

Н.Н. Дорофиев

**СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ АРТЕРИЙ ПУПОВИНЫ ПЛОДА
ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», Благовещенск, Россия

В работе описаны данные электронно-микроскопического исследования интимы артериальных сосудов пуповины, полученные в период родов от женщин, перенесших в III триместре гестации цитомегаловирусную инфекцию. Выявленные изменения в эндотелии могут способствовать дисциркуляторным расстройствам в артериальных сосудах пуповины и инициировать развитие спазма артерий. Модификация данных функций изученных гестационных тканей, очевидно, вносит определенный вклад в снижение интенсивности кровотока плода, развитие внутриутробной гипоксии.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, пуповина, эндотелий артерии, апоптоз

**STATE OF VASCULAR WALL OF UMBILICAL ARTERIES OF FETUS
AT CYTOMEGALOVIRUS INFECTION**

N.N. Dorofienko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology Respiratory, Blagoveshchensk, Russia

The paper describes the details of electron-microscopic study of the intima of blood vessels of the umbilical cord, produced during childbirth from women undergoing in the III trimester of gestation cytomegalovirus infection. It was found that the endothelial cells of the umbilical cord arteries there is a reduction of protein-synthetic and proliferative their functions, as well as the introduction of endothelial apoptosis, with the characteristics of manifestations, expressed degenerative and destructive changes in the cell, the loss of cell-cell contacts, intussusception plasmolemma, the destruction of the cytoskeleton, chromatin condensation, nuclear fragmentation and the formation of apoptotic bodies. Revealed changes in the endothelium may contribute dyscirculatory disorders in arterial vessels of the umbilical cord and to initiate the development of spasm of the arteries. Modification of these functions studied gestational tissues obviously contributes to the reduction of the intensity of the blood flow of the fetus, the development of intrauterine hypoxia.

Key words: cytomegalovirus infection, umbilical, cord artery endothelial, apoptosis

Сложные интегративные взаимоотношения между матерью и плодом осуществляется благодаря наличию особой функциональной системы «мать – плод». Одним из ключевых звеньев в этой системе являются сосуды плаценты и пуповины. Изменение морфологии, функциональной активности плаценты и эндотелия сосудов, транспорта питательных веществ и кислорода приводит к возникновению комплекса изменений, оказывающих негативное влияние на пренатальное и постнатальное развитие организма, а также фетоплацентарной недостаточности [4, 8, 20]. Среди всех проявлений этого синдрома наиболее тяжелые последствия для будущего ребенка связаны с внутриутробной инфекцией [2, 6]. Особое внимание заслуживают инфекции, возбудители которых активно размножаются в плаценте, повреждают ее, проникают через плацентарный барьер, поражают внеплацентарные оболочки, пуповину и ее сосуды с развитием воспалительных изменений и вызывают внутриутробное повреждение плода [1, 2]. Среди них большое внимание уделяется цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), которая занимает ведущее по частоте встречаемости место среди заболеваний, вызываемых герпесвирусами [6].

По мнению ряда авторов, способность эндотелиальных клеток быть инфицированными и продуцировать вирус не вызывает сомнения. Сосудистый эндотелий является резервуаром латентной ЦМВИ в организме человека, в связи с чем взаимодействие цитомегаловируса (ЦМВ) с эндотелиальными клетками может играть важную роль в генерализации

инфекции [21]. Имеются данные о том, что ЦМВИ при внутриутробном инфицировании плода приводит к фетальным осложнениям, а у новорожденных является неконтролируемой причиной перинатальной заболеваемости и смертности [6]. В то же время остаются неизученными в полной мере изменения в сосудах пуповины при ЦМВИ, не установлено их влияние на формирование патологии у плода и новорожденного.

Цель исследования: оценка состояния эндотелия артерий пуповины при ЦМВИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом для исследования послужили пуповины, полученные при родах от рожениц, перенесших ЦМВИ в III триместре гестации (титр антител IgG к ЦМВ 1 : 1600) – основная группа ($n = 35$) и от практически здоровых рожениц – контрольная группа ($n = 30$). У женщин симптоматически ЦМВИ проявлялась в виде острого респираторного заболевания, сопровождающегося ринофарингитом. Клинический диагноз – обострение 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, выявление ДНК ЦМВ – методами ПЦР.

