

Статья поступила в редакцию 24.04.2020 г.

Григорьева Е.Ю., Ренге Л.В., Зорина В.Н., Власенко А.Е., Филимонов С.Н.
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России),
НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия,
ФГБУН «Институт токсикологии ФМБА России»,
г. Санкт-Петербург, Россия

НЕСЕЛЕКТИВНАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ ПЛАЦЕНТАРНОГО БАРЬЕРА ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК И ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ НОВОРОЖДЕННОГО

Цель исследования – определить взаимосвязь уровней сывороточных маркеров проницаемости фетоплацентарного барьера в крови и околоплодных водах беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек для выявления неселективной проницаемости при внутриутробных инфекциях (ВУИ) у новорожденных.

Материал и методы. Обследованы 63 беременные женщины с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) в сроке 24-33 недели. У 35 женщин родились дети без признаков ВУИ; у 28 – с тяжелым течением ВУИ (ранний неонатальный сепсис, разлитая герпетическая, хламидийная и кандидозная инфекции, пневмония и менингит). Содержание альфа-2-макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ) в сыворотке беременных (СБ) и пуповинной сыворотке (ПС) определяли методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза, в околоплодных водах (ОВ) – методом ИФА, концентрацию альбумина (АЛБ) в СБ и ПС – биохимическим методом, в ОВ – количественным ракетным иммуноэлектрофорезом. Статистический анализ проводился с использованием логистической регрессии.

Результаты. При рождении ребенка с тяжелой ВУИ при ПРПО, в околоплодных водах рожениц наблюдается достоверное повышение концентрации высокомолекулярного $\alpha 2$ -МГ (720 кДа) и низкомолекулярного альбумина (56 кДа) сывороточного происхождения, по сравнению с группой женщин, родивших детей без ВУИ. При этом сывороточное содержание $\alpha 2$ -МГ у рожениц при тяжелой ВУИ резко снижено, а альбумина – сопоставимо с группой сравнения. Достоверных различий в уровнях исследуемых белков при изучении ПС не обнаружено.

Закключение. Низкий уровень $\alpha 2$ -МГ ($< 2,1$ г/л) в сыворотке крови на фоне повышенных концентраций $\alpha 2$ -МГ ($\geq 0,01$ мг/л) и альбумина ($\geq 1,6$ г/л) в ОВ при преждевременном разрыве плодных оболочек свидетельствует о наличии неселективной проницаемости фетоплацентарного барьера, в том числе для высокомолекулярных белков и патогенов, риске инфекционного повреждения плаценты и тяжелой генерализованной ВУИ плода и новорожденного.

Ключевые слова: преждевременные роды; внутриутробная инфекция; альфа-2-макроглобулин; альбумин

Grigoryeva E.Yu., Renge L.V., Zorina V.N., Vlasenko A.E., Filimonov S.N.

Novokuznetsk State Institute for the Advancement of Doctors,
Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia,
Institute of Toxicology of Federal Medico-Biological Agency, Saint-Peterburg, Russia

NON-SELECTIVE PERMEABILITY OF THE PLACENTAL BARRIER WITH PREMATURE RUPTURE OF THE MEMBRANES AND INTRAUTERINE INFECTION OF THE NEWBORN

Purpose of research – determine the relationship of serum markers of fetoplacental barrier permeability in the blood and amniotic fluid of pregnant women with premature rupture of the fetal membranes to identify non-selective permeability in VUI in newborns.

Materials and methods. 63 pregnant women with premature rupture of the fetal membranes (PRPO) at 24-33 weeks were examined. 35 women had children without signs of VUI; 28 had severe VUI (early neonatal sepsis, spilled herpes, Chlamydia and Candida infections, pneumonia and meningitis).

The content of alpha-2-macroglobulin ($\alpha 2$ -MG) in the serum of pregnant women and umbilical cord serum (PS) was determined by quantitative rocket immunoelectrophoresis, in amniotic fluid (OV) – by ELISA, the concentration of albumin (ALB) in SB and PS – by biochemical method, in OV – by quantitative rocket immunoelectrophoresis. Statistical analysis was performed using logistic regression.

Корреспонденцию адресовать:

ГРИГОРЬЕВА Екатерина Юрьевна,
654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5,
НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России.
Тел: 8 (3843) 45-48-73
E-mail: prutovykh@icloud.com

Информация для цитирования:

Григорьева Е.Ю., Ренге Л.В., Зорина В.Н., Власенко А.Е.,
Филимонов С.Н. Неселективная проницаемость плацентарного
барьера при преждевременном разрыве плодных оболочек и
внутриутробной инфекции новорожденного // Мать и Дитя в
Кузбассе. 2020. №2(81). С. 38-43.

DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10020

Results. When a child is born with severe VUI in PRPO, there is a significant increase in the concentration of high-molecular α 2-MG (720 kDa) and low-molecular albumin (56 kDa) of serum origin in the amniotic fluid of women who gave birth to children without VUI. At the same time, the serum content of α 2-MG in women in labor with severe VUI is sharply reduced, and albumin is comparable to the comparison group. Significant differences in the levels of the studied proteins were not found in the study of PC.

Conclusion. The low level of α 2-MG (< 2.1 g/l) in blood serum on the background of increased concentrations of α 2-MG (≥ 0.01 mg/l) and albumin (≥ 1.6 g/l) in S with premature rupture of membranes, indicate the presence of nonselective permeability of the fetoplacental barrier, including high molecular weight proteins and pathogens, the risk of infectious damage of the placenta and severe generalized IUI fetus and newborn.

Key words: preterm birth; intrauterine infection; alpha-2-microglobulin; albumin

Планта — уникальный высокоспециализированный орган, поддерживающий рост и развитие плода, обеспечивающий мозг плода кислородом, координирующий обмен веществ между материнской и фетальной системами [1-4]. Клетки трофобласты, составляющие ворсинки хориона плаценты, генерируют субпопуляцию инвазивных экстравиллярных клеток, отделяющих мембраной фетальную кровь от материнской [2]. Слияние дифференцированного цитотрофобласта формирует синцитиотрофобласт, полностью обволакивающий развивающуюся плаценту, и образует эффективный барьер, селективно регулирующий газообмен, а также перенос питательных веществ и экзогенных агентов (лекарств, токсинов, вирусов и пр.) [5-7]. Образованный трофобластами плотный поляризованный эпителиальный монослой содержит соединения, препятствующие латеральной и парацеллюлярной диффузии субстратов для защиты развивающегося плода, однако ряд вирусов способен преодолевать плацентарный барьер и механизмы данных процессов остаются малоизученными [2, 8, 9].

Известно два пути проникновения возбудителей. Один из них — нарушение целостности плацентарного барьера вирусами, такими как вирус краснухи, цитомегаловирус (CMV), вирус иммунодефицита человека тип 1 (ВИЧ-1), вирус лихорадки западного Нила (WNV), вирус японского энцефалита (JEV) и вирусы герпеса [10-13]. Проницаемость плацентарного барьера для вирусов, микробов, токсинов и прочих негативных факторов увеличивается при патологических изменениях плаценты, наступивших в результате повреждения ворсинок патогенами и продуктами их жизнедеятельности. Другой путь — через трансцитоз, подобно проникновению вируса гепатита В (HBV) через плацентарный барьер путем трансцитоза в первом триместре беременности.

Предпринимались многократные попытки моделирования функции синцитиотрофобласта, в том

числе методами математического моделирования [3, 14-16], однако эксперименты с математическими и клеточными моделями не учитывают влияние множественных клеточных слоев, синцитиализацию клеток трофобласта, низкий уровень кислорода, влияние микроокружения. Барьерная функция плаценты может изучаться только в физиологических условиях.

Одним из малоинвазивных вариантов изучения защитной функции плаценты может служить изучение селективности ее проницаемости для белков сывороточного происхождения с различной молекулярной массой в околоплодных водах и пуповинной сыворотке в родах. Известно, что обнаружение таких высокомолекулярных белков, как альфа-2-макроглобулин (α 2-МГ, 725 кДа), в забарьерных жидкостях ассоциировано с нарушением барьерной функции, повышением экссудации и активностью воспалительного процесса [17]. Помимо того, что α 2-МГ может быть использован как маркер проницаемости вследствие того, что практически весь пул циркулирующего α 2-МГ синтезируется гепатоцитами печени, данный белок может играть роль в патогенезе воспалительных процессов инфекционного генеза [18, 19]. Известно, что α 2-МГ способен как связывать протеиназы патогенов, препятствуя их инвазии, так и связываться с токсинами патогенов, провоцируя апоптоз клеток.

