживали и изготавливали на криостате.

Ультразвуковое исследование (нейросонография) головного мозга новорождённых детей проводили по чрезродничковой методике. На область большого родничка головы наносили специальный гипоаллергенный гель, ставили на неё датчик и наблюдали за динамическим изображением на экране монитора, меняя положение и угол наклона.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В результате обработки крови получены результаты иммунологического исследования: уровень антител IgM и G к ЦМВ, низкоавидных антител IgG к ЦМВ (индекс авидности). Кроме того, в результате обработки крови, соскобов с буккального эпителия и содержимого цервикального канала получены результаты ПЦР-анализа в режиме реального времени на наличие ДНК ЦМВ.

При исследовании гомогената плаценты получены результаты иммуноферментного анализа: содержание прогестерона.

При гистохимическом исследовании плаценты получены количественные показатели 5α-дигидропрогестерона и аллопрегненолона.

В результате ультразвукового исследования головного мозга новорождённых детей получены данные о мозговой дисфункции.

Дополнительных исходов исследования нет.

Осложнений для обследованных нет.

Анализ в подгруппах

В исследование включены беременные женщины с обострением ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности в возрасте 23–25 лет ($n = 30$) (основная группа) и беременные женщины с латентным течением заболевания ($n = 30$), сопоставимые по возрасту (группа контроля), и их новорождённые дети ($n = 60$).

Методы регистрации исходов

Антитела IgM и G к ЦМВ, низкоавидные IgG (индекс авидности) определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО Вектор-Бест (Россия), прогестерона – наборами ООО Хема-Медика (Россия). ДНК ЦМВ выявляли методом ПЦР-анализа в режиме реал-тайм на аппарате ДТ-96 с использованием наборов НПО ДНК-технология (Россия).

Гистохимические исследования дегидрогеназ 5α-дигидропрогестерона и аллопрегненолона (5α-прегнан-3α-ол,20-он) (относятся к группе 3α-гидроксистероиддегидрогеназ) выполняли на

криостатных срезах плаценты, приготовленных на замораживающем микротоме. В качестве субстратов гистохимических реакций использовались 5 α -прегнан-3,20-дион и 5 α -прегнан-3 α -ол,20-он фирмы SIGMA (США). Препараты исследовали с помощью цифрового микроскопа Meiji Techno (Япония), связанного с компьютером по программе Scion Image (Scion Corp., США). При определении плотности продуктов реакции постоянно сохранялся одинаковой величины зонд (0,1 \times 0,1). Единица измерения – условная единица.

Ультразвуковые исследования головного мозга проводили на аппарате SonoScare S6 (Китай).

Этическая экспертиза

Обследование проводили с учётом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и правилам клинической практики в РФ, утверждёнными приказом Министерства РФ № 200н от 1 апреля 2016 года. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания. Все женщины подписали письменное информированное согласие.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 10.0. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась по критериям асимметрии, эксцесса, Колмогорова – Смирнова. Ввиду нормальности распределения показателей статистическую значимость их различий в сравниваемых группах определяли с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты представлены как tM \pm m. Оценка различий процентов в исследуемых группах новорождённых детей осуществлялась с помощью углового преобразования Фишера. Для всех видов статистического анализа различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Участники исследования

Основная группа – 30 беременных женщин с обострением хронической цитомегаловирусной инфекции во время первого триместра данной беременности и их новорождённые дети. Группу контроля составили 30 пар беременных женщин без обострения хронической цитомегаловирусной инфекции и их новорождённые дети. По возрасту, наследственности, основным особенностям соматического анамнеза, характеру

репродуктивной функции и отсутствию применения гормональных препаратов беременные основной группы и группы контроля были сопоставимы.

Основные результаты исследования

При анализе изменений содержания прогестерона в плацентах основной группы установлено уменьшение его средних значений по сравнению с группой контроля в 1,3 раза (табл. 1).

В плаценте прогестерон превращается в 5 α -дигидропрогестерон. Активность продукции 5-дигидропрогестерона в плаценте от женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции (рис. 1, 2) была снижена по сравнению с группой контроля (табл. 1). Аналогично, отмечено существенное уменьшение активности гистохимической реакции, отражающей продукцию аллопрегненона в плаценте основной группы (рис. 3, 4) в соотношении с показателями контрольной группы (табл. 1).

