

# МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.10

## Роль медиаторов воспаления в развитии эндотелиальной дисфункции сосудов пуповины при реактивации латентной цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности

Дорофиенко Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А.

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

Автор, ответственный за переписку: Дорофиенко Николай Николаевич, e-mail: dorofienko-nn@mail.ru

### Резюме

**Обоснование.** Эндотелиальные клетки являются местом продуктивной репликации, гематогенного распространения и персистенции для множества вирусов, включая цитомегаловирус, которые играют решающую роль в развитии сосудистых осложнений, связанных с цитомегаловирусной инфекцией из-за развивающейся эндотелиальной дисфункции.

**Цель исследования:** выявить роль медиаторов воспаления (фактор некроза опухоли альфа, интерлекин-1 $\beta$ , интерлейкин-8) в формировании дисфункции эндотелия сосудов пуповины при реактивации латентной цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности.

**Методы.** Стандартным методом твердофазного («сэндвич»-вариант) иммуноферментного анализа проведено изучение провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, интерлекин-1 $\beta$ , -8), эндотелина-1, нитрит-аниона в крови пуповины новорождённых от матерей, перенёсших в третьем триместре реактивацию латентной цитомегаловирусной инфекции. В работу включены данные обследования 78 новорождённых, родившихся в срок 38–40 недель беременности. Из них 45 новорождённых от ЦМВ-серопозитивных женщин с реактивацией латентной инфекции в третьем триместре беременности (основная группа) и от 33 ЦМВ-серонегативных женщин (контрольная группа). Материалом для исследования была выбрана сыворотка крови вены пуповины.

**Результаты.** В крови пуповины новорождённых от матерей с реактивацией латентной цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности выявлялся высокий уровень провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-8 ( $p < 0,001$ ) при одновременном повышении содержания эндотелина-1 и нитрит-аниона ( $p < 0,001$ ), по сравнению с аналогичными показателями здоровых новорождённых детей.

**Заключение.** Реактивация латентной цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности сопряжена с формированием системного фетального воспалительного ответа, определяемого высокой концентрацией медиаторов воспаления (фактор некроза опухоли альфа, интерлекин-1 $\beta$ , интерлейкин-8) и повышением вазоактивных соединений (эндотелин-1 и нитрит-анион), приводящих к формированию дисфункции эндотелия сосудов пуповины.

**Ключевые слова:** вторичная цитомегаловирусная инфекция, новорождённые дети, провоспалительные цитокины, эндотелин-1, оксид азота (нитрит-анион), пуповинная кровь

**Для цитирования:** Дорофиенко Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Роль медиаторов воспаления в развитии эндотелиальной дисфункции сосудов пуповины при реактивации латентной цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 92-97. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.10.

## Role of Inflammatory Mediators in Endothelial Dysfunction of Umbilical Cord Vessels in Pregnant Women after Third-Trimester Nonprimary Cytomegaloviral Infection

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

Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration (Kalinina str. 22, Blagoveshchensk 675000, Russian Federation)

Corresponding author: Nikolay N. Dorofienko, e-mail: dorofienko-nn@mail.ru

### Abstract

**Background.** Endothelial cells are the site of productive replication, hematogenous spread and persistence for a variety of viruses, including cytomegalovirus, which play a critical role in the development of vascular complications associated with cytomegalovirus infection due to developing endothelial dysfunction.

**Aim:** to reveal the role of inflammatory mediators (tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-8) in the formation of umbilical cord vascular endothelial dysfunction in reactivation of latent cytomegalovirus infection in the third trimester of pregnancy.

**Material and methods.** The standard method of solid-phase ("sandwich" variant) enzyme immunoassay was carried out to study pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 $\beta$ , -8), endothelin-1, nitrite anion in the blood of the umbilical cord of newborns from mothers who come through reactivation of latent cytomegalovirus infection in the third trimester of pregnancy. The work includes examination data of 78 newborns born at 38–40 weeks of gestation. Among them: 45 newborns were born by CMV-seropositive women with reactivation of latent cytomegalovirus infection in the third trimester of pregnancy (main group) and 33 – by CMV-seronegative women (control group). Umbilical vein blood serum was chosen as the material for the study.