Комплексы α 2-МГ с цитокинами оказывают иммуномодулирующее воздействие, в то время как комплексы окисленного (поврежденного) α 2-МГ с частично сохранившими литическую активность протеиназами и аутоантителами могут разрушать клетки [18, 19]. В качестве низкомолекулярной пары к α 2-МГ можно рассматривать альбумин. Данный белок имеет молекулярную массу 56 кДа, синтезируется гепатоцитами, является негативным острофазовым реактантом и может использоваться при оценке проницаемости барьеров [20].

Сведения об авторах:

ГРИГОРЬЕВА Екатерина Юрьевна, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: prutovkykh@icloud.com

РЕНГЕ Людмила Владимировна, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии НГИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: l.renge@mail.ru

ЗОРИНА Вероника Николаевна, доктор биол. наук, ведущий научный сотрудник информационно-аналитического отдела, ФГБУН ИТ ФМБА России, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: v.n.zorina@hpb.spb.ru

ВЛАСЕНКО Анна Егоровна, канд. техн. наук, преподаватель, кафедра медицинской кибернетики и информатики, НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Новокузнецк, Россия. E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: fsn42@mail.ru

Сравнительное изучение подобных белков в крови, околоплодной жидкости и пуповинной сыворотке перспективно для оценки селективности проницаемости фето-плацентарного барьера при преждевременном разрыве плодных оболочек для оценки риска рождения недоношенного ребенка с тяжелой формой ВУИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе родильного дома ГАУЗ КО Новокузнецкий Перинатальный Центр. В исследование включены 63 беременные, разделенные на 2 группы:

1) 35 женщин с ПРПО в 24-33 недели гестации, в момент спонтанного излития околоплодных вод, родивших недоношенных детей без признаков ВУИ;

2) 28 женщин с ПРПО в 24-33 недели гестации, в момент спонтанного излития околоплодных вод, родивших недоношенных детей с тяжелым течением ВУИ (генерализованные формы: ранний неонатальный сепсис — 11, разлитая герпетическая инфекция — 2, хламидийная — 1 и кандидозная — 3 инфекции, а также пневмония — 9 и менингит — 2).

Во всех случаях роды происходили через естественные родовые пути. Исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА. У всех женщин, участвовавших в исследовании, было получено информированное согласие.

Из исследования исключались женщины, имевшие онкологические, аутоиммунные заболевания, а также онкопролиферацию в анамнезе, острые воспалительные заболевания на момент обследования, декомпенсированную сердечно-сосудистую, дыхательную, печеночную либо почечную недостаточность, беременность с АВО- и резус-инсенсбилизацией или ВИЧ.

Изучены коллекции сывороток венозной крови беременных и ОВ рожениц, полученные у всех женщин с ПРПО при поступлении в клинический родильный дом (в первые сутки), а также в динамике каждый день наблюдения до родов; пуповинной сыворотки, полученной в момент рождения ребенка, и хранившейся при -20°C до проведения анализов.

Содержание $\alpha 2$ -макроглобулина в венозной крови беременных и пуповинной сыворотке

оценивалось методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза, в околоплодных водах — методом ИФА с использованием поликлональной моноспецифической антисыворотки и исследовательской тест-системы, разработанной под руководством проф. Зорина Н.А. Уровень альбумина в крови беременных и пуповинной сыворотке новорожденных оценивался стандартным биохимическим методом, в околоплодных водах — методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза с использованием поликлональной моноспецифической антисыворотки против данного белка.

После проверки нормальности распределения, использовались непараметрические методы статистической обработки результатов исследования. В качестве описательных статистик применялись медиана и интерквартильный размах — Ме (Q1; Q3). Сравнение концентраций $\alpha 2$ -МГ и альбумина в сыворотке венозной крови между группами исследования (ПРПО без ВУИ, ПРПО ВУИ тяжелое течение) проводилось критерием Манна-Уитни. Для построения классификационной модели применялись дискриминантный анализ с пошаговым отбором переменных на основе значения критерия F (включение при F более 3,84) и логистическая регрессия методом пошагового исключения. С целью соблюдения условия применения дискриминантного анализа исходные данные были преобразованы трансформацией Бокса-Кокса с последующим обратным преобразованием полученных результатов. Чувствительность и специфичность оценивали с помощью анализа ROC-кривых. Для показателей качества моделей приводится 95% доверительный интервал, рассчитанный методом Клоппера-Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все вычисления проводились в свободной программной среде статистических расчетов с открытым исходным кодом R (v.3.6, лицензия GNU GPL2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показало проведенное исследование, содержание низкомолекулярного транспортного белка альбумина в крови беременных и пуповинной сыворотке новорожденных при ПРПО было сопоставимо и статистически значимо не различалось в обеих группах наблюдения. В ОВ рожениц, родивших детей с тяжелой ВУИ, концентрация