Материал фиксировали в глутаральдегиде – четырехокси осмия, обезвоженные образцы заключали в эпон-аралдит по общепринятому для электронно-

микроскопических исследований методу [3]. Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и правилами клинической практики в РФ, утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 226.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поражении артерий пуповины ЦМВ агентом в большинстве случаев наблюдались изменения интимы сосудов, проявляющиеся нарушением структурно-функциональной организации эндотелия и подэндотелиального слоя.

Следует отметить, что в смежно-расположенных сосудах структурные изменения интимы могут не определяться или быть слабо выраженными. По ходу одного и того же сосуда встречались участки с существенной структурной дезорганизацией внутренней оболочки, а рядом находились зоны с практически нормальным строением интимы.

В результате проведенного электронно-морфологического анализа было выявлено, что в пораженном вирусом эндотелии происходило снижение упорядоченности расположения клеток и увеличение их разнородности в пласте. Большинство клеток имели полигональную форму, а также встречалось большое количество округлых, овальных, вытянутых и клеток с пентагональной симметрией (рис. 1а).

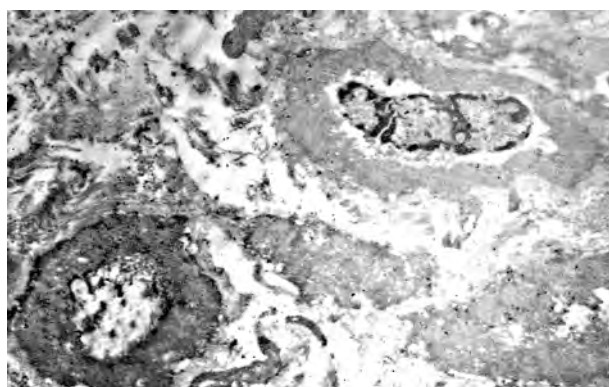
Цитоплазма эндотелиоцитов имела электронно-плотный или просветленный матрикс, чаще

приобретала пузырчатый вид. В некоторых клетках отмечалось большое количество гранулярных пузырьков, концентрирующихся в ядерной зоне и около базальной мембраны, а также более крупные – в межклеточном пространстве. В других случаях наблюдалась вакуолизация цитоплазмы. Отмечалось небольшое содержание органелл, представленных в основном агрегатами рибосом и короткими канальцами гладкой эндоплазматической сети. Митохондрии встречались редко, были мелкими, с повышенной электронной плотностью (рис. 1а, б).

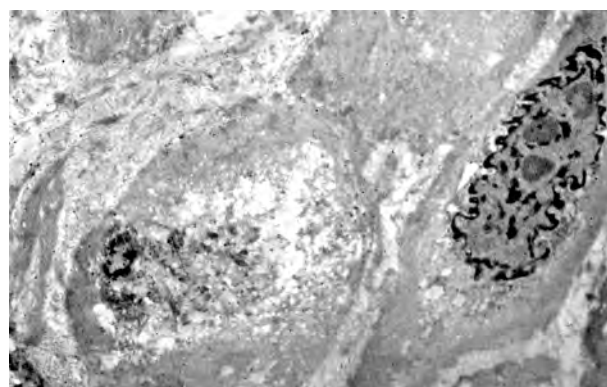
Ядра часто имели неправильную форму из-за многочисленных инвагинаций цитоплазмы. Содержащийся в них хроматин образовывал большие компактные агрегаты, обычно примыкающие к внутренней ядерной мембране. В некоторых ядрах наблюдалась фрагментация, признаки кариолизиса и компактизация ядрышка, выражающаяся в исчезновении гранулярного компонента. В других ядрах отмечалось снижение содержания гетерохроматина, вплоть до полного его исчезновения (рис. 1б).

Наблюдались клетки с ячеистой структурой цитоплазмы вследствие расширенных полостей гладкого эндоплазматического ретикулума (рис. 1в). Размеры некоторых эндотелиальных клеток были увеличены, наблюдался эффект «плюс мембраны» – возрастание инвагинаций и выростов плазмолеммы в просвет сосуда, причем величина таких отростков иногда превосходила величину ядра (рис. 2а).