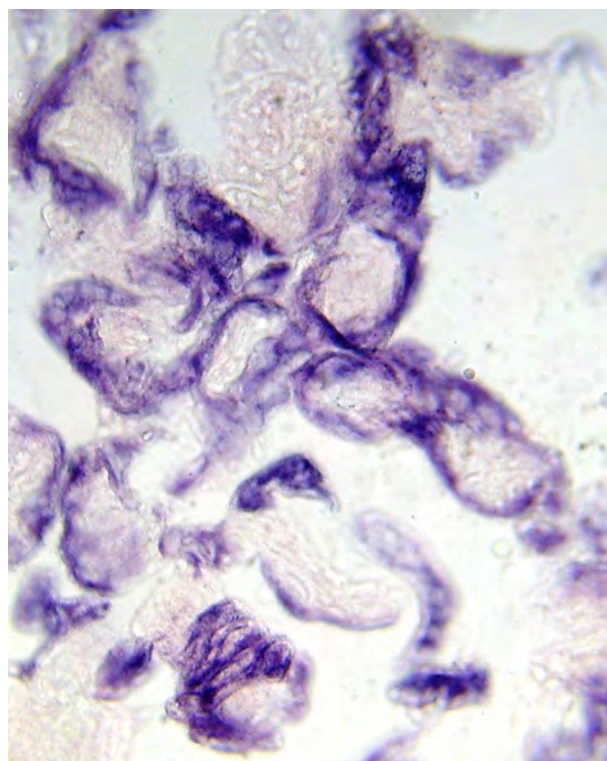


Рис. 1. Плацента (39 нед.). Латентное течение ЦМВ-инфекции. Гистохимическая реакция на 5 α -дегидропрогестерон интенсивная. Ув. \times 150.

Fig. 1. Placenta (39 weeks). Latent course of CMV infection. Intensive histochemical reaction to dehydrogenase of 5 α -dehydroprogesterone. Magnification \times 150.

Показатели прогестерона и его производных (5 α -дигидропрогестерон, аллопрогненолон) в плаценте основной и контрольной групп (M \pm m)

Таблица 1

Progesterone and its metabolites (5 α -dihydroprogesterone, allopregnenolone) in the placenta of the main and control groups (M \pm m)

Table 1

Показатели	Основная группа (n = 30)	Группа контроля (n = 30)
Прогестерон, нмоль/л	180,9 \pm 5,18 p < 0,01	237,4 \pm 5,05
5 α -дигидропрогестерон, усл. ед.	26,2 \pm 1,71 p < 0,001	45,0 \pm 2,31
Аллопрегненолон, усл. ед.	24,6 \pm 1,65 p < 0,001	48,1 \pm 2,87

Примечание. n – число наблюдений; p – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля.

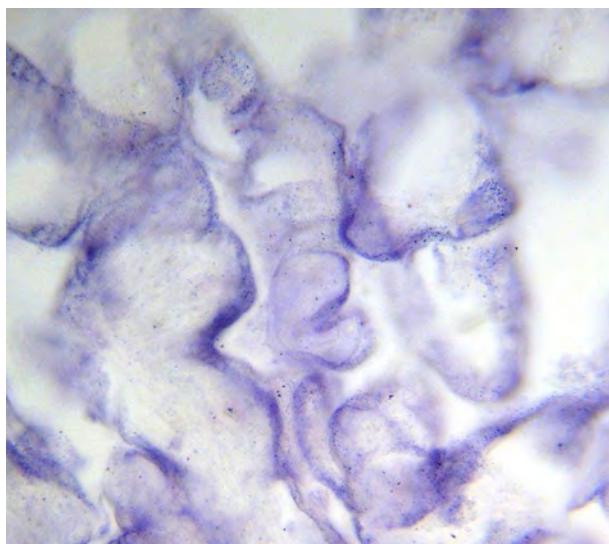


Рис. 2. Плацента (37 нед.). Обострение ЦМВ-инфекции в 8 недель беременности. Интенсивность гистохимической реакции на 5α-дегидроprogестерон снижена. Ув. ×150.

Fig. 2. Placenta (37 weeks) in a woman with exacerbation of cytomegalovirus infection. Decreased intensity of the histochemical reaction for dehydrogenase of 5α-dehydroprogesterone. Magnification ×150.

