

УДК 577.121.7:577.128.8]618.3-06:578.825.12

DOI: 10.12737/article_5b18ba014d2d06.81485843

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО СТАТУСА, АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Цель исследования – изучить особенности изменений показателей свободно-радикального статуса, антиоксидантной защиты и морфологические изменения эритроцитов периферической крови беременных женщин первого триместра с обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). Обследовано 35 беременных с обострением ЦМВИ в первом триместре гестации (основная группа) и 35 беременных без данной патологии, сопоставимых по сроку и возрасту пациенткам основной группы (контрольная группа). Материалом для исследования выбраны эритроциты венозной крови, стабилизированной гепарином, а также плазма крови. Исследовано состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) по содержанию диеновых конъюгатов и активных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой; состояние неферментной антиоксидантной защиты по содержанию α -токоферола, а также фермента эритроцитов (супероксиддисмутаза); изучены морфологические изменения эритроцитов. Установлено, что обострение ЦМВИ в первом триместре беременности ассоциировано с активацией процессов ПОЛ, которые включают модификацию не только начальных, обратимых стадий этого процесса – увеличение концентрации диеновых конъюгатов ($p < 0,001$), но и приводят к повышенному образованию вторичных активных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой ($p < 0,001$), усиливающих деструктивное действие, прежде всего, на мембрану эритроцитов. Образующиеся первичные и вторичные продукты ПОЛ, на фоне истощения резервов антиоксидантной защиты – снижения концентрации эритроцитарной супероксиддисмутаза ($p < 0,001$) и α -токоферола ($p < 0,001$), накапливаются в возрастающих концентрациях и становятся потенциальными факторами повреждения эритроцитов, обуславливая их функциональную и метаболическую неполноценность. Метаболические нарушения и повреждения клеточных мембран вызывают увеличение популяции эхиноцитов, мишеневидных и дегенеративных форм эритроцитов, что может сопровождаться высокой вероятностью внутрисосудистого гемолиза и, тем самым, способствовать развитию гемической гипоксии, осложняющей инфекционный процесс и течение беременности. В условиях сохраняющейся гипероксидации и угнетения антиоксидантной защиты, влекущих ухудше-

ние реологии крови, беременным женщинам с обострением ЦМВИ в первом триместре целесообразно назначение препаратов, стабилизирующих липидный обмен.

Ключевые слова: диеновые конъюгаты, ТБК-активные продукты, α -токоферол, супероксиддисмутаза, цитомегаловирусная инфекция, беременность.

SUMMARY**CHANGES OF PARAMETERS OF FREE-RADICAL STATUS, OF ANTIOXIDANT PROTECTION AND MORPHOLOGIC CHANGES OF ERYTHROCYTES OF PERIPHERAL BLOOD OF PREGNANT WOMEN OF THE FIRST TRIMESTER WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION****N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya***Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The aim is to study the features of changes of free-radical status, antioxidant protection and morphologic changes of erythrocytes of the peripheral blood of pregnant women of the first trimester with exacerbation of cytomegalovirus infection (CMVI). 35 pregnant women with exacerbation of CMVI in the first trimester of gestation (the main group) and 35 pregnant women without this pathology of the same age and term as the patients of the main group were examined. Erythrocytes of the venous blood stabilized by heparine as well as blood plasma became the material of the study. There has been studied the condition of lipid peroxidation (LP) by the contents of diene conjugates and active products reacting with thiobarbituric acid; the state of nonenzymatic antioxidant protection by the contents of α -tocopherol as well as of the enzyme of erythrocytes (superoxide dismutase); morphologic changes of erythrocytes. It was found out that the exacerbation of CMVI in the first trimester of pregnancy is associated with activation of LP processes which include modification of not only primary, reverse stages of this process – the increase of the concentration of diene conjugates ($p < 0,001$), but they lead to an increased formation of secondary active products reacting with thiobarbituric acid ($p < 0,001$), intensifying the destructive action on the membrane of erythrocytes. Primary and secondary products of LP against the decrease of concentration of erythrocyte superoxide dismutase ($p < 0,001$) and α -to-

copherol ($p < 0.001$) are accumulated in increasing concentrations and become potential factors of erythrocytes damage causing their functional and metabolic inferiority. Metabolic disturbances and damages of cellular membranes lead to the increase of population of echinocytes, target-like and degenerative forms of erythrocytes, which can be accompanied by a high probability of intravascular hemolysis and contribute to the development of hemic hypoxia complicating the infectious process and the course of pregnancy. Within the present hyperoxidation and suppression of antioxidant protection that lead to the worsening of the rheology of blood, women with exacerbation of CMVI in the first trimester of pregnancy should be prescribed the medicine stabilizing the lipid exchange.