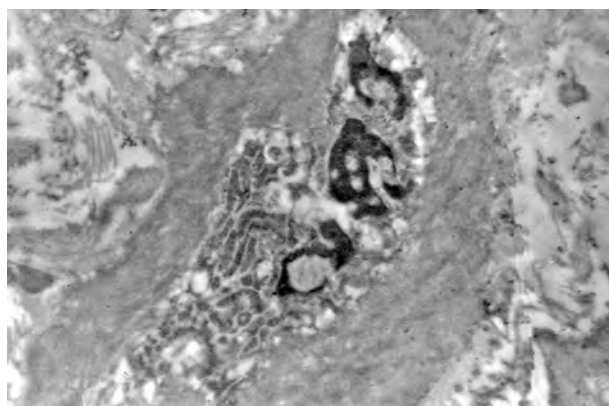
В связи с этим часто отмечались нарушения структуры межэндотелиоцитарных контактов. Межклеточные щели расширялись, образуя крупные полости;



а

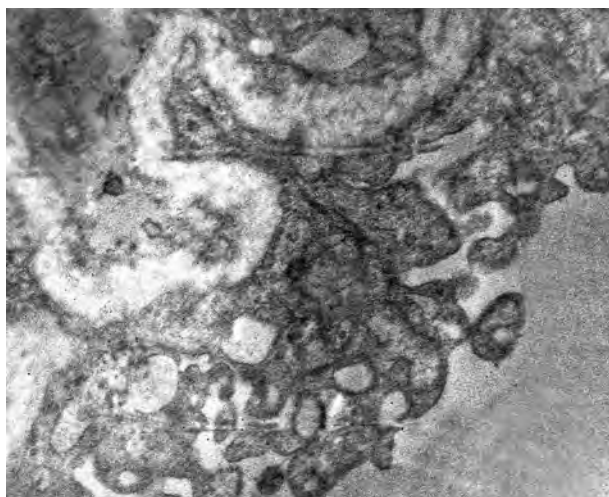


б

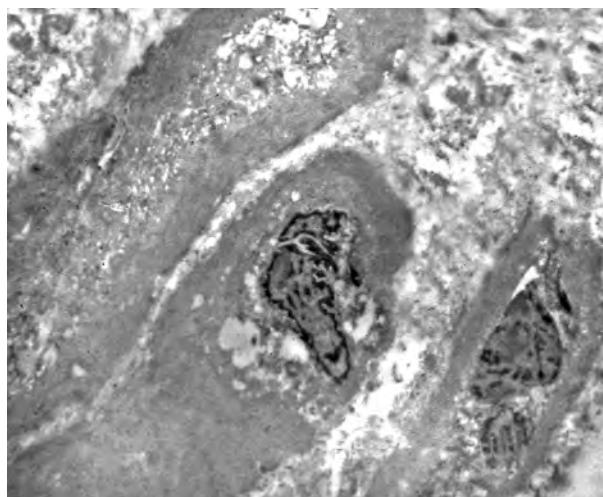


в

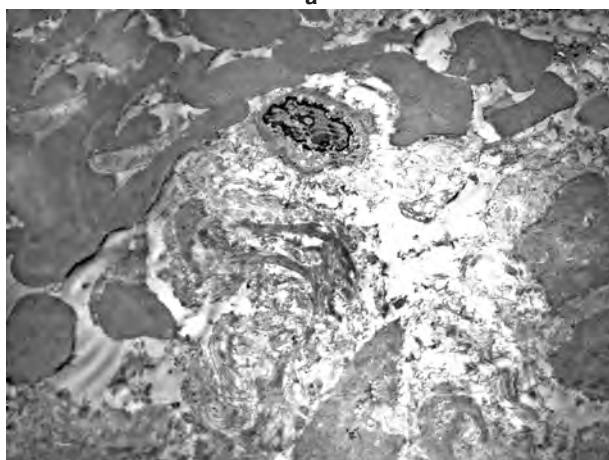
Рис. 1. Эндотелий артерии пуповины плода от рожениц, перенесших в III триместре гестации ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1 : 1600): **а** – дистрофические изменения в эндотелиоцитах, нарушение строения клеточных контактов; **б** – в ядрах эндотелиоцитов многочисленные инвагинации, признаки кариолизиса; **в** – расширенные полости эндоплазматического ретикулума. Электронная микроскопия, ув. × 7000.