Information about authors

GRIGORYEVA Ekaterina Yuryevna, assistant, department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for the Advancement of Doctors, Novokuznetsk, Russia. E-mail: prutovkyh@icloud.com

RENGE Lyudmila Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for the Advancement of Doctors, Novokuznetsk, Russia. E-mail: prutovkyh@icloud.com

ZORINA Veronika Nikolayevna, doctor of biological sciences, leading researcher, information and analytical department, Institution of Toxicology of the Federal Biomedical Agency, St. Petersburg, Russia. E-mail: v.n.zorina@hpb.spb.ru

VLASENKO Anna Egorovna, candidate of technical sciences, lecturer, department of medical cybernetics and informatics, Novokuznetsk State Institute for the Advancement of Doctors, Novokuznetsk, Russia. E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

FILIMONOV Sergey Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, director, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

белка в десятки раз превышала ее значения в группе сравнения (новорожденные без ВУИ) (табл.). При этом содержание альбумина в крови беременных и пуповинной сыворотке при рождении недоношенного ребенка с тяжелой ВУИ демонстрировало близкую к достоверным значениям тенденцию к снижению. Аналогичные данные были получены ранее при срочных родах и ВУИ у новорожденных: значимое снижение в сыворотке беременных уровня альбумина и повышение в ОВ при ВУИ, максимально высокие показатели выявлялись в ОВ при тяжелой ВУИ [20].

Нам впервые удалось показать, что содержание $\alpha 2$ -МГ в крови беременных с ПРПО и рождении детей с тяжелой генерализованной формой ВУИ было минимальным, в сравнении с показателями группы рожениц, родивших детей без ВУИ.

Показатели $\alpha 2$ -МГ в пуповинной сыворотке недоношенных детей при тяжелой ВУИ также демонстрировали тенденцию к снижению в сравнении с группой сравнения, без ВУИ. Аналогичные данные были получены другими авторами ранее при изучении $\alpha 2$ -МГ в крови беременных при срочных родах и рождении доношенных детей с ВУИ [20], а также при преждевременных родах [18].

Показатели $\alpha 2$ -МГ в околоплодных водах рожениц при рождении детей с тяжелой ВУИ были выше в 10-20 раз в сравнении с группой рожениц, родивших недоношенных новорожденных без ВУИ. Концентрации $\alpha 2$ -МГ в ОВ при ПРПО в 24-33 недели гестации и рождении детей с тяжелыми ВУИ были сопоставимы с показателями белка при срочных родах и тяжелой ВУИ [20].

При использовании многофакторного анализа (логистическая регрессия метод пошагового исключения) было показано, что дополнительным высокочувствительным маркером нарушения барьерных функций плаценты, сочетающимся с

тяжелым инфекционным процессом у плода, является уровень $\alpha 2$ -МГ в околоплодных водах. Показатели качества: R-квадрат Нейджелкерка равен 0,33, критерий Хосмера-Лемешова $HL = 12,7$ ($p = 0,122$), что говорит об отсутствии статистически значимых различий между моделью и реальными данными, показатель $AUC = 0,84$ [0,71-0,96] ($p < 0,001$). С помощью ROC-анализа было выявлено, что при концентрации $\alpha 2$ -МГ в околоплодных водах выше либо равном 6 мг/л, в 89 % случаев рождаются недоношенные дети с тяжелой ВУИ. При концентрации $\alpha 2$ -МГ ниже 6 мг/л в 88 % случаев рождаются дети без ВУИ. Точность классификации составляет 88[76-96]%, чувствительность (доля верно классифицированных случаев наличия ВУИ) – 94[80-99]%, специфичность (доля верно классифицированных случаев отсутствия ВУИ) – 78[60-94]%.