Key words: diene conjugates, TBA-active products, alpha-tocopherol, superoxide dismutase, cytomegalovirus infection, pregnancy.

В настоящее время утвердилось представление о том, что многие заболевания в период беременности, в том числе инфекционного генеза, сопровождаются развитием окислительного стресса, связанного с усиленным генерированием активных форм кислорода [3, 7]. Одной из мишеней их действия являются соединения липидной природы, которые входят в состав клеточных мембран, а также внутриклеточных белково-липидных комплексов [14]. Деструктивное действие активных форм кислорода на липидные компоненты клеток приводит к образованию первичных (диеновые конъюгаты – ДК) и, в дальнейшем, конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), накопление которых представляет определенную опасность для развивающегося организма [4]. Помимо этого, развитие окислительного стресса в период гестации обуславливает высвобождение провоспалительных цитокинов и апоптотических фрагментов, которые, наряду с продуктами ПОЛ, оказывают непосредственное токсическое влияние на плод, вызывая полиорганные нарушения различного характера [15]. В связи с вышеизложенным представляло интерес изучить особенности изменений показателей свободно-радикального статуса, антиоксидантной защиты и морфологические изменения эритроцитов периферической крови беременных женщин первого триместра с обострением цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное исследование 70 беременных женщин в первом триместре гестации, давшим добровольное информированное согласие на участие в обследовании. Основная группа была представлена 35 пациентками с обострением ЦМВ инфекции, контрольная группа включала 35 практически здоровых женщин, сопоставимых по сроку и возрасту.

Критериями включения в исследование явились лабораторно подтвержденное 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 путем.

Клинический диагноз первичной ЦМВ инфекции устанавливали по наличию в периферической крови антител IgM к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности $< 50\%$), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом полимеразной цепной реакции 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.

Материалом для исследования выбраны эритроциты венозной крови, стабилизированной гепарином, а также плазма крови. Для достижения поставленной цели изучали интенсивность ПОЛ по содержанию его продуктов – ДК [12], и активные продукты тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП) [2]. Антиоксидантный статус оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) при помощи наборов реагентов фирмы «RAN-DOX Laboratories Ltd.» (Англия), а также содержанию α -токоферола [17]. Морфологию эритроцитов изучали на микроскопе Motic (Япония) с последующей цитофотометрической обработкой данных на установке MEKOS (Москва). Мазок крови обрабатывался по программе «BioVision» (США) [8]. Ранж – 60, при разрешении в 300 пикселей.

Исследования проведены в соответствии с кодексом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013 г. и правилами клинической практики в РФ, утвержденными приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного пакета Statistika 6.0. Проверку гипотезы о соответствии совокупностей количественных признаков закону нормального распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае подчинения распределения признака закону нормального распределения данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки (m). Для определения значимости различий использовался непарный параметрический критерий Стьюдента. Принимались во внимание $p < 0,05$; $0,01$; $0,001$. В том случае, когда нулевая гипотеза о соответствии распределения признака закону нормального распределения отвергалась, использовались непараметрические критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Для оценки тесноты связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования показали, что у беременных женщин основной группы содержание первичных продуктов ПОЛ (ДК) в плазме периферической крови на 53% ($p < 0,001$) превышало аналогичный показатель в контрольной группе (табл. 1).

Таблица 1

Состояние процессов ПОЛ и АОЗ в периферической крови у беременных с ЦМВ инфекцией

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p
ДК, мкмоль/л	1,66±0,04	2,54±0,12	<0,001
ТБК-АП, ммоль/л	7,90±0,60	18,12±0,18	<0,001
СОД, ЕД/г Hb	365,2±4,30	240,0±2,50	<0,001
α-токоферол, мкг/мл	1,63±0,12	1,29±0,08	<0,001

В норме первичные продукты ПОЛ участвуют в регулировании проницаемости мембран, скорости роста организмов и пролиферации клеток [1]. Однако в условиях ЦМВ инфекции наблюдается последующее развитие цепи процессов перекисидации, и при присоединении кислорода образуются вторичные, наиболее токсические ТБК-АП.