а



б



в

Рис. 2. Эндотелий артерии пуповины плода от рожениц, перенесших в III триместре гестации ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1 : 1600): **а** – выросты плазмолеммы в просвет сосуда; **б** – дегенеративно-деструктивные изменения в эндотелиоцитах, нарушение взаимоотношений между эндотелиоцитами и базальной мембраной; **в** – эндотелиоцит в просвете сосуда, адгезия эритроцитов. Электронная микроскопия, ув. × 7000.

отростки цитоплазмы, образующие контакты, вытягивались, а некоторые впоследствии разрывались, образуя извилистую линию контакта. Деструкция межклеточных контактов, нарушение проницаемости эндотелия способствовали отеку подэндотелиального слоя. Он набухал и разрыхлялся, определялось большое количество коллагеновых волокон, отмечалось увеличение толщины базальной мембраны (рис. 1а).

При этом на отдельных участках наблюдалось нарушение взаимоотношений между эндотелиоцитами и базальной мембраной за счет деструкции и отека (рис. 2б). В части артерий пуповины было выявлено отслоение эндотелиоцитов в просвет сосуда и разрушение их стенки. Сравнительно нередко в сосудах отмечались явления «иммунного прилипания» эритроцитов к плазмолеммам эндотелиоцитов и адгезии эритроцитов между собой (рис. 2в) – сладж-эффект.

В очагах поражения ЦМВ выявлялись клетки больших размеров с крупными внутриядерными включениями, отграниченными от ядерной мембраны бледным ободком, содержавшие размножающийся вирус. Изменения ядра клетки придают ей сходство с свиным глазом (рис. 3б). Подобного рода явления наблюдались и другими исследователями при изучении биопсийного материала легких, почек, печени и других органов [22]. Эти вирус-обусловленные ядерные включения наблюдались в фибробластах находящихся, главным

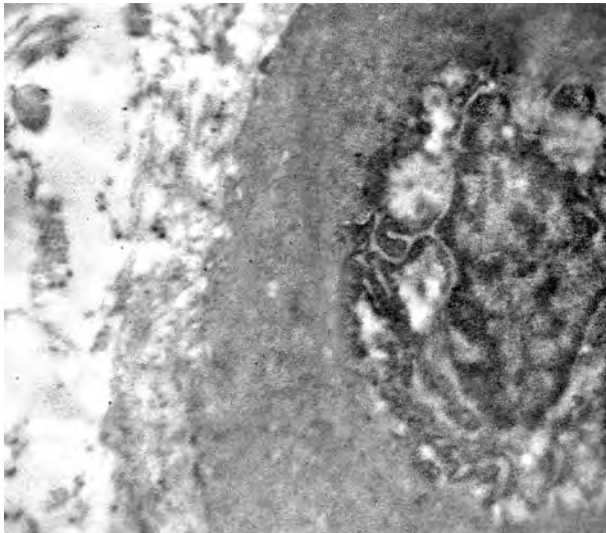
образом, в адвентиции сосудов в несколько меньшем количестве – в мышечном слое и под эндотелием.

В эндотелиальном пласте нередко встречались клетки, ядра которых вступали в апоптотное состояние на различных стадиях. Эти изменения сопровождались мелкоглыбчатым распадом ядер клеток окруженных мембраной, плазмоллизом цитоплазмы и фрагментацией клеточного содержимого на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной (рис. 3в).

