

УДК 577.125.3/.126:618.2/.3:616.523

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЯ ω -3 И ω -6 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Ишутина Н.А.

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН,
Благовещенск, ishutina-na@mail.ru*

В работе изучена взаимосвязь изменения ω -3 и ω -6 полиненасыщенных жирных кислот в мембранах эритроцитов периферической крови женщин, перенесших во время гестации обострение герпеса. Установлено, что активация вируса герпеса сопровождается накоплением ω -6 линолевой, арахидоновой и уменьшением доли ω -3 линоленовой, эйкозопентаеновой, докозогексаеновой жирных кислот при высоком титре антител к вирусу простого герпеса.

Ключевые слова: беременность, герпес-вирусная инфекция, ω -3 и ω -6 полиненасыщенные жирные кислоты, мембраны эритроцитов.

Несмотря на определенные успехи в профилактике и лечении различного рода осложнений беременных, проблема рецидивирующей герпес-вирусной инфекции (ГВИ) до настоящего времени остается одной из основных причин осложнений гестационного периода и перинатальной патологии [3, 6].

Согласно современным представлениям, в патологический процесс при активации вируса простого герпеса (ВПГ) в период беременности вовлекается целый ряд органов и систем, нарушая обменные процессы в организме. Среди многих видов обмена, претерпевающих изменения, особое значение занимает обмен липидов, в том числе жирных кислот (ЖК). Липиды играют существенную роль в жизнедеятельности организма, являясь энергетиче-

скими веществами, структурными компонентами клетки и исходными продуктами для синтеза биологически активных веществ. Кроме того, липиды влияют на проницаемость мембран [1, 4].

Особенно важны ЖК для роста и развития плода. Дополнение ЖК в диету беременных понижает риск преждевременных родов, увеличивает срок гестационного периода и вес ребенка, изменяя баланс эйкозаноидов, вовлеченных в обмен, и вызывает плодный рост, улучшая плацентарный ток крови [7, 13, 15]. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что, несмотря на количество исследований, посвященных изучению липидного обмена при беременности, взаимосвязь изменения ω -3 и ω -6 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) эритроцитарных мембран

при ГВИ у беременных остается неизученным. Цель работы – изучить взаимосвязь изменения ω -3 и ω -6 ПНЖК липидов эритроцитов периферической крови при беременности, осложненной ГВИ.

Материал и методы

Изучен количественный состав ω -3 (линоленовая, эйкозопентаеновая, докозагексаеновая) и ω -6 (линолевая, арахидоновая) ПНЖК липидов эритроцитов у 60 женщин на разных сроках гестации, беременность которых сопровождалась обострением ГВИ (титр антител к ВПГ 1:12800). Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин, сопоставимых по срокам с группами наблюдения.

Липиды экстрагировали по методу Фолча [12]. Метилловые эфиры ЖК определяли методом газожидкостной хроматографии на хроматографе «Кристалл 2000 м» (Россия) с пламенно-ионизационным детектором. Метилирование ЖК осуществляли по методу Carren [10]. Обсчет и идентификацию пиков выполняли с помощью программно-аппаратного комплекса Хроматэк Аналитик 2,5 по временам удерживания с использованием стандартов фирмы «Supelco» (USA). Количественный расчет хроматограмм проводили методом внутренней нормализации путем определения площадей пиков анализируемых компонентов и их доли (в относительных %) в общей сумме площадей пиков метилированных продуктов высших ЖК.

Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 226. Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что беременность, протекающая на фоне ГВИ, сопровождалась изменением состава ПНЖК на протяжении всего периода гестации. Так, если обострение герпес-вирусной инфекции (титр антител к ВПГ 1:12800) наблюдалась в I триместре, то содержание линоленовой ω -3 ПНЖК в мембранах липидов эритроцитов составляло $0,13 \pm 0,04$ %, тогда как в группе женщин без герпеса данный показатель составил $0,22 \pm 0,02$ % ($p < 0,05$); во II триместре содержание данной кислоты при обострении ГВИ также достоверно снижалось и составляло $0,12 \pm 0,02$ %, в контрольной группе – $0,28 \pm 0,03$ %, ($p < 0,01$); в III триместре при высокоактивной ГВИ содержание линоленовой кислоты в липидах мембран эритроцитов было снижено до $0,18 \pm 0,02$ %, контроль – $0,31 \pm 0,05$ %, ($p < 0,05$) (таблица).