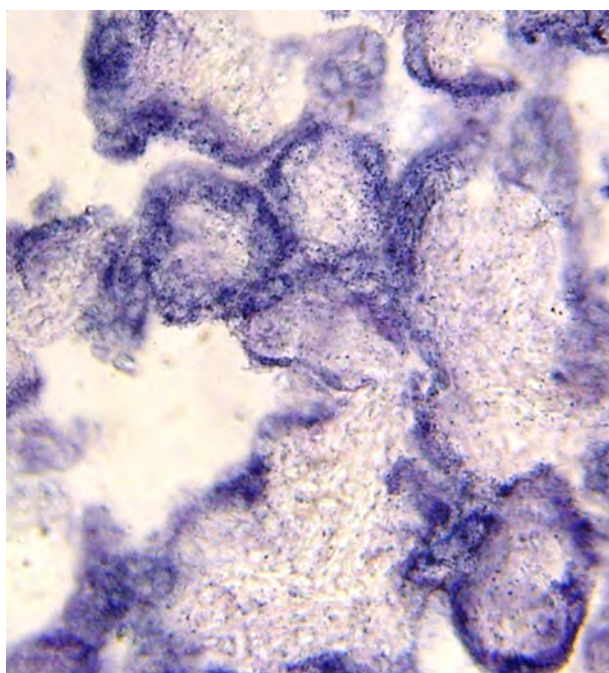


Рис. 3. Плацента (39 нед.). Латентное течение ЦМВ-инфекции. Гистохимическая реакция на аллопрегненолон интенсивная. Ув. ×150.

Fig. 3. Placenta (39 weeks). Latent course of CMV infection. Intensive histochemical reaction to dehydrogenase of 5α-pregnan-3α-ol, 20-one. Magnification ×150.

При ультразвуковом исследовании у новорождённых детей от матерей основной группы в 13 (43,3 %) случаях ($p < 0,05$) выявлена лёгкая вентрикуломегалия, в 7 (23,3 %) случаях ($p < 0,05$) – умеренная вентрикуломегалия и у одного новорождённого – выраженная вентрикуломегалия. При этом следует отметить, что у детей от матерей группы контроля

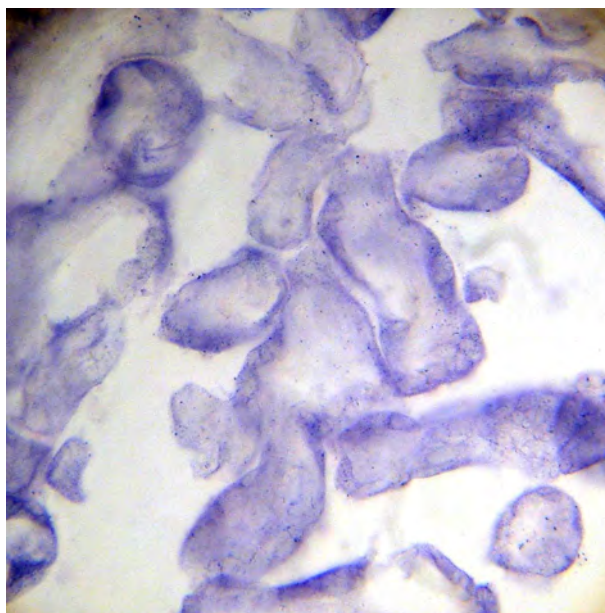


Рис. 4. Плацента (37 нед.). Обострение ЦМВ-инфекции в 8 недель беременности. Интенсивность гистохимической реакции на аллопрегненолон снижена. Ув. ×150.

Fig. 4. Placenta (37 weeks) in a woman with exacerbation of cytomegalovirus infection. Decreased intensity of the histochemical reaction for dehydrogenase of 5α-pregnan-3α-ol, 20-one. Magnification ×150.

патология головного мозга в виде выраженной вентрикуломегалии отсутствовала. Кроме этого у 10 (33,3 %) новорождённых ($p < 0,05$) от матерей основной группы выявлялась перивентрикулярная ишемия, незрелость головного мозга – у 8 (26,7 %) новорождённых детей ($p < 0,05$), тогда как в группе контроля данная патология отмечалась у одного новорождённого ребёнка. Патология нервной системы в виде псевдокиста головного мозга была выявлена у 8 (26,7 %) ($p < 0,001$) новорождённых детей. У новорождённых от матерей контрольной группы данная патология отсутствовала.

В первые три года жизни минимальные мозговые дисфункции: двигательные нарушения, повышение общей и вегетативной возбудимости (плаксивости, гипергидроза, акроцианоза), склонность к расстройствам пищеварения, расстройства сна выявлялись в 13 (43,3 %) случаях ($p < 0,05$). В более старшем возрасте минимальные мозговые дисфункции чаще проявлялись патологией ЦНС в виде гиперреактивности и дефицита внимания (42 % случаев) ($p < 0,05$). Помимо этого, неврологические нарушения ЦНС проявлялись логоневрозом у 15 % ($p < 0,05$) детей, в контрольной группе данные неврологические нарушения отсутствовали.