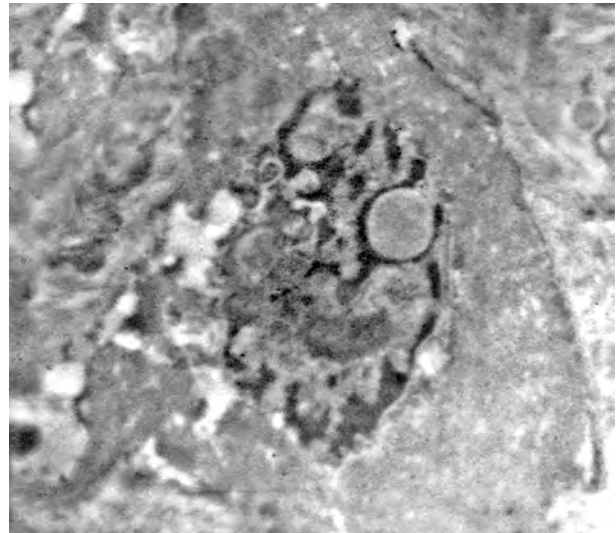
Сравнительно часто наблюдались клетки с выраженными деструктивными изменениями в ДНК ядер, формируя фигуры, характерные для апоптоза (рис. 3а). Эти проявления рассматривались как необратимая фаза преждевременной гибели клетки.

Имеются данные о том, что некоторые эндотелиоциты находятся в состоянии структурно-функциональной адаптации к действию вируса, а другие претерпевают деструктивно-дистрофические изменения [18]. Это проявлялось в увеличении разнородности клеточных элементов и снижении упорядоченности расположения клеток в пласте, что в свою очередь приводило к низкой степени связанности клеток между собой [17].

Указанные изменения интимы способствуют появлению на внутренней поверхности артерий пуповины шаровидных или полипозных выпячиваний, которые, по-видимому, приводят к своеобразному изменению



а



б



в

Рис. 3. Интима артерии пуповины плода от рожениц, перенесших в III триместре гестации ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1 : 1600). В ядрах эндотелиоцитов деструктивные изменения: **а** – формирование фигуры, характерной для апоптоза; **б** – вирус-обусловленные ядерные включения; **в** – образование апоптотического тельца. Электронная микроскопия, ув. $\times 7000$.

микрорельефа сосудов [18]. Это связано с нарушением структурно-функциональных свойств, плазматической мембраны эндотелиоцитов при воздействии ЦМВИ.

Выявленные изменения и наличие на ее поверхности множества пузырьков, иногда достигающих больших размеров и заполненных вакуолями, митохондриями, может быть признаком формирования апоптотических образований цитоплазмы [10].

Считается, что одной из функций митохондрий является их участие в апоптотической гибели клетки [10]. В некоторых эндотелиоцитах выявлено скопление мелких электронно-плотных митохондрий, находящихся обычно вблизи ядра, реже – вблизи плазматической мембраны клетки. Предполагается, что такие скопления являются одним из ультраструктурных признаков ранней стадии апоптоза [17, 19]. Сравнительно редко попадались клетки с набухшими митохондриями, в которых кристы дезинтегрированы, что свидетельствовало о снижении энергетической функции эндотелиальных клеток.

По мнению ряда авторов, в большинстве случаев вирусная инфекция может приводить к апоптозу, а гибель инфицированных клеток является важным аспектом защиты организма, при этом судьба беременности отодвигается на второй план [13]. Отмечено,

но, что преждевременная индукция апоптоза может вносить вклад в дисфункцию сосудов пуповины и в результате приводить к потере беременности [3, 11].

Имеются данные о том, что рост апоптоза клеток плаценты также наблюдается у беременных с синдромом задержки роста плода и гестозом, что сопровождается снижением инвазии трофобласта и трансформацией спиральных артерий [13]. Наблюдаемые изменения структуры цитоплазмы за счет расширенных полостей гладкого эндоплазматического ретикулума свидетельствовали о резком снижении функции этого органоида. Возникновение гиперплазии, а в дальнейшем атрофии и редукции эндоплазматической сети может существенно влиять на гомеостаз клетки путем нарушения внутриклеточного транспорта метаболизируемых продуктов и ферментопатии, способствуя накоплению в расширенных цистернах сети белков, воды и липопротеидов. Эти изменения в клетке указывают на снижение синтетических и энергетических процессов, а также на повышенное образование микротелец, цитосом, мультивезикулярных телец, в которых определяются органоиды клетки на ранних стадиях распада [16].

Предполагается, что повышение гидростатического давления и вязкости крови провоцирует

увеличение напряжения сдвига на эндотелий и отек субэндотелиального слоя. Эти факторы приводят к потере контакта эндотелия с базальной мембраной и являются дополнительным звеном в инициации программируемой гибели клеток [18].