Показатели содержания ω -3 и ω -6 ПНЖК липидов эритроцитов у беременных с обострением ГВИ (% от общей суммы), (M \pm m)

Жирные кислоты	I триместр		II триместр		III триместр	
	контроль	ГВИ 1:12800	контроль	ГВИ 1:12800	контроль	ГВИ 1:12800
ω -3 линоленовая C _{18:3}	0,22 \pm 0,02	0,13 \pm 0,04 p<0,05	0,28 \pm 0,03	0,12 \pm 0,02 p<0,01	0,31 \pm 0,05	0,18 \pm 0,02 p<0,05
ЭПК C _{20:5}	1,19 \pm 0,08	1,10 \pm 0,05	1,17 \pm 0,07	0,96 \pm 0,06 p<0,05	1,24 \pm 0,08	1,01 \pm 0,04 p<0,05
ДГК C _{22:6}	8,54 \pm 0,27	6,10 \pm 0,18 p<0,001	7,92 \pm 0,18	6,74 \pm 0,21 p<0,001	8,31 \pm 0,29	6,02 \pm 0,21 p<0,05
ω -6 линолевая C _{18:2}	4,81 \pm 0,16	5,43 \pm 0,22 p<0,001	4,60 \pm 0,22	5,91 \pm 0,34 p<0,01	5,31 \pm 0,18	6,12 \pm 0,24 p<0,05
арахионовая C _{20:4}	2,94 \pm 0,10	3,26 \pm 0,12 p<0,05	4,0 \pm 0,86	4,59 \pm 0,72	3,81 \pm 0,41	5,12 \pm 0,61 p<0,05

Примечание: p – уровень значимости различия между показателями с контрольной группой.

Содержание эйкозопентаеновой кислоты (ЭПК) при обострении ГВИ в I триместре (титр антител к ВПГ 1:12800) составляло 1,10 \pm 0,05 %, контроль – 1,19 \pm 0,08 %; во II триместре – 0,96 \pm 0,06 %, контроль – 1,17 \pm 0,07 % (p<0,05); в III триместре при активации ГВИ содержание ЭПК снижалось до 1,01 \pm 0,04 %, контроль – 1,24 \pm 0,04 % (p<0,05) (табл.).

Аналогичная картина наблюдалась для докозгексаеновой кислоты (ДГК). Если активация ГВИ наблюдалась в I триместре, то количество ДГК в мембранах липидов эритроцитов составляло 6,10 \pm 0,18 % (группа контроля – 8,54 \pm 0,27 % (p<0,001)), во II триместре количество ДГК снижалось до 6,74 \pm 0,21 % (контрольная группа – 7,92 \pm 0,18 %, (p<0,001)); к концу периода гестации количество данной кислоты было также ниже показателя группы контроля и составляло 6,02 \pm 0,21 %, контрольная группа

– 8,31 \pm 0,20 % (p<0,05) (Табл.). ЖК ЭПК и ДГК относятся к числу незаменимых ЖК, так как их синтез из предшественника линоленовой кислоты ограничен незначительным количеством ферментов, катализирующих процессы элонгации и переноса атомов водорода, а также высокой скоростью окислительных процессов [7]. Выявленное в исследовании снижение ω -3 ЭПК и ДГК у беременных с ГВИ, по сравнению с контролем, может свидетельствовать о возможном угнетении активности Na⁺, K⁺-АТФазы, рецепторов к инсулину и транспортных систем, поступления в клетку глюкозы, гиперчувствительности гладкомышечных клеток к действию вазоконстрикторов и резистентности к вазодилаторам [5].

При изучении ω -6 ПНЖК была выявлена противоположная картина изменения состава линолевой и арахидоновой ЖК. Содержание данных кислот увеличивалось

на протяжении всей беременности. При высоком титре антител к ВПГ в I триместре содержание линолевой кислоты липидов эритроцитов у беременных составляло $5,43 \pm 0,22$ %, тогда как в группе контроля аналогичный показатель составлял $4,81 \pm 0,16$ % ($p < 0,001$); во II триместре содержание линолевой увеличивалось до $5,91 \pm 0,34$ %, контроль – $4,60 \pm 0,22$ % ($p < 0,05$); а к концу III триместра данный показатель увеличивался до $6,12 \pm 0,24$ % (контроль $5,31 \pm 0,18$ %), ($p < 0,05$) (см. табл.).