В результате оценки уровня вторичных продуктов ПОЛ, установлено, что у пациенток основной группы содержание ТБК-АП было достоверно ($p < 0,001$) выше аналогичного показателя в контрольной группе (табл. 1).

Вторичные продукты ПОЛ вызывают особый интерес у исследователей, так как способны существенно влиять на функциональную активность фагоцитирующих клеток: ингибируют развитие дыхательного «взрыва» и продукцию супероксидного радикала нейтрофилами, фагоцитоз в моноцитах и нейтрофилах, обладают высокой хемотоксической активностью [1, 5].

Стационарный уровень протекания ПОЛ регулируется антиоксидантной защитой (АОЗ), которая ограничивает образование перекисных радикалов. Фермент СОД сохраняет клетки от окислительного стресса, однако в условиях ЦМВ инфекции антиоксидантный потенциал резко угнетается. Доказательством данного суждения явилось уменьшение активности эритроцитарной СОД на 34% ($p < 0,001$) и снижение содержания α-токоферола на 21% ($p < 0,001$), по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (табл. 1).

При анализе взаимосвязи между активностью процессов ПОЛ и показателями АОЗ была обнаружена обратная коррелятивная связь в парах: ТБК-АП – α-токоферол ($r = -0,74$; $p < 0,001$); ТБК-АП – СОД ($r = -0,79$; $p < 0,001$); ДК – α-токоферол ($r = -0,82$; $p < 0,001$); ДК – СОД ($r = -0,85$; $p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о выраженной взаимозависимости между степенью увеличения процессов ПОЛ и снижением активности АОЗ.

Усиление процессов ПОЛ в эритроцитах индуцирует гидролиз фосфолипидов, образующиеся при этом высокополярные соединения (лизофосфолипиды, свободные жирные кислоты), вызывают трансформацию дискоцитов в эхиоциты [13]. Действительно, нарастание процессов ПОЛ на фоне угнетения АОЗ, появление признаков перестройки фосфолипидного слоя при ЦМВ инфекции [6], приводят к резкому нарушению

взаимоотношений между липидами и белковыми структурами в мембране эритроцитов. При этом наблюдалась перегруппировка белково-липидного комплекса (БЛК) мембраны эритроцитов. БЛК укрупняются (рис.), что является причиной снижения деформационных свойств эритроцитов [10, 11].

Выявить увеличение уплотненных БЛК удается после рассмотрения мембран компьютерным методом по программе «BioVision» [8]. В мембране дискоцитов пациентов как контрольной, так и основной группы уплотненные участки были единичными и занимали незначительную площадь (рис. А1, А2; табл. 2). В эхиоцитах основной группы пациентов площадь БЛК достоверно увеличивалась ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы (рис. Б1, Б2; табл. 2). В мишеневидных формах эритроцитов основной группы площадь уплотненных БЛК также была повышена ($p < 0,001$) по сравнению с показателем в контрольной группе (рис. В1, В2; табл. 2). В дегенеративных эритроцитах основной группы уплотненные участки БЛК занимали наибольшую площадь ($p < 0,01$) по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы (рис. Г1, Г2; табл. 2).

По данным морфологического исследования мазков крови беременных основной группы (табл. 2) количество дискоцитов уменьшалось в 1,6 раз ($p < 0,001$); число дегенеративных форм и эхиоцитов, соответственно, увеличивалось в 4 ($p < 0,001$) и 3 раза ($p < 0,001$); а количество мишеневидных форм – в 7 раз ($p < 0,001$).

Сохранение дисковидной формы имеет первостепенное значение для основной физиологической роли эритроцитов – переноса дыхательных газов, в то время как деформируемость циркулирующих клеток оказывает критическое влияние на реологические свойства крови [16]. Увеличение популяции аномальных форм красных кровяных клеток, при ЦМВ инфекции, по-видимому, связано с измененным окислительно-восстановительным статусом в эритроцитах и уменьшением и/или окислением некоторых основных белков цитоскелета, которые, как известно, являются необходимыми для поддержания горизонтальных взаимодействий в архитектуре мембраны эритроцитов [9].