Наблюдаемая гибель инфицированных клеток, как правило, приводит к отторжению пораженных эндотелиоцитов в просвет сосуда, а продукты их распада попадают в кровь, вызывая интоксикацию. Соответственно, вирус разносится по всему организму, активируя протеолиз и повреждая другие клетки эндотелия сосудов, что способствует повышению их проницаемости и повторному повреждению тканей плодово-плацентарного комплекса и в последующем может приводить к неблагоприятному исходу беременности [14, 22].

Более того, другими исследователями проведены биохимические исследования эритроцитов у беременных с вирусной инфекцией, которые свидетельствуют об изменении состава фосфолипидных компонентов мембран и их структурной реорганизации, повышении микровязкости [5, 9], а также о снижении содержания каркастных белков мембраны эритроцита, принимающих активное участие в формировании его скелета. Это связано с дезорганизацией внешней мембраны, нарушением ее деформабельности, текучести и снижением уровня гистидина, имеющего важное значение в переносе кислорода и специфической активности цитохромов, что характеризуется ухудшением кислородтранспортной функции эритроцитов, что, в свою очередь, приводит к формированию тканевой гипоксии плода [13, 15].

Подобного рода явления наблюдались в микрососудах сердца при циркуляторной и дыхательной гипоксии. Апоптотические изменения в эндотелиоцитах были обнаружены также при электронно-микроскопическом исследовании на фоне кардиомиопатии, миокардите [7]. Такие изменения в кровеносном русле при вирусной агрессии сочетанно возникают не только в пуповине, но и в капиллярах ворсинок хориона, что ведет к структурно-функциональному нарушению взаимосвязи синцитиотрофобласта с капилляром, вследствие чего возникает гипоксия не только у матери, но и у плода [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что в эндотелиальных клетках артерий пуповины при воздействии ЦМВИ происходит снижение белково-синтетической и пролиферативной их функций, а также вступление эндотелиоцитов в апоптоз с характерными признаками проявления, выражающимися дегенеративно-деструктивными изменениями в клетке, утратой межклеточных контактов, инвагинации плазмолеммы, разрушением цитоскелета, конденсацией хроматина, фрагментацией ядра и образованием апоптотного тельца. Выявленные изменения в эндотелии могут способствовать дисциркуляторным расстройствам в артериальных сосудах пуповины и инициировать развитие спазма артерий. Модификация данных функций изученных гестационных тканей, очевидно, вносит определенный вклад в снижение интенсивности кровотока плода, развитие внутриутробной гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Бубнова Н.И., Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л. Морфология последа при генитальной герпетической инфекции // Акуш. и гин. – 2000. – № 6. – С. 24–29.

Bubnov NI, Zaydieva ZS, Tyutyunnik VL (2000). Morphology of the secundines at genital herpes infection [Morfologija posleda pri genital'noj gerpeticheskoj infekcii]. *Akusherstvo i ginikologiya*, 6, 24–29.

2. Горбунов Е.Ф. Внутриутробные инфекции, их значение в перинатальной патологии, возможности диагностики и профилактики // Вест. Новгород. Гос. унив. – 2006. – № 35. – С. 42–44.

Gorbunov EF (2006). Intrauterine infections, their significance in perinatal pathology, opportunities of diagnostics and prevention [Vnutriutrobnye infekcii, ih znachenie v perinatal'noj patologii, vozmozhnosti diagnostiki i profilaktiki]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*, 35, 42–44.

3. Дорофиенко Н.Н. Ультроструктурные изменения эндотелиального слоя сосудов пуповины при ЦМВИ // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2013. – Вып. 50. – С. 82–88.

Dorofienko NN (2013). Ultrastructural changes of endothelial layer of vessels of umbilical cord at cytomegalovirus infection [Ul'trastrukturnye izmeneniya endotelial'nogo sloya sosudov pupoviny pri TsMBI]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya*, 50, 82–88.

4. Евсеенко Д.А., Ещенко Ю.В. Изменения в фетоплацентарном комплексе при острой и хронической внутриутробной гипоксии // Педиатрия. – 2002. – № 1. – С. 2–8.