**Results.** In the blood of the umbilical vein of newborns from mothers with reactivation of latent cytomegalovirus infection in the third trimester of pregnancy, a high level of pro-inflammatory cytokines was detected: tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-8 ( $p < 0.001$ ) with a simultaneous increase in the content of endothelin-1 and nitrite anion ( $p < 0.001$ ), compared with similar indicators for healthy newborns.

**Conclusion.** Reactivation of latent cytomegalovirus infection in the third trimester of pregnancy is associated with the formation of a systemic fetal inflammatory response determined by a high concentration of inflammatory mediators (tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-8) and an increase in vasoactive compounds (endothelin-1 and nitrite-anion) leading to the formation of dysfunction of the vascular endothelium of the umbilical cord.

**Key words:** nonprimary cytomegalovirus infection, newborn children, pro-inflammatory cytokines, endothelin-1, nitric oxide (nitrite anion), umbilical cord blood

**For citation:** Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. Role of Inflammatory Mediators in Endothelial Dysfunction of Umbilical Cord Vessels in Pregnant Women after Third-Trimester Nonprimary Cytomegaloviral Infection. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 92-97. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.10.

## ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время общепризнано, что цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, как и другие оппортунистические заболевания, является одной из основных причин невынашивания беременности [1], врождённых дефектов [2], а также различных заболеваний новорождённых и детей раннего возраста [3–5]. При этом отмечается, что первичная ЦМВ инфекция во время гестации (т. е. когда серонегативная беременная впервые инфицируется ЦМВ и происходит сероконверсия), встречается достаточно редко – 0,7–4,1 % случаев. Однако данная ситуация наиболее опасна в плане внутриутробной передачи инфекции плоду. Ещё около 13–14 % серопозитивных женщин во время беременности подвержены вторичной инфекции, которая может представлять собой как активацию латентной инфекции (рецидив), так и реинфекцию новым штаммом вируса [6].

Большое количество научных работ позиционируют эндотелиальную дисфункцию как один из факторов, способствующих возникновению различных осложнений гестационного периода и перинатальной патологии [7, 8]. Нарушение функционального состояния эндотелия и поражение сосудов при вирусных инфекциях не являются новой проблемой, так как характерной чертой генерализованной инфекции является нарушение системы гемостаза [9].

По данным зарубежных авторов, эндотелиальные клетки являются местом продуктивной репликации, гематогенного распространения и персистенции для множества вирусов, включая ЦМВ [10], и играют решающую роль в развитии сосудистых осложнений, связанных с ЦМВ инфекцией, из-за развивающейся эндотелиальной дисфункции [11].

В настоящее время установлено, что различные осложнения периода гестации протекают на фоне функциональной активности иммунных клеток (моноциты, лимфоциты), избыточного синтеза медиаторов воспаления, способствуют повреждению протеинов клеточных мембран и, тем самым, являются потенциальными посредниками дисфункции сосудистого эндотелия [7].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить роль медиаторов воспаления (фактор некроза опухолей альфа, интерлекин-1 $\beta$ , интерлейкин-8)

в развитии дисфункции эндотелия сосудов пуповины при реактивации латентной цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проспективное исследование по типу случай-контроль.

На базе Родильного дома ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ» и лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких ДНЦ ФПД проведено обследование 78 доношенных новорождённых, родившихся в сроке 38–40 недель гестации: 45 детей от ЦМВ-серопозитивных матерей с реактивацией латентной ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности (основная группа). Группу контроля составили 33 новорождённых от ЦМВ-серонегативных матерей. Критерии включения в основную группу: наличие у матерей новорождённых антител Ig класса М к ЦМВ, высокоавидных антител класса G (индекс авидности > 65 %), а также ДНК ЦМВ в соскобах с буккального эпителия и в отделяемом цервикального канала, выявленные в третьем триместре беременности. Критерии исключения: наличие у матерей новорождённых маркеров первичной ЦМВ инфекции, которую диагностировали по наличию в крови беременных женщин антител Ig класса М, низкоавидных антител класса G (индекс авидности < 50 %), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в моче или периферической крови. Для контрольной группы критерием включения был ЦМВ-серонегативный статус матери ребёнка.

