

УДК 577.115.3:618.36:616.523-036.65

## ЖИРНО-КИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИПИДОВ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ОБОСТРЕНИЕ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

**Ишутина Н.А.***ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»  
Сибирского отделения РАМН, Благовещенск e-mail: ishutina-na@mail.ru*

Изучен состав жирных кислот липидов тканей плаценты у женщин с высокоактивной герпес-вирусной инфекцией (титр антител IgG к вирусу простого герпеса-1 1:12800) в период беременности. Выявленная динамика липидного метаболизма свидетельствует об изменениях в жирно-кислотном составе плаценты у женщин с герпес-вирусной инфекцией (увеличение встраивания в мембрану насыщенных кислот, снижение концентрации незаменимых соединений  $\omega$ -3 семейства, повышение провоспалительных  $\omega$ -6 кислот), затрудняет функционирование липидного слоя плаценты и способствует нарушению транспорта высокоэнергетических продуктов в кровь плода. Выявленные изменения в химическом составе плазматических мембран плаценты рожениц с герпесной патологией свидетельствуют о необходимости проведения им терапии в виде препаратов, содержащих  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты, что будет способствовать снижению продукции провоспалительных эйкозаноидов, образующихся из арахидоновой кислоты, нормализации деятельности фетоплацентарного комплекса в целом и адекватной поставке незаменимых кислот развивающемуся плоду, тем самым предотвращая различного рода осложнения у новорожденного ребенка.

**Ключевые слова:** жирные кислоты, плацента, герпес-вирусная инфекция

## FAT-ACID COMPOSITION OF LIPIDS OF THE PLACENTA AT THE WOMEN WHO HAVE TRANSFERRED DURING PREGNANCY THE EXACERBATION OF THE HERPES-VIRUS INFECTION CONTAMINATION

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

The structure of fat acids lipids fabrics of placenta at women with highly active herpes – virus infection (credit of antibodies IgG to virus of simple herpes-1 1:12800) is investigated during pregnancy. Revealed dynamics lipids metabolism testifies about changes in fat-acid structure of placenta at women with herpes-virus infection (increase in embedding in membrane of the sated acids, decrease of concentration of irreplaceable connections  $\omega$ -3 families, increase proinflammatory  $\omega$ -6 acids), complicate functioning lipids layer of a placenta and promotes infringement of transport of high-energy products in blood of fruit. The revealed changes in chemical compound of plasmatic membranes of placenta of lying-in women with herpes pathology testifies to necessity of carrying out by therapies as the preparations containing  $\omega$ -3 polynonsaturated fat acids that will promote decrease of production proinflammatory eicosanoic, formed of arachidonic acids, normalization of activity fetoplacental complex as whole and adequate delivery of irreplaceable acids to developing fruit, thus preventing various sort of complications at the newborn child.

**Keywords:** fat acids, placenta, herpes – virus infection

На протяжении всего внутриутробного периода плацента является органом, обеспечивающим сопряжение плода с материнским организмом, играющим ключевую роль в процессе питания плода до момента рождения [10]. Как известно, жирные кислоты (ЖК) являются важнейшими питательными веществами в жизнедеятельности плода, необходимыми как для депонирования в тканях, так и в качестве субстрата для окислительных процессов [14]. Все ЖК могут действовать как источники энергии, но структурные и метаболические функции выполняют длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Печень плода синтезирует ЖК, но все же большую часть липидов плод получает из организма матери, поэтому полностью зависит от запаса ЖК плаценты и материнского кровотока [13].

При активации герпес-вирусной инфекции (ГВИ) в период беременности в тканях плаценты происходят различного рода изменения от компенсаторно-приспособительских реакций (усиление васкуляризации ворсин, образование синтициальных узелков, пролиферация резорбционных ворсин с увеличением объема и массы плаценты), до деструктивных процессов: поражение плацентарных оболочек [6], набухание и разрушение крист митохондрий, увеличение числа ядер в симпласте в состоянии апоптоза [4], подавление выработки белка теплового шока [5]. Эти изменения оказывают существенное влияние на снижение функции плаценты, обеспечивающей развитие и жизнеспособность плода.

В доступной литературе мы не нашли данных, касающихся изучения жирно-кислотного состава тканей плаценты при

поражении организма беременной ГВИ. Поэтому цель настоящей работы состояла в изучении жирно-кислотного метаболизма гомогенатов плаценты женщин, перенесших во время гестации обострение ГВИ.