Содержание арахидоновой кислоты в липидах мембран эритроцитов при беременности, осложненной ГВИ, также имело тенденцию к увеличению. При активации вируса герпеса в I триместре количество арахидоновой кислоты липидов мембран эритроцитов составляло $3,26 \pm 0,12$ % (контроль – $2,94 \pm 0,10$ %) ($p < 0,05$); во II триместре увеличивалось до $4,59 \pm 0,72$ % (контрольная группа – $4,0 \pm 0,86$ %). В III триместре, при титре антител к ВПГ 1:12800, данный показатель возрастал до $5,12 \pm 0,61$ % (контроль – $3,81 \pm 0,41$ %) ($p < 0,05$) (см. табл.). Арахидоновая кислота является мощным субстратом окисления и обладает выраженным провоспалительным свойством. Из нее образуются лейкотриены 4-й серии, принадлежащие к наиболее активным медиаторам воспаления [7]. Повышение содержания ω -6 ПНЖК обеспечивает воспалительный компонент, оказывает влияние на агрегацию тромбоцитов, функционирование иммун-

ной системы. Встраиваясь в фосфолипиды мембран, ПНЖК во многом определяют специфическую функцию клеток. Чем больше двойных связей содержат жирные кислоты фосфолипидов и, следовательно, чем выше текучесть мембран, тем выше активность всех встроенных в мембрану рецепторов, транспортных и сигнальных систем [11].

ω -3 ПНЖК имеют решающее значение для нормального развития нервной системы ребенка. Также они могут использоваться с целью лечения гипоксии плода, ее профилактики и для предупреждения нарушений лактации в послеродовом периоде. У матери ДГК не только предотвращает развитие тромбоэмболических осложнений, угрозу прерывания, аритмии сердца, но и улучшает маточно-плацентарное кровообращение, снимает угрозу послеродовой депрессии, улучшая качество молока [2].

ω -3 ПНЖК активно аккумулируются в центральной нервной системе (ЦНС) с 30-ой недели внутриутробного развития до 3-ьего месяца жизни новорожденного и оказывают значительное влияние на формирование головного мозга и умственное развитие детей. Поскольку мозг на 60 % состоит из жиров, достаточное поступление ω -3 ПНЖК в организм беременной и кормящей женщины жизненно необходимо для правильного формирования и развития ЦНС плода. В развитии ребенка есть два критических

момента, когда он нуждается в ω -3 ПНЖК: во время фетального развития и после родов, пока не закончится биохимическое развитие сетчатки и мозга. Если беременная женщина не потребляет достаточное количество ω -3 ПНЖК с едой, ее организм изымает их из собственных запасов [8, 9, 14].

Таким образом, для беременной женщины очень важно обеспечить прием ω -3 ПНЖК в достаточном количестве и сбалансированном составе, принимая во внимание следующее:

- ω -3 ПНЖК являются важнейшими структурными компонентами серого вещества головного мозга и обеспечивают развитие интеллектуальных способностей;
- ω -3 ПНЖК необходимы для правильного развития и формирования зрительного анализатора;
- ω -3 ПНЖК обеспечивают развитие умственных способностей, мелкой моторики и моторно-зрительной координации ребенка.

Установленные изменения в количественном составе ω -3 и ω -6 ПНЖК липидов эритроцитов беременных объяснялись, с одной стороны, вероятным нарушением образования длинноцепочечных ПНЖК – ЭПК и ДГК из линоленовой кислоты в организме женщины в условиях герпесной интоксикации, с другой стороны – инициацией процессов перекисного окисления липидов и накоплением супероксидных радикалов, гидроперекисей и малонового

диальдегида [1, 4], вероятно связь усиления процесса ПОЛ с ускорением метаболизма арахидоновой кислоты.

Из вышеизложенного следует, что обострение герпес-вирусной инфекции во время гестации с высоким по степени выраженности течением (титр антител к ВПГ 1:12800) является неблагоприятным прогнозом для течения беременности и нормального развития плода, так как выявлялись структурные изменения в составе ПНЖК, что может стать существенным фактором деструкции мембраны, ее барьерных функций, проницаемости, процессов активного переноса веществ, трансмембранных градиентов. В таких условиях целесообразно добавление в пищу и назначение препаратов ω -3 ПНЖК женщинам, беременность которых протекает на фоне обострения ГВИ. Ожидаемым результатом этого будет не только снижение активности процессов перекисного окисления липидов, а, следовательно, улучшения функциональной активности клеток, но и будет способствовать улучшению кровообращения в системе мать-плацента-плод, предотвращению гестоза, улучшению реологических свойств крови, уменьшению перинатальных осложнений.