Следовательно, повышенная интенсификация процессов ПОЛ, активация фосфолипазных систем при угнетении АОЗ, представляют собой важнейшие факторы, обуславливающие мембранодестабилизирующие явления.

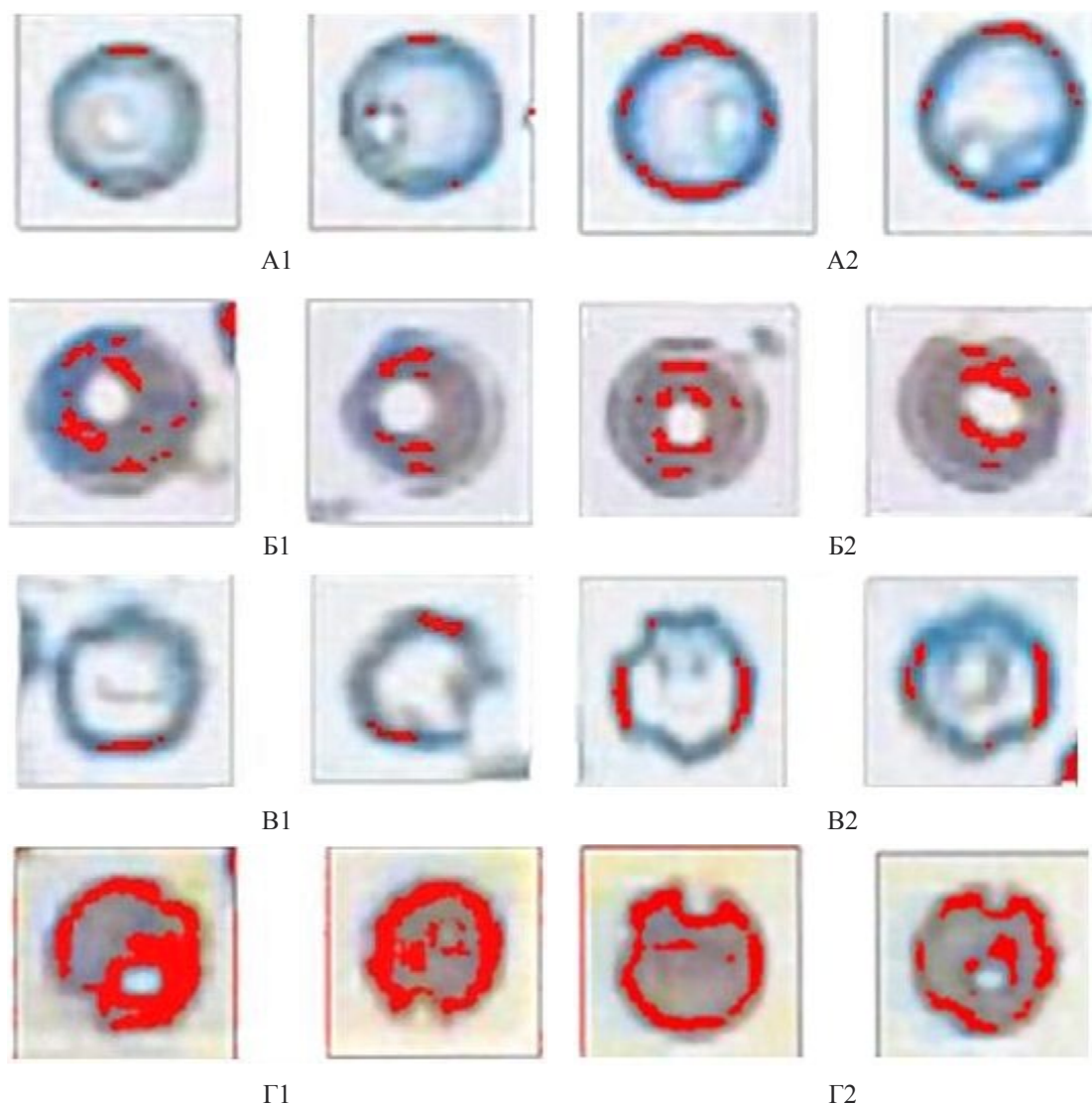


Рис. Морфологическое строение эритроцитов периферической крови практически здоровых женщин (1) и беременных при обострении ЦМВ инфекции (2) при различном содержании в мембране белково-липидных комплексов. А – дискоциты, Б – мишеневидные эритроциты, В – эхиноциты, Г – дегенеративные формы. Мазок крови обрабатывался по программе «BioVision» (США). Ранж – 60, при разрешении в 300 пикселей.