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 2018 по 2020 г.

### Описание медицинского вмешательства

Для исследования использовали:

- сыворотку крови вены пуповины, полученную в первые минуты после родов в стандартные вакуумные пробирки в количестве 5 мл;
- соскоб с буккального эпителия, содержимое цервикального канала, мочу.

**Исходы исследования**

*Основной исход исследования*

В результате обработки сыворотки крови вены пуповины новорождённых были получены результаты исследования содержания цитокинов и эндотелиальных факторов; после обработки сыворотки периферической крови матери – уровни антител Ig классов М и G к ЦМВ, низкоавидные антитела Ig класса G к ЦМВ (индекс авидности).

При обработке мочи, крови, соскобов с буккального эпителия и содержимого цервикального канала получены данные о наличии ДНК ЦМВ.

*Дополнительных исходов исследования нет.*

**Методы регистрации исходов**

Стандартным методом твердофазного («сэндвич»-вариант) иммуноферментного анализа (ИФА) определяли: 1) антитела Ig класса М и G к ЦМВ, низкоавидные антитела Ig класса G (индекс авидности), уровень интерлейкина-1β (IL-1β), интерлейкина-8 (IL-8) с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск); 2) уровень фактора некроза опухоли альфа (TNFα), используя наборы реактивов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург); 3) содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) (пмоль/л) с помощью стандартного набора реактивов «Biomedica» (Австрия); 4) содержание NO<sup>2-</sup> (нитрит-аниона) с помощью набора реактивов «Bender MedSystems» (Австрия). Методом ПЦР анализа в режиме реального времени выявляли ДНК ЦМВ на аппарате ДТ-96 («НПО ДНК-технология», Россия).

Мононуклеарные клетки выделяли методом седиментации в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-урографина (1,077 г/мл) из периферической крови согласно рекомендациям фирмы-производителя (ООО «НПО ДНК-технология», Россия). Полученные мононуклеары хранили в течение 30 суток при температуре –20 °С.

Сбор средней части утренней порции мочи осуществлялся в стерильный контейнер объёмом 60 мл. Образец буккального эпителия и содержимого цервикального канала забирали стерильным тупфером в стандартные пластиковые пробирки с физиологическим раствором объёмом 0,5 мл.

Забор сыворотки крови вены пуповины осуществлялся в первые минуты после родов в стандартные вакуумные пробирки в количестве 5 мл.

**Этическая экспертиза**

Исследование проводили с учётом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2013 ред.) и Правил клинической практики в РФ, утверждённых приказом Министерства РФ № 200н от 01.04.2016 г. Проведённое исследование одобрено локальным этическим комитетом при ДНЦ ФПД (протокол № 136 от 02.10.2020 г.). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Статистический анализ**

Все вычисления и статистический анализ выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Полученные результаты оценивали методами статистического описания и проверки статистических гипотез. Проверку на соответствие нормальному закону распределения проводили при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Во всех группах распределение было нормальным, поэтому статистическая значимость различий между группами определялась с помощью параметрического t-критерия

Стьюдента. Значения выражали как среднее арифметическое (M) ± ошибка среднего арифметического (m). Во всех случаях p < 0,05 считали статистически значимым.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

**Участники исследования**

Объектом для исследования явились 78 новорождённых, родившихся в срок 38–40 недель беременности. Из них 45 новорождённых детей от ЦМВ-серопозитивных женщин с реактивацией латентной ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности (основная группа) и от 33 ЦМВ-серонегативных женщин (контрольная группа).

**Основные результаты исследования**

Результаты полученных данных, представленные в таблице, свидетельствуют об общей тенденции повышения уровня провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-1β, IL-8) в крови пуповины новорождённых основной группы. Так, в крови пуповины новорождённых основной группы концентрация TNFα увеличивалась в 2,6 раза (p < 0,001) по сравнению с данным показателем в контрольной группе (табл. 1). Одновременно наблюдалось повышение концентрации в крови пуповины новорождённых основной группы IL-1β более чем в 2,5 раза (p < 0,001) (табл. 1).