При анализе изменений содержания $\alpha 2$ -МГ в крови беременных при ПРПО была продемонстрирована взаимосвязь тяжести ВУИ у недоношенного новорожденного с уровнем $\alpha 2$ -МГ ($F = 61,5$, $p < 0,001$). Применялся метод дискриминантного анализа, показатель Лямбда Уилкса был равен 0,37 ($p < 0,001$), дискриминантная функция представлена уравнением: $3,89 + 3,68 \cdot \text{МГ}$ ($p < 0,001$). В ходе анализа полученной дискриминантной функции было выявлено, что при концентрации в крови беременных $\alpha 2$ -МГ ниже, либо равной 2,2 г/л, в 86 % случаев рождался ребенок с тяжелой ВУИ. Данные результаты подтверждают, что при развитии тяжелой ВУИ происходит значительное снижение селективности проницаемости плацентарного барьера, сопровождающееся активным проникновением высокомолекулярного $\alpha 2$ -МГ в забарьерные пространства и дополнительным истощением его пула в общей циркуляции. Можно предполагать, что подобное снижение селективности способствует про-

Таблица
Содержание альфа-2-макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ) и альбумина в крови рожениц, пуповинной сыворотке и околоплодных водах при преждевременном разрыве плодных оболочек (г/л)

Table
The content of alpha 2-macroglobulin ($\alpha 2$ -MG) and albumin in the blood of women in labor, umbilical cord serum and amniotic fluid with premature rupture of the membranes (g/l)

Показатели ¹	Состояние новорожденных		Статистическая значимость различий ²
	Без ВУИ	ВУИ (тяжелая степень)	
Сыворотка крови беременных			
α2-макроглобулин	2,6 (2,1; 2,9)	1,9 (1,5; 2,1)	U _z = 3,4; P = 0,001
Альбумин	35,3 (33,0; 37,3)	32,9 (30,1; 38,0)	U _z = 1,5; P = 0,14
Пуповинная сыворотка			
α2-макроглобулин	2,5 (2,0; 2,9)	2,0 (1,2; 2,7)	U _z = 1,9; P = 0,06
Альбумин	33,4 (31,1; 37,9)	31,5 (26,9; 31,6)	U _z = 1,7; P = 0,09
Околоплодные воды			
α2-макроглобулин	0,004 (0,002; 0,005)	0,02 (0,01; 0,04)	U _z = 3,4; P = 0,001
Альбумин	1,3 (1,2; 2,1)	2,2 (1,6; 3,2)	U ₇ = 2,7; P = 0,008

Примечание: 1 – показатели представлены медианой и межквартильным размахом, Me(Q1; Q3); 2 – применялся критерий Манна-Уитни, приведено стандартизованное значение.

Note: 1 – the indicators are represented by the median and interquartile range, Me(Q1; Q3); 2 – Mann-Whitney test applied, standardized value given.

никновению вирусов и бактериальных токсинов к плоду, провоцирующих еще большее повреждение плаценты, а также развитию микст-инфекций, представляющих большую опасность и чаще сопровождающихся тяжелыми формами ВУИ у новорожденных [18, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке 24-33 недели гестации и рождением недоношенного ребенка с тяжелой формой ВУИ в виде раннего неонатального сепсиса, разлитой герпетической, хламидийной, кандидозной инфекции, пневмонии или менингита наблюдается значительное снижение селективной проницаемости плацентарного барьера и статистически достоверное повышение в околоплодных водах концентраций белков сывороточного происхождения — высокомолекулярного $\alpha 2$ -МГ (720 кДа) и низкомолекулярного альбумина (56 кДа). С помо-