Таблица 2

Площадь БЛК в эритроцитах и их морфологические формы у беременных с ЦМВ инфекцией

Морфологические формы эритроцитов		Контрольная группа	Основная группа	p
Дискоциты	Содержание, %	90,0±3,0	56,0±2,2	<0,001
	Площадь БЛК, усл. ед.	10,35±0,15	12,24±0,16	<0,001
Эхиноциты	Содержание, %	3,0±0,02	8,8±0,09	<0,001
	Площадь БЛК, усл. ед.	19,25±0,2	15,20±0,1	<0,001
Мишеневидные формы	Содержание, %	2,0±0,03	14,0±0,9	<0,001
	Площадь БЛК, усл. ед.	31,96±0,3	50,24±0,3	<0,001
Дегенеративные формы	Содержание, %	5,0±0,05	21,2±1,3	<0,001
	Площадь БЛК, усл. ед.	91,96±1,1	97,50±1,0	<0,001

Таким образом, на основе оценки результатов исследования установлено, что обострение ЦМВ инфекции в первом триместре беременности ассоциировано с активацией процессов ПОЛ, которые включают мо-

дификацию не только начальных, обратимых стадий (ДК) этого процесса, но и приводят к повышенному образованию вторичных ТБК-АП, усиливающих деструктивное действие, прежде всего, на мембрану

эритроцитов. Образующиеся первичные и вторичные продукты ПОЛ, на фоне истощения резервов АОЗ (СОД и α -токоферол), накапливаются в возрастающих концентрациях и становятся потенциальными факторами повреждения эритроцитов, обуславливая их функциональную и метаболическую неполноценность. Метаболические нарушения и повреждения клеточных мембран вызывают увеличение популяции эхиноцитов, мишеневидных и дегенеративных форм эритроцитов, что может сопровождаться высокой вероятностью внутрисосудистого гемолиза и, тем самым, способствовать развитию гемической гипоксии, осложняющей инфекционный процесс и течение беременности.

В условиях сохраняющейся гипероксидации и угнетения АОЗ, влекущих ухудшение реологии крови, беременным женщинам с обострением ЦМВ инфекции в первом триместре целесообразно назначение препаратов, стабилизирующих липидный обмен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А. Биологические мембраны и незапрограммированная смерть клетки // Соросовский образовательный журнал. 2000. Т.6, №9. С.2–9.
2. Гаврилов В.Г., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопросы медицинской химии. 1987. Т.33, №1. С.118–122.
3. Гулая В.С., Степанова Е.К., Акбашева О.Е. Значение показателей перекисного окисления липидов в патогенезе раннего токсикоза беременных // Апробация. 2014. №8. С.54–56.
4. Елкина Н.М., Коношенко С.В. Липидный состав и перекисидация липидов в эритроцитах при железодефицитной анемии // Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2015. Т.1(67), №1. С.25–29.
5. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. 343 с.
6. Ишутина Н.А. Роль нарушений состава фосфолипидов в патогенезе цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН (Acta Biomedica Scientifica). 2015. №3(106). С.52–55.
7. Курманалиева З.Б., Атыканов А.О., Керимова Н.Р. Перекисное окисление липидов и системы антиоксидантной защиты в плазме крови у женщин с невынашиванием беременности и на фоне герпетической инфекции // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. 2007. Т.7, №9. С.96–99.
8. Способ определения уплотнения белково-липидных участков в мембранах эритроцитов различной степени зрелости с помощью компьютерной программы «Biovision»: пат. 2390020 RU / автор и заявитель М.Т. Луценко; патентообладатель Государственное учреждение Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН; заявл. 20.05.2010;

опубл. 20.05.2010.

9. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Морфофункциональные изменения в эритроидных элементах в норме и при патологии. Благовещенск, 2015. 144 с.
10. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Морфофункциональная характеристика мембран эритроцитов у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т.154, №7. С.126–129.
11. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Кислородтранспортная функция крови у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции // Вестник РАМН. 2012. №6. С.66–72.
12. Орел Н.М. Биохимия мембран. Минск: БГУ, 2010. 28 с.
13. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Типовые нарушения молекулярной организации эритроцита при соматической и психической патологии // Успехи физиологических наук. 2004. Т.35, №1. С.53–65.
14. Турпаев К.Т. Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов // Биохимия. 2002. Т.67, №3. С.339–352.
15. Шестопалов А.В., Арутюнян А.В., Акуева М., Шестопалова М.А., Буштырева И.О. Окислительный стресс в патологии плацентации // Журнал акушерства и женских болезней. 2009. Т.58, №1. С.93–100.
16. Chien S. Red cell deformability and its relevance to blood flow // Annu. Rev. Physiol. 1987. Vol.49. P.177–192.
17. Hansen L.G., Warwick W.J. A fluorometric micro method for serum tocopherol // Tech. Bull. Regist. Med. Technol. 1966. Vol.36, №6. P.131–136.

REFERENCES

1. Vladimirov Yu.A. Biological membranes and non-programmed cell death. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal* 2000; 6(9):2–9 (in Russian).
2. Gavrilo V.G., Gavrilo A.R., Mazhul L.M. Methods of determining lipid peroxidation products in the serum using a thiobarbituric acid test. *Voprosy meditsinskoi khimii* 1987; 33(1):118–122 (in Russian).
3. Gulaya V.S., Stepanova E.K., Akbasheva O.E. The value of lipid peroxidation indices in the pathogenesis of early toxicosis of pregnant women. *Aprobatsiya* 2014; 8: 54–56 (in Russian).
4. Yolkina N.M., Konoshenko S.V. The content and peroxidation of lipids in erythrocytes under iron-deficiency anemia. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya* 2015; 1(1): 25–29 (in Russian).
5. Zenkov N.K., Lankin V.Z., Men'shchikova E.B. Oxidative stress: Biochemical and pathophysiological aspects Moscow: Nauka/Interperiodika; 2001 (in Russian).
6. Ishutina N.A. Role of compositional disorders in phospholipids in the pathogenesis of cytomegalovirus infection in the gestation period. *Acta Biomedica Scientifica* 2015; 3:52–55 (in Russian).
7. Kurmanaliyeva Z.B., Atykanov A.O., Kerimova

N.R. Peroxide oxidation of lipids and antioxidant protection system in blood plasma in women with miscarriage and against a background of herpetic infection. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta* 2007; 7(9):96–99 (in Russian).

8. Lutsenko M.T. Patent 2390020 RU. Method for determining the compaction of protein-lipid regions in erythrocyte membranes of varying degrees of maturity with the help of the computer program «Biovision»; published 20.05.2010 (in Russian).

9. Lucenko M.T., Andrievskaya I.A. Morphofunctional changes in erythroid elements in norm and pathology. New York: IMRDC; 2014.

10. Lutsenko M.T., Andrievskaja I.A., Ishutina N.A. Morphology and functions of erythrocyte membranes in pregnant women after exacerbation of herpesvirus infection. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 154(1):112–114.

11. Lutsenko M.T., Andriyevskaia I.A., Ishutina N.A. Oxygen-transport function of blood at pregnant, transferred the aggravation of the herpesvirus infection. *Vestn. Ross.*

Akad. Med. Nauk 2012; (6):66–72 (in Russian).

12. Orel N.M. Biochemistry of membranes. Minsk; 2010 (in Russian).

13. Ryazantseva N.V., Novitskii V.V. Typical Disorders in molecular organization of erythrocyte membrane in patients with somatic and mental pathology. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2004; 35(1):53–65 (in Russian).

14. Turpaev K.T. Reactive oxygen species and regulation of gene expression. *Biochemistry (Mosk.)* 2002; 67(3):339–352 (in Russian).

15. Shestopalov A.V., Arutjunyan A.V., Akuyeva M., Shestopalova M.A., Bushtyreva I.O. Oxidative stress in pathogenesis of placentation. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2009; 58(1):93–100 (in Russian).

16. Chien S. Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Annu. Rev. Physiol.* 1987; 49:177–192.

17. Hansen L.G., Warwick W.J. A fluorometric micro method for serum tocopherol. *Tech. Bull. Regist. Med. Technol.* 1966; 36(6):131–136.

Поступила 07.05.2018

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина,

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

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

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

E-mail: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina,

PhD, DSc, Leading staff scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery

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

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

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

E-mail: ishutina-na@mail.ru