*Таблица 1  
Содержание провоспалительных цитокинов и вазоактивных соединений в пуповинной крови новорождённых от матерей с реактивацией латентной ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности (M ± m)*

*Table 1  
The content of pro-inflammatory cytokines and vasoactive compounds in the umbilical cord blood of newborns from mothers with reactivation of latent CMV infection in the third trimester of pregnancy (M ± m)*

Показатель	Контрольная группа (n = 33)	Основная группа (n = 45)
TNFα, пг/мл	27,92 ± 2,4	73,83 ± 2,6* (p < 0,001)
IL-1β, пг/мл	22,86 ± 1,9	62,14 ± 2,18* (p < 0,001)
IL-8, пг/мл	37,9 ± 2,8	58,9 ± 2,6* (p < 0,001)
ЭТ-1, пмоль/л	0,81 ± 0,3	2,56 ± 0,4* (p < 0,001)
NO <sup>2-</sup> , мкмоль/л	12,24 ± 1,0	18,7 ± 1,2* (p < 0,001)

**Примечание.** \* – статистически значимые различия с группой контроля.

Аналогичная динамика изменений в крови пуповины новорождённых основной группы была выявлена и для другого медиатора воспаления IL-8, уровень которого превышал показатель нормальных значений в 1,6 раза (p < 0,001) (табл. 1). Высокие показатели содержания провоспалительных цитокинов свидетельствовали о выраженном воспалительном ответе у новорождённых от матерей с ЦМВ инфекцией.

Как известно одним из маркеров эндотелиальной дисфункции является ЭТ-1, поэтому следующим этапом нашей работы было изучение его концентрации в крови пуповины новорождённых детей. Согласно данным, представленным в таблице 1, у новорождённых основной группы в крови пуповины определялся более высокий уровень ЭТ-1 по отношению к показателю контрольной группы. При этом у новорождённых основной группы в крови пуповины также был повышен уровень нитрит-

аниона ( $\text{NO}^{2-}$ ) по отношению к аналогичному показателю в контрольной группе (табл. 1).

Таким образом, при реактивации латентной ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности в крови пуповины новорождённых определялся высокий уровень медиаторов воспаления и вазоактивных веществ, способствующих развитию дисфункции эндотелия.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Полученные данные свидетельствуют о роли медиаторов воспаления в формировании дисфункции эндотелия сосудов пуповины у новорождённых от матерей с реактивацией латентной ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности.

### Обсуждение основного результата исследования

В крови пуповины новорождённых от матерей, перенёвших в третьем триместре беременности реактивацию латентной ЦМВ инфекции, выявлялся достаточно высокий уровень провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8). Повышенный уровень циркулирующих TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-8 негативно действует на эндотелиальные клетки сосудов [12], изменяет продукцию оксида азота (NO) [13], способствует развитию эндотелиальной дисфункции [14]. Высокое содержание медиаторов воспаления (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) у новорождённых с внутриутробной инфекцией выявлено и другими исследователями [15–17], что ещё раз подтверждает их участие в повреждении сосудистого эндотелия.

TNF $\alpha$  играет важную роль в нарушении макро- и микрососудистого кровообращения [18]. Данный цитокин регулирует экспрессию эндотелиального гена ключевого фибринолитического фермента тканевого активатора плазминогена (t-PA), тем самым снижает фибринолитическую способность эндотелиальных клеток сосудов за счёт NF- $\kappa$ B и p38 MAPK-зависимого подавления t-PA [19].

IL8 высоко экспрессируется и высвобождается повреждённой сосудистой сетью и функционирует как хемоаттрактант для нейтрофилов, которые экспрессируют рецепторы IL-8 A и B (IL8RA/B) (также называемые CXCR1 и CXCR2 соответственно) на своих мембранах. Нейтрофилы взаимодействуют с повреждённым эндотелием в месте повреждения и инициируют провоспалительный каскад, вызывая рекрутирование моноцитов/макрофагов и T-клеток в повреждённый сосуд [20]. По другим данным, IL-8 осуществляет регуляцию ангиогенных процессов и реэндотелизацию [21].