Evseenko DA, Eshchenko YV (2002). Changes in fetoplacental complex at the acute and chronic intrauterine hypoxia [Izmeneniya v fetoplatsentarnom komplekse pri ostroy i khronicheskoy vnutriutrobnoy gipoksii]. *Pediatriya*, 1, 2–8.

5. Ишутина Н.А. Зависимость микровязкости мембран эритроцитов от фосфолипидного состава при беременности, осложненной герпес-вирусной инфекцией // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2008. – Вып. 28. – С. 25–28.

Ishutina NA (2008). Dependence of microviscosity of erythrocyte membranes on phospholipid composition at pregnancy complicated with herpes virus infection [Zavisimost' mikrovjzskosti membran jeritrocitov ot fosfolipidnogo sostava pri beremennosti, oslozhennoj herpes-virusnoj infekciej]. *Vjul. fiziol. i patol. dyhaniya*, 28, 25–28.

6. Кудашов Н.И., Орловская И.В., Озерова О.Е., Калинина Е.Н. О повреждении мозга плода и новорожденного при цитомегаловирусной инфекции // Трудный пациент. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 13–17.

Kudashov NI, Orlovskaya IV, Ozerova OE, Kalinina EN (2008). About the brain damage of fetus and newborn with cytomegalovirus infection [O povrezhdenii mozga ploda i novorozhdennoogo pri citomegalovirusnoj infekcii]. *Trudnyj pacient*, 6 (1), 13–17.

7. Лапша В.И., Гурин В.Н. Ультроструктурные изменения в правом предсердии у крыс при системном воспалении, вызываемом липополисахаридом *E. coli* // Морфология. – 2007. – Т. 132, № 5. – С. 58–62.

Lapsha VI, Gurin VN (2007). Ultrastructural changes in right atrium in rats at systemic inflammation caused by lipopolysaccharide of *E. coli* [Ul'trastrukturnye izmeneniya

pravom predserdii u krysv pri sistemnom vospalenii, vyzyvayemom lipopolisaharidom *E. coli*]. *Morfologija*, 132 (5), 58-62.

8. Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика фетоплацентарного барьера при герпес-вирусной инфекции // Вест. Дальн. отделения РАН. – 2004. – № 3. – С. 155–166.

Lutsenko MT (2004). Morphofunctional characteristics of fetoplacental barrier at herpes viral infection [Morfofunkcional'naja harakteristika fetoplacentarnogo bar'era pri herpes-virusnoj infekcii]. *Vest. Dal'n. otdelenija RAN*, 3, 155-166.

9. Луценко М.Т. Фосфолипиды при нарушении дыхательной функции организма. – Благовещенск, 2006. – 164 с.

Lutsenko MT (2006). Phospholipids at respiratory distortions of an organism [Fosfolipidy pri narushenii dyhatel'noj funkicii organizma], 164.

10. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Состояние фетоплацентарного барьера при герпес-вирусной инфекции у беременных // Бюл. СО РАМН. – 2008. – Т. 133, № 5. – С. 142–147.

Lutsenko MT, Andrievskaya IA (2008). State of fetoplacental barrier at herpes virus infection in pregnant women [Sostojanie fetoplacentarnogo bar'era pri herpes-virusnoj infekcii u beremennyh]. *Vjul. SO RAMN*, 133 (5), 25-28.

11. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Реализация апоптоза в ядрах синцитиотрофобласта ворсинок плаценты у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции в зависимости от содержания в гомогенате плаценты аннексина V // Бюл. сиб. медицины. – 2010. – № 1. – С. 45–48.

Lutsenko MT, Andrievskaya IA (2010). Process of apoptosis in nuclei of villi placental plasmodium in pregnant women with acute herpes virus infection depending on the content of annexin V in the placenta homogenate [Realizacija apoptoza v jadrakh sincitiotrofoblasta vorsinok placenty u beremennyh, perenessih obostrenie herpes-virusnoj infekcii v zavisimosti ot sodержaniya v gomogenate placenty anneksina V]. *Bjul. sib. mediciny*, 1, 45-48.

12. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Морфофункциональная характеристика мембран эритроцитов у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2012. – Т. 154, № 7. – С. 126–129.