щью ROC-анализа показано, что при концентрации $\alpha 2$ -МГ в околоплодных водах ≥ 6 мг/л, в 89 % случаев рождаются недоношенные дети с тяжелой ВУИ. Повышенная концентрация регуляторно-транспортного $\alpha 2$ -МГ в ОВ не только является следствием инфекционного повреждения и нарушения селективности плаценты, приводящих к инфицированию плода, преждевременному разрыву плодных оболочек и рождению ребенка с тяжелой ВУИ, но и может быть негативным патогенетическим фактором. Определение $\alpha 2$ -МГ в ОВ при преждевременном разрыве плодных оболочек может стать дополнительным критерием, определяющим тактику ведения женщины в родах.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2015; 370(1663): 20140066. doi: 10.1098/rstb.2014.0066.
- Chiu CF, Chu LW, Liao IC, Simanjuntak Y, Lin YL, Juan CC, Ping YH. The Mechanism of the Zika Virus Crossing the Placental Barrier and the Blood-Brain Barrier. *Front Microbiol.* 2020; 11: 214-228. doi: 10.3389/fmicb.2020.00214.
- David E, Riki L, Ariel JJ, Gernot D, Moshe H. Have We Neglected the Role of Fetal Endothelium in Transplacental Transport? *Traffic.* 2014; 15(1): 122-126. doi: 10.1111/tra.12130.
- Rubinchik-Stern M, Eyal S. Drug interactions at the human placenta: What is the evidence? *Front. Pharmacol.* 2012; 3: 126-132. doi: 10.3389/fphar.2012.00126.
- Hui P. Molecular diagnosis of gestational trophoblastic disease. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010; 10(8): 1023-1034. doi: 10.1586/erm.10.93.
- Hui P. Gestational Trophoblastic Disease: Diagnostic and Molecular Genetic Pathology. New York: Humana Press; 2011. 205 p.
- Delorme-Axford E, Sadovsky Y, Coyne CB. The Placenta as a barrier to viral infections. *Annu. Rev. Virol.* 2014; 1, 133-146. doi: 10.1146/annurev-virology-031413-085524.
- Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, De Filippis I, Fabri A et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect. Dis.* 2016; 16(6): 653-660. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00095-5.
- Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J et al. Zika virus associated with microcephaly. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(10): 951-958. doi: 10.1056/NEJMoa1600651.
- Coyne CB, Lazear HM. Zika virus – reigniting the TORCH. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016; 14(11): 707-715. doi: 10.1038/nrmicro.2016.125.
- Al-Obaidi MMJ, Bahadoran A, Har LS, Mui WS, Rajarajeswaran J, Zandi K et al. Japanese encephalitis virus disrupts blood-brain barrier and modulates apoptosis proteins in THBMEC cells. *Virus Res.* 2017; 233: 17-28. doi: 10.1016/j.virusres.2017.02.012.
- Leibbrand CR, Paris JJ, Ghandour MS, Knapp PE, Kim W-K, Hauser KF, McRae M. HIV-1 Tat disrupts blood-brain barrier integrity and increases phagocytic perivascular macrophages and microglia in the dorsal striatum of transgenic mice. *Neurosci. Lett.* 2017; 640: 136-143. doi: 10.1016/j.neulet.2016.12.073.
- Mittal R, Nguyen D, Debs LH, Patel AP, Liu G, Jhaveri VM et al. Zika virus: an emerging global health threat. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2017; 7: 486-503. doi: 10.3389/fcimb.2017.00486.
- Hewitt M, Madden JC, Rowe PH, Cronin MTD. Structure-based modeling in reproductive toxicology: (Q)SARs for the placental barrier. *SAR QSAR Environ. Res.* 2007; 18(1-2): 57-76. doi: 10.1080/10629360601053893.
- Giaginis C, Zira A, Theocharis S, Tsantili-Kakoulidou A. Application of quantitative structure-activity relationships for modeling drug and chemical transport across the human placenta barrier: A multivariate data analysis approach. *J. Appl. Toxicol.* 2009; 29(8): 724-733. doi: 10.1002/jat.1466.
- Giaginis C, Theocharis S, Tsantili-Kakoulidou A. Current toxicological aspects on drug and chemical transport and metabolism across the human placental barrier. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2012; 8(10): 1263-1275. doi: 10.1517/17425255.2012.699041.

17. Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, Erhart JC, Chandra PE, Lahey LJ et al. Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(1): R7-R19. doi: 10.1186/ar3555.
18. Zorin NA, Arkhipova SV, Zorina VN. Macroglobulin proteins in sepsis. *Clinical medicine*. 2006; 1: 17-21. Russian (Зорин Н.А., Архипова С.В., Зорина В.Н. Белки семейства макроглобулинов при сепсисе //Клиническая медицина. 2006. № 1. С. 17-21.)
19. Zorina VN, Zorin NA. Protein components of innate immunity in protection from pathogenic invasion (literature review). *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 2013; 3: 111-117. Russian (Зорина В.Н., Зорин Н.А. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии //ЖМЭИ. 2013. № 3. С. 111-117.)
20. Wei S, Luo C, YuS, Gao J, Liu C, Wei Z et al. Erythropoietin ameliorates early brain injury after subarachnoid haemorrhage by modulating microglia polarization via the EPOR/JAK2-STAT3 pathway. *Exp Cell Res*. 2017; 361(2): 342-352. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.11.002.
21. Renge LV, Bazhenova LG, Zorina VN, Zorina RM, Chirikova TS. Amniotic fluid immunoregulatory proteins in the mono- and mixed carriage of perinatal infection pathogens. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015; 15(6): 17-23. Russian (Ренге Л.В., Баженова Л.Г., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Чирикова Т.С. Иммунорегуляторные белки в околоплодных водах при моно- и микстносительстве возбудителей перинатально значимых инфекций //Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15, № 6. С. 17-23.)

* * *