Важным соединением, обладающим вазоконстрикторным действием, является ЭТ-1 [8, 22], количественное содержание которого в крови пуповины, по данным литературы, отражает уровень эндотелиальной дисфункции [23]. Более высокий уровень ЭТ-1 у новорождённых младенцев в основной группе может свидетельствовать об изменении структуры или нарушении функциональной активности эндотелиоцитов, возникающей ещё до момента рождения, что в дальнейшем может сказаться на течении раннего неонатального периода.

Выраженные изменения функциональной активности сосудистого эндотелия наблюдаются при гипоксии и окислительном стрессе, развивающихся при патологическом течении гестационного периода [24]. При этом было показано, что окислительный стресс связан с изменениями как путей передачи сигналов ЭТ-1, так и NO

[22]. Известно, что активные формы кислорода (АФК), образующиеся при окислительном стрессе, регулируют клеточный уровень ЭТ-1 и способствуют его секреции. Также показано, что окислительный стресс снижает биодоступность NO, способствуя усилению передачи сигналов ЭТ-1 [25].

Повышение уровня провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ ) происходит за счёт активации пути NF- $\kappa$ B, который вместе с I $\kappa$ K контролирует глобальный провоспалительный ответ в эндотелиальных клетках [26] и действует как эффективный «преобразователь для прямой активации» окислительного стресса и воспалительной передачи сигналов, что впоследствии приводит к эндотелиальной дисфункции за счёт увеличения активности АФК, опосредованной НАДФН-оксидазой, и активации провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF $\alpha$  [27].

### Нежелательные явления

В ходе проведения данного исследования каких-либо нежелательных явлений отсутствовали.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что реактивация латентной ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности сопряжена с формированием системного фетального воспалительного ответа, определяемого высокой концентрацией медиаторов воспаления (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8) и повышением вазоактивных соединений (ЭТ-1 и нитрит-анион), приводящих к формированию дисфункции эндотелия сосудов пуповины.

### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

### Конфликт интересов

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Левкович А.Ю., Афонин А.А., Левкович М.А., Кравченко Л.В. Оценка состояния врождённого иммунного ответа у новорождённых с генерализованной герпетической инфекцией. *Медицинский вестник Юга России*. 2013; (4): 92–94. doi: 10.21886/2219-8075-2013-4-92-94
2. Bughio F, Umashankar M, Wilson J, Goodrum F. Human cytomegalovirus ul135 and ul136 genes are required for postnatal tropism in endothelial cells. *J Virol*. 2015; 89(13): 6536–6550. doi: 10.1128/JVI.00284-15
3. Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю. Врождённая цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62(1): 10–18. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18
4. Петрова К.К. Оценка относительного риска внутриутробной инфекции плода при цитомегаловирусной инфекции на ранних сроках беременности. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(3): 44–51. doi: 10.29413/ABS.2019-4.3.6
5. Schaefer MR, Holttum J, Olson M, Westenberg D, Rubin N, Schleiss MR, et al. Development and assessment of a prenatal cytomegalovirus (CMV) educational survey: Implementation and impact in a metropolitan university-based clinic. *Int J Womens Health*. 2020. 12: 1205–1214. doi: 10.2147/IJWH.S276214
6. Баранова И.П., Коннова О.А., Керимова Ж.Н., Лесина О.Н., Никольская М.В., Краснова Л.И. *Цитомегаловирусная инфекция*. Пенза; 2008.
7. Хлипунова Д.А., Панова И.А., Курдюшова А.В., Попова И.Г. Экспрессия молекул межклеточной адгезии и эндотелиальная

дисфункция у беременных женщин с гипертензивными нарушениями. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2014; 2(57): 126-126.