Нежелательные явления

В ходе проведения исследования какие-либо нежелательные явления отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Анализ активности ферментов, отвечающих за его преобразование в нейростероиды

– 5α-дигидропрогестерон и аллопрегненолон, в плаценте женщин при обострении хронической ЦМВ-инфекции на сроке беременности 8–10 недель показал снижение интенсивности процессов.

Обсуждение основного результата исследования

Было предположено, что одной из причин данного явления может быть изменение содержания единственного предшественника данных соединений – прогестерона. Действительно, концентрация гормона в плаценте от женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции была снижена. Это может быть связано как с дефицитом поступления основного предшественника – холестерина [2] и нарушения его ферментативного преобразования в прогестерон, так и с цитопатическим действием ЦМВ и ряда цитокинов на трофобластические клетки, что также изменяет клеточный метаболизм [3, 4].

Исходя из значимости нейростероидов для развития ЦНС, мы допускаем, что снижение продукции аллопрегненолона и его предшественника – 5α-дигидропрогестерона и самого прогестерона могло стать одним из факторов нарушения формирования центральной нервной системы плода. Доказательством этой гипотезе может служить то, что вышеупомянутые данные согласуются с исследованием ЦНС новорождённых от матерей с обострением цитомегаловирусной инфекции. По данным нейросонографии раннего неонатального периода, у новорождённых детей от матерей с обострением цитомегаловирусной инфекции в I триместре гестации выявлялись различного рода неврологические нарушения ЦНС: вентрикуломегалия, перивентрикулярная ишемия, незрелость головного мозга, псевдокисты головного мозга. Анализ отдалённых последствий антенатального воздействия дефицита аллопрегненолона и 5α-дигидропрогестерона у детей более старшего возраста показал наличие минимальных мозговых дисфункций. Таким образом, обострение хронической ЦМВ-инфекции приводит к нарушению продукции плацентой прогестерона и его метаболитов, в частности аллопрегненолона, что, по нашему мнению, связано с формированием поражений ЦНС и развитием неврологических дисфункций у плода и новорождённых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого исследования установлена причинно-следственная взаимосвязь обострения ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности, дефицита прогестерона и его производных (5α-дигидропрогестерон, аллопрегненолон) в плаценте и неврологических дисфункций головного мозга у новорождённых детей.

Источник финансирования

Исследование финансировалось за счёт средств Федерального агентства научных организаций.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES**

1. Джемалиева А.Т., Кальфа М.А., Голубинская Е.П., Моцарь В.В. Морфологические особенности врождённой цитомегаловирусной инфекции // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2017. – Т. 42. – С. 148–153.
2. Dzhemalievа AT, Kalfa MA, Golubinskaya EP, Motsar VV. (2017). Morphological features of congenital cytomegalovirus infection [Morfologicheskie osobennosti vrozhdennoy tsitomegalovirusnoy infektsii]. *Nauchno-metodicheskiy elektronnyy zhurnal «Kontsept»*, 42, 148-153.
3. Довжикова И.В. Гистохимическая характеристика холестерина в плаценте при беременности, осложнённой герпесом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. –2006.– Вып. 22.– С. 42–44.
4. Dovzhikova IV. (2006). Histochemical characteristics of cholesterol in placenta during pregnancy complicated with herpes infection [Gistokhimicheskaya kharakteristika kholesterina v platsente pri beremennosti, oslozhnennoy herpesom]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*, (22), 42-44.
5. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Мироненко А.Г. Механизмы формирования гипоксии в период беременности и нарушение кровоснабжения плода при цитомегаловирусной инфекции // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 1. – С. 106–112.
6. Lutsenko MT, Andrievskaya IA, Ishutina NA, Mironenko AG. (2015). Mechanisms of hypoxia development during pregnancy and the disorder of fetus blood supply at cytomegalovirus infection [Mekhanizmy formirovaniya gipoksii v period beremennosti i narushenie krovosnabzheniya ploda pri tsitomegalovirusnoy infektsii]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*, 70 (1), 106-112.
7. Andrievskaya IA, Lucenko MT, Babenko OP. (2015). Specific and non-specific factors of humoral immunity as markers for pregnancy loss in women with cytomegalovirus infection. *International Journal of Biomedicine*, 5 (4), 184-187.
8. Dombroski RA, Casey ML, MacDonald PC. (1997). 5-Alpha-dihydroprogesterone formation in human placenta from 5alpha-pregnan-3beta/alpha-ol-20-ones and 5-pregnan-3beta-yl-20-one sulfate. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 63 (1-3), 155-163.
9. Hirst JJ, Kelleher MA, Walker DW, Palliser HK. (2014). Neuroactive steroids in pregnancy: key regulatory and protective roles in the foetal brain. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 139, 144-153. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.04.002.
10. Jakovcevski I, Filipovic R, Mo Z, Rakic S, Zecevic N. (2009). Oligodendrocyte development and the onset of myelination in the human fetal brain. *Front Neuroanat*, 3, 5. doi: 10.3389/neuro.05.005.2009.
11. Kelleher MA, Palliser HK, Walker DW, Hirst JJ. (2011). Sex-dependent effect of a low neurosteroid environment and intrauterine growth restriction on foetal guinea pig brain development. *J Endocrinol*, 208 (3), 301-309. DOI: 10.1677/JOE-10-0248.
12. Lebel C, Beaulieu C. (2011). Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood

into adulthood. *J Neurosci*, 31 (30), 10937-10947. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5302-10.2011.

10. Melcangi RC, Giatti S, Calabrese D, Pesaresi M, Cermenati G, Mitro N, Viviani B, Garcia-Segura LM, Caruso D. (2014). Levels and actions of progesterone and its metabolites in the nervous system during physiological and pathological conditions. *Prog Neurobiol*, 113, 56-69. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.07.006.

11. Naing ZW, Scott GM, Shand A, Hamilton ST, van Zuylen WJ, Basha J, Hall B, Craig ME, Rawlinson WD. (2016). Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 56 (1), 9-18. DOI: 10.1111/ajo.12408.

12. Ornoy A. (2002). The effects of cytomegalic virus (CMV) infection during pregnancy on the developing human fetus. *Harefuah*, 141 (6), 565-568.

13. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Viaño Lopez J. (2012). Congenital

cytomegalovirus infection and cortical/subcortical malformations. *Neurologia*, 27 (6), 336-342. DOI: 10.1016/j.nrl.2011.12.017.

14. Schumacher M, Mattern C, Ghomari A, Oudinet JP, Liere P, Labombarda F, Sitruk-Ware R, De Nicola AF, Guennoun R. (2014). Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors. *Prog Neurobiol*, 113, 6-39. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.09.004.

15. Yawno T, Hirst JJ, Castillo-Melendez M, Walker DW. (2009). Role of neurosteroids in regulating cell death and proliferation in the late gestation fetal brain. *Neuroscience*, 163 (3), 838-847. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.07.009.

16. Yawno T, Yan EB, Walker DW, Hirst JJ. (2007). Inhibition of neurosteroid synthesis increases asphyxia-induced brain injury in the late gestation fetal sheep. *Neuroscience*, 146 (4), 1726-1733.

Информация об авторах Information about the authors

Довжикова Инна Викторовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; тел. (4162) 77-28-13; e-mail: dov_kova100@rambler.ru) ● <http://orcid.org/000-0001-8938-3594>

Dovzhikova Inna Viktorovna – Doctor of Biological Sciences, Leading Research Officer at the 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 (675000, Blagoveshchensk, ul. Kalinina, 22, tel. (4162) 77-28-13; e-mail: dov_kova100@rambler.ru) ● <http://orcid.org/000-0001-8938-3594>

Андреевская Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, заведующий лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Andrievskaya Irina Anatol'evna – Doctor of Biological Sciences, Head of the 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) ● <http://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Ишутина Наталия Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (e-mail: ishutina-na@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

Ishutina Natalia Aleksandrovna – Doctor of Biological Sciences, Leading Research Officer at the 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) ● <http://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

Гориков Игорь Николаевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (e-mail: dncfpd@dncfpd.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-7645-0719>

Gorikov Igor Nikolaevich – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer at the 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: dcfpd@dncfpd.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-7645-0719>

Медведева Светлана Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней факультет последипломного образования, ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава (675006, г. Благовещенск, ул. Горького, 95; тел. (4162) 31-90-28; e-mail: dekan.fpdo@amursma.su) ● <http://orcid.org/0000-0003-1045-2601>

Medvedeva Svetlana Viktorovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Children's Diseases Faculty of Postgraduate Education, Amur State Medical Academy (675006, Blagoveshchensk, ul. Gorkogo, 95; tel. (4162) 31-90-28; e-mail: dekan.fpdo@amursma.su) ● <http://orcid.org/0000-0003-1045-2601>

Луценко Михаил Тимофеевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Lutsenko Mikhail Timofeevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RAS