Вывод

Активация ГВИ в период беременности приводит к изменению баланса ПНЖК в сторону увеличения ω -6 линолевой, арахидоновой жирных кислот, из которых

синтезируются эйкозаноиды, способствующие развитию воспалительного процесса на фоне уменьшения содержания ω -3 линоленовой, ЭПК, ДГК с противоположным по воздействию эффектом.

Список литературы

1. Дорофиевко Н.Н., Ишутина Н.А. Изменение состава липидного спектра сыворотки крови у женщин во время беременности при поражении организма герпес-вирусной инфекцией // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. 2008. вып. 28. С. 29-32.
2. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Искусственное вскармливание детей первого года жизни // Лечащий врач. 2007. № 3. С. 58-64.
3. Клинико-иммунологические критерии диагностики герпес-вирусной инфекции новорожденных / Н.И. Кудашов [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 1998. № 5. С. 12-18.
4. Фетоплацентарная система при герпесной инфекции / М.Т. Луценко [и др.]. Благовещенск: АМГУ, 2003. 200 с.
5. Мембранные липиды больных хроническим бронхитом, сочетанным с уролитиазом в фазе клинической ремиссии / Т.П. Новгородцева [и др.] // Клин. лаб. диагностика. 2006. № 2. С. 7-9.
6. Прогностическое значение маркеров герпетической инфекции у женщин с осложненным течением беременности / О.В. Островская [и др.] // Акуш. и гинекол. 2000. № 2. С. 52-54.
7. Павлович С.В. Патогенетическое обоснование применения ω -3 полиненасыщенных жирных кислот при осложненном течении беременности // Акуш. и гинекол. 1998. № 1. С. 48-52.
8. Сидельникова В.М. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для профилактики и комплексного лечения тромбофилических нарушений при беременности // Р.М.Ж. 2008. № 6. Т.16. С. 1-6.
9. Серов В.Н., Сидельникова В.М. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в практике врача акушера-гинеколога // Метод. рекомендации для врачей акушеров-гинекологов и врачей общей практики. Москва, 2008. 24 с.
10. Carren J.P., Dubacy J.P.-J. Adaptation of a micro-seale metod to the micro-seale for fatty acid methyl traustenif: cation of biological lipid extracts // Chromatography. 1978. № 151. P. 384-390.
11. Elias S.L., Innis S.M. Infant plasma trans, n-6 and n-3 fatty acid and conjugated linolic are related to maternal plasma fatty acid, length of gestation and birth weight and length // Am. J. Clin. Nutr. 2001. – № 73. – P. 807-814.
12. A simple metod for the isolation and purification of total lipids from animals tissues / J. Folch [et al.] // J. Biol. Chem. 1957. № 226. P. 497-509.
13. Gallagher S. Omega 3 oils and pregnancy // Midwifery Today Int Midwife. 2004. № 69. P. 26-31.
14. Essential fatty acids composition of fatty acids in serum phospholipids / P. Rump [et al.] // Nutr. and Metabol. 2005. № 2. P. 2-26.
15. Saldeen P., Saldeen T. Women and omega-3 Fatty acids // Obstet Gynecol Surv. 2004. № 59. P. 722-730.

INTERRELATION OF CHANGE ω -3 AND ω -6 POLYUNSATURATED ADIPOSE ACIDS AT THE PREGNANCY COMPLICATED WITH THE HERPES-VIRUS INFECTION CONTAMINATION

Ishutina N.A.

*Far Eastern Research Center for Physiology and Respiratory Pathology of SB RAMS,
Blagoveshchensk, ishutina-na@mail.ru*

In work the interrelation of change ω -3 and ω -6 polyunsaturated adipose acids in membranes of erythrocytes of a peripheric blood of the women who have transferred during time gestation an exacerbation of herpes is investigated. It fixed, that the activation of a virus of herpes is accompanied by accumulation ω -6 linoleic, arachidonic and decrease of a lobe ω -3 γ -linolenic, eicosapentaenoic, docosahexaenoic adipose acids at a high antiserum capacity to a virus of simple herpes.

Keywords: pregnancy, herpes-virus infection contamination, ω -3 and ω -6 polyunsaturated adipose acids, membranes of erythrocytes.