8. Шатунова Е.П., Линева О.И. Роль показателей системы гемостаза и эндотелиальной дисфункции в оценке степени тяжести и прогнозирования развития ДВС-синдрома у беременных с гриппом А(Н1N1). *Практическая медицина*. 2019; 17(4): 57-61. doi: 10.32000/2072-1757-2019-4-57-61

9. Greco E, Lupia E, Bosco O, Vizio B, Montrucchio G. Platelets and multi-organ failure in sepsis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(10): 2200. doi: 10.3390/ijms18102200

10. Fiorentini S, Luganini A, Dell'Oste V, Lorusso B, Cervi E, Caccuri F, et al. Human cytomegalovirus productively infects lymphatic endothelial cells and induces a secretome that promotes angiogenesis and lymphangiogenesis through interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Gen Virol*. 2011; 92(Pt 3): 650-660. doi: 10.1099/vir.0.025395-0

11. Gombos RB, Wolan V, McDonald K, Hemmings DG. Impaired vascular function in mice with an active cytomegalovirus infection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 296(4): H937-945. doi: 10.1152/ajpheart.01027.2008

12. Дорофиенко Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Провоспалительные цитокины и состояние эндотелия сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015; 1: 58-61.

13. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara M. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation J*. 2009; 1(16): 524-526. doi: 10.1253/circj.CJ-08-1102

14. Мороз В.В., Перепелица С.А., Голубев А.М., Голубев М.А. Цитокины – маркеры иммунореактивности у недоношенных новорождённых. *Общая реаниматология*. 2011; 7(5): 36-41.

15. Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Цитокины ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей. *Детские инфекции*. 2018; 17(1): 17-22. doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22

16. Рагимова Н.Д., Гулиев Н.Д. Клинико-иммуногенетические особенности новорождённых с перинатальными инфекциями. *Казанский медицинский журнал*. 2017; 98(3): 362-369. doi: 10.17750/KMJ2017-362

17. Кравченко Л.В. Роль нарушений активации Т-лимфоцитов у новорождённых с цитомегаловирусной инфекцией в случаях позднего обнаружения ДНК цитомегаловируса. *Инфекция и иммунитет*. 2019; 9(2): 288-294. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-288-294

18. Liao Z, Cai H, Xu Z, Wang J, Qiu C, Xie J, et al. Protective role of antioxidant huskless barley extracts on TNF- $\alpha$ -induced endothelial dysfunction in human vascular endothelial cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018: 3846029. doi: 10.1155/2018/3846029

19. Ulfhammer E, Larsson P, Karlsson L, Hrafnkelsdóttir T, Bokarewa M, Tarkowski A., et al. TNF- $\alpha$  mediated suppression of tissue type plasminogen activator expression in vascular endothelial cells is NF- $\kappa$ B- and p38 MAPK-dependent. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(8): 1781-1789. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02035.x

20. Giordano S, Zhao X, Xing D, Hage F, Oparil S, Cooke JP, et al. Targeted delivery of human iPS-ECs overexpressing IL-8 receptors inhibits neointimal and inflammatory responses to vascular injury in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016. 15; 310(6): H705-715. doi: 10.1152/ajpheart.00587.2015

21. Al-Khalaf HH, Al-Harbi B, Al-Sayed A, Arafah M, Tulbah A, Jarman A, et al. Interleukin-8 activates breast cancer-associated adipocytes and promotes their angiogenesis- and tumorigenesis-promoting effects. *Mol Cell Biol*. 2019; 39(2): e00332-18. doi: 10.1128/MCB.00332-18

22. Stefanov G, Briyal S, Pais G, Puppala B, Gulati A. Relationship between oxidative stress markers and endothelin-1 levels in newborns of different gestational ages. *Front Pediatr*. 2020; 8: 279. doi: 10.3389/fped.2020.00279

23. Левченко Л.А., Клименко Т.М., Хмелевская И.Г. Медиаторы эндотелиальной дисфункции у недоношенных новорождённых с респираторным дистрессом. *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. 2015; 2: 38-42.

24. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Adv Pharmacol*. 2016; 77: 361-431. doi: 10.1016/bs.apha.2016.04.008

25. Cerrato R, Cunningham C, Crabtree MJ, Antoniadou C, Pernow J, Channon KM, et al. Endothelin-1 increases superoxide production in human coronary artery bypass grafts. *Life Sci*. 2012; 91(13-14): 723-728. doi: 10.1016/j.lfs.2012.03.024

26. Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, Hoesel B, Schorgerhofer C, Datler H, et al. Cell type-specific roles of NF- $\kappa$ B linking inflammation and thrombosis. *Front Immunol*. 2019; 10: 85. doi: 10.3389/fimmu.2019.00085

27. Donato AJ, Pierce GL, Lesniewski LA, Seals DR. Role of NF $\kappa$ B in age-related vascular endothelial dysfunction in humans. *Aging (Albany NY)*. 2009; 1(8): 678-680. doi: 10.18632/aging.100080

## REFERENCES

1. Levkovich AYu, Afonin AA, Levkovich MA, Kravchenko LV. Assessment of the state of the innate immune response in newborns with generalized herpes infection. *Meditinskii vestnik Yuga Rossii*. 2013; (4): 92-94. (In Russ.). doi: 10.21886/2219-8075-2013-4-92-94

2. Bughio F, Umashankar M, Wilson J, Goodrum F. Human cytomegalovirus ul135 and ul136 genes are required for postnatal tropism in endothelial cells. *J Virol*. 2015; 89(13): 6536-6550. doi: 10.1128/JVI.00284-15

3. Karpova AL, Narogan MV, Karpov NYu. Congenital cytomegalovirus infection: Diagnosis, treatment and prevention. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2017; 62(1): 10-18. (In Russ.). doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18

4. Petrova KK. Assessment of the relative risk of intrauterine fetal infection with cytomegalovirus infection in early pregnancy. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(3): 44-51. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2019-4.3.6

5. Schaefer MR, Holtum J, Olson M, Westenberg D, Rubin N, Schleiss MR, et al. Development and assessment of a prenatal cytomegalovirus (CMV) educational survey: Implementation and impact in a metropolitan university-based clinic. *Int J Womens Health*. 2020. 12: 1205-1214. doi: 10.2147/IJWH.S276214

6. Baranova IP, Konnova OA, Kerimova ZhN, Lesina ON, Nikol'skaya MV, Krasnova LI. *Cytomegalovirus infection*. Penza; 2008. (In Russ.)

7. Khlipunova DA, Panova IA, Kudryashova AV, Popova IG. Expression of intercellular adhesion molecules and endothelial dysfunction in pregnant women with hypertensive disorders. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2014; 2(57): 126-126. (In Russ.)

8. Shatunova EP, Lineva OI. The role of indicators of the hemostasis system and endothelial dysfunction in assessing the severity and predicting the development of disseminated intravascular coagulation in pregnant women with influenza A (H1N1) *Prakticheskaya meditsina*. 2019; 17(4): 57-61. (In Russ.). doi: 10.32000/2072-1757-2019-4-57-61

9. Greco E, Lupia E, Bosco O, Vizio B, Montrucchio G. Platelets and multi-organ failure in sepsis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(10): 2200. doi: 10.3390/ijms18102200

10. Fiorentini S, Luganini A, Dell'Oste V, Lorusso B, Cervi E, Caccuri F, et al. Human cytomegalovirus productively infects lymphatic endothelial cells and induces a secretome that promotes angiogenesis and lymphangiogenesis through interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Gen Virol*. 2011; 92(Pt 3): 650-660. doi: 10.1099/vir.0.025395-0

11. Gombos RB, Wolan V, McDonald K, Hemmings DG. Impaired vascular function in mice with an active cytomegalovirus infection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 296(4): H937-945. doi: 10.1152/ajpheart.01027.2008

12. Dorofiyenko NN, Andriyevskaya IA, Ishchtina NA. Proinflammatory cytokines and the state of the umbilical cord vascular endothelium in cytomegalovirus infection. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2015; 1: 58-61. (In Russ.)

13. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara M. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation J.* 2009; 1(16): 524-526. doi: 10.1253/circj.CJ-08-1102.
14. Moroz VV, Perepelitsa SA, Golubev AM, Golubev MA. Cytokines – markers of immunoreactivity in premature newborns. *Obshchaya reanimatologiya.* 2011; 7(5): 36-41. (In Russ.)
15. Eshmolov SN, Sitnikov IG, Mel'nikova IM. Cytokines TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-4, IL-8 and their role in the immune response in infectious CNS lesions in children. *Detskiye infektsii.* 2018; 17(1): 17-22. (In Russ.). doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22
16. Ragimova ND, Guliyev ND. Clinical and immunogenetic features of newborns with perinatal infections. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2017; 98(3): 362-369. (In Russ.). doi: 10.17750/KMJ2017-362
17. Kravchenko LV. The role of violations of T-lymphocyte activation in newborns with cytomegalovirus infection in cases of late detection of cytomegalovirus DNA. *Infektsiya i immunitet.* 2019; 9(2): 288-294. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-288-294
18. Liao Z, Cai H, Xu Z, Wang J, Qiu C, Xie J, et al. Protective role of antioxidant huskless barley extracts on TNF- $\alpha$ -induced endothelial dysfunction in human vascular endothelial cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2018: 3846029. doi: 10.1155/2018/3846029
19. Ulfhammer E, Larsson P, Karlsson L, Hrafnkelsdóttir T, Bokarewa M, Tarkowski A, et al. TNF- $\alpha$  mediated suppression of tissue type plasminogen activator expression in vascular endothelial cells is NF- $\kappa$ B- and p38 MAPK-dependent. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(8): 1781-1789. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02035.x
20. Giordano S, Zhao X, Xing D, Hage F, Oparil S, Cooke JP, et al. Targeted delivery of human iPS-ECs overexpressing IL-8 receptors inhibits neointimal and inflammatory responses to vascular injury in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016; 15; 310(6): H705-715. doi: 10.1152/ajpheart.00587.2015
21. Al-Khalaf HH, Al-Harbi B, Al-Sayed A, Arifah M, Tulbah A, Jarman A, et al. Interleukin-8 activates breast cancer-associated adipocytes and promotes their angiogenesis- and tumorigenesis-promoting effects. *Mol Cell Biol.* 2019; 39(2): e00332-18. doi: 10.1128/MCB.00332-18
22. Stefanov G, Briyal S, Pais G, Puppala B, Gulati A. Relationship between oxidative stress markers and endothelin-1 levels in newborns of different gestational ages. *Front Pediatr.* 2020; 8: 279. doi: 10.3389/fped.2020.00279
23. Levchenko LA, Klimenko TM, Khmelevskaya IG. Mediators of endothelial dysfunction in premature infants with respiratory distress. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik Chelovek i ego zdorov'ye.* 2015; 2: 38-42. (In Russ.)
24. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Adv Pharmacol.* 2016; 77: 361-431. doi: 10.1016/bs.apha.2016.04.008
25. Cerrato R, Cunnington C, Crabtree MJ, Antoniades C, Pernow J, Channon KM, et al. Endothelin-1 increases superoxide production in human coronary artery bypass grafts. *Life Sci.* 2012; 91(13-14): 723-728. doi: 10.1016/j.lfs.2012.03.024
26. Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, Hoesel B, Schoergenhofer C, Datler H, et al. Cell type-specific roles of NF- $\kappa$ B linking inflammation and thrombosis. *Front Immunol.* 2019; 10: 85. doi: 10.3389/fimmu.2019.00085
27. Donato AJ, Pierce GL, Lesniewski LA, Seals DR. Role of NF- $\kappa$ B in age-related vascular endothelial dysfunction in humans. *Aging (Albany NY).* 2009; 1(8): 678-680. doi: 10.18632/aging.100080

#### Сведения об авторах

**Николай Николаевич Дорюфенко** – 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: dorofienko-nn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7467-4652>

**Андреевская Ирина Анатольевна** – доктор биологических наук, заведующая лабораторией 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, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

**Ишутина Наталья 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, <https://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

#### Information about the authors

**Nikolay N. Dorofienko** – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Etiopathogenesis of Mechanisms and Recovery Processes of the Respiratory System in Non-specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: dorofienko-nn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7467-4652>

**Irina A. Andrievskaya** – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System in Non-specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

**Nataliya A. Ishutina** – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System in Non-specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: ishutina-na@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

Статья получена: 25.02.2021. Статья принята: 22.04.2021. Статья опубликована: 15.06.2021.

Received: 25.02.2021. Accepted: 22.04.2021. Published: 15.06.2021.