Lutsenko MT, Andrievskaya IA, Ishutina NA (2012). Morphofunctional characteristics of erythrocyte membranes in pregnant women with acute herpes virus infection [Morfofunkcional'naja harakteristika membran jericitocitov u beremennyh, perenessih obostrenie herpes-virusnoj infekcii]. *Bjul. jeksperim. biol. i med.*, 154 (7), 126-129.

13. Макаров О.В., Бахарева И.В., Ганковская Л.В., Романовская В.В., Ганковская О.А. Toll-подобные рецепторы в генезе невынашивания беременности // Акуш. и гин. – 2008. – № 2. – С. 22–28.

Makarov OV, Bakhareva IV, Gankovskaya LV, Romanovskaya VV, Gankovskaya OA (2008). Toll-like receptors

in the genesis of miscarriage [Toll-podobnye receptory v geneze nevynashivaniya beremennosti]. *Akush. i gin.*, 2, 22-28.

14. Павлова Н.Г. Интраамниальная инфекция в патогенезе плацентарной недостаточности и задержки развития плода // Журнал акуш. и жен. болезней. – 2007. – Т. 56. – С. 55–58.

Pavlova NG (2007). Intra-amniotic infection in the pathogenesis of placental insufficiency and fetal growth retardation [Intraamniálnaja infekcija v patogeneze placentalnoj nedostatochnosti i zaderzhki razvitija ploda]. *Zhurnal akush. i zhen. boleznej*, 56, 55-58.

15. Перельман Ю.М., Луценко М.Т. Кардиореспираторная система при беременности. – Новосибирск, 1986. – 116 с.

Perelman YM, Lutsenko MT (1986). Cardiorespiratory system at the pregnancy [Kardiorespiratornaja sistema pri beremennosti], 116.

16. Писарев В.Б., Новочадов В.В. Основы общей и клеточной патологии. – М.: Мир и образование, 2011. – С. 49–72.

Pisarev VB, Novochadov VV (2011). Fundamentals of general and cellular pathology [Osnovy obshhej i kletochnoj patologii], 49-72.

17. Сесерова И.С., Лазоренко Т.В. Оценка состояния эндотелиального монослоя после реэндотелиализации участка криповреждения грудного протока // Морфология. – 2009. Т. 136, № 6. – С. 57–61.

Seserova IS, Lazarenko TV (2009). Assessment of state of endothelial monolayer after reendothelialization of cryoinjury of the thoracic duct [Ocenka sostojanija jendotelial'nogo monosloja posle rejendotelializacii uchastka kriповреждения грудного протока]. *Morfologija*, 136 (6), 57-61.

18. Черток В.М., Коцюба А.Е., Бабич Е.В. Ультроструктура интимы артерий мягкой оболочки головного мозга человека при артериальной гипертензии // Морфология. – 2009. – Т. 136, № 5. – С. 50–54.

Chertok VM, Kotsyuba AE, Babich EV (2009). Ultrastructure of the intima of the arteries of pia mater of brain at arterial hypertension [Ul'trastruktura intimy arterij mjagkoj obolochki golovnogo mozga cheloveka pri arterial'noj gipertenzii]. *Morfologija*, 136 (5), 50-54.

19. James T (1998). Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart. *Annu. Rev. Physiol.*, 60, 309-325.

20. Palma-Dias RS (2008). Screening for placental insufficiency by transvaginal uterine artery Doppler at 22-24 weeks of gestation. *Fetal Diagh Ther*, 24 (4), 462-469.

21. Pampou SY, Cinedoy SN, Bystrevskaya VB et al. (2000). Cytomegalovirus genome and the immediate-early antigen in cells of different layers of human aorta. *Virchows Archiv*, 436, 539-552.

22. Revello MG, Gerna G (2002). Diagnostic and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin. Microliol. Rev.*, 15 (4), 680-715.

Сведения об авторах
Information about the authors

Дорофиев Николай Николаевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; e-mail: dorofienko-nn@mail.ru)
Dorofienko Nikolai Nikolaevich – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology Respiratory (675000, Blagoveshchensk, ul. Kalinina, 22; e-mail: dorofienko-nn@mail.ru)