### Материал и методы исследования

Проведено исследование жирно-кислотного состава 20 плацент, взятых на сроке 36–40 недель от рожениц, перенесших обострение ГВИ до и во время гестации (титр антител IgG к вирусу простого герпеса-1 (ВПГ-1) 1:12800). В группу контроля вошли 20 плацент от практически здоровых женщин.

Для получения гомогената плодovou часть плаценты (ворсинчатый хорион) отмывали физиологическим раствором от клеток крови, перемешивая на магнитной мешалке в течение 15 мин, и подсушивали на фильтровальной бумаге. Затем ткань растирали и гомогенизировали до однородной массы. К полученному гомогенату добавляли физраствор в объеме, равном изначальной массе ткани (на 1 г – 1 мл физраствора). Гомогенаты замораживали при  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение суток. Затем размораживали и центрифугировали при 4000 об/мин при температуре  $+4^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин. Надосадочную жидкость использовали для дальнейшего анализа. Экстракцию мембранных липидов проводили по Фолчу [12]. ЖК, входящие в состав липидов, после их метилирования [9], определяли методом газожидкостной хроматографии на хромато-

графе «Кристалл 2000 м» (Россия) с пламенно-ионизационным детектором. 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.

Титр антител к ВПГ-1 определяли по динамике антител IgG с помощью стандартных тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) на микропланшетном ридере «Stat-Fax 2100» (USA). 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 и Фишера.

### Результаты исследования и их обсуждение

При изучении ЖК состава липидов плацентарных мембран были получены данные, представленные в таблице.

Состав ЖК липидов (в % от общей суммы) гомогенатов плаценты у женщин с физиологической беременностью и осложненной ГВИ ( $M \pm m$ )

Жирная кислота	Контрольная группа	Основная группа
Миристиновая	$0,82 \pm 0,06$	$1,36 \pm 0,05^*$
Пентадекановая	$0,53 \pm 0,04$	$0,71 \pm 0,06^*$
Пальмитиновая	$30,1 \pm 2,2$	$32,3 \pm 1,80$
Пальмолеиновая	$2,58 \pm 0,12$	$1,93 \pm 0,10^*$
Маргариновая	$1,43 \pm 0,09$	$1,81 \pm 0,10^*$
Стеариновая	$12,1 \pm 0,96$	$16,2 \pm 0,83^*$
Олеиновая	$10,3 \pm 0,87$	$13,9 \pm 0,80^*$
Линолевая	$3,82 \pm 0,41$	$2,21 \pm 0,37^*$
Линоленовая	$0,28 \pm 0,06$	$0,16 \pm 0,04$
Арахиновая	$0,36 \pm 0,08$	$0,51 \pm 0,07$
Эйкозамоноеновая	$0,10 \pm 0,04$	$0,18 \pm 0,03$
Эйкозодиеновая	$0,16 \pm 0,05$	$0,27 \pm 0,04$
Эйкозатриеновая	$0,69 \pm 0,08$	$0,82 \pm 0,07$
Арахидоновая	$4,66 \pm 0,30$	$5,96 \pm 0,42^*$
Эйкозопентаеновая	$1,63 \pm 0,09$	$1,31 \pm 0,08^*$
Докозагексасеновая	$6,44 \pm 0,82$	$4,20 \pm 0,63^*$
Насыщенные кислоты	45,34	52,89
Ненасыщенные кислоты	30,66	29,14
Коэффициент насыщенности	1,48	1,82

Примечание: \* – различия статистически значимы при  $p(t) < 0,05$ ,  $p(F) < 0,05$ .

В наших исследованиях количество идентифицированных ЖК в гомогенатах плаценты здоровых женщин составляло 76%, из них насыщенных (НЖК) – 45,34% и ненасы-

щенных (ННЖК) – 30,66%. Доминирующими кислотами липидов мембран гомогенатов плаценты во всех исследуемых случаях явились пальмитиновая, стеариновая и олеино-

вая ЖК, которые обычно преобладают и во всех других тканях человека. Исключение составлял уровень арахидоновой кислоты (АК), содержание последней превышало показатели линолевой кислоты, которая в липидах других тканей обычно представлена в большем количестве, чем АК. Также в тканях плаценты выявлялось довольно значительное количество докозагексаеновой кислоты (ДГК). Наличие более высокого уровня ПНЖК: АК и ДГК, играющих важную роль в функционировании плаценты, относительно других ЖК, является, очевидно, особенностью плазматических мембран этого органа.

Сопоставление результатов исследования жирно-кислотного спектра липидов гомогенатов плаценты в группах здоровых женщин и рожениц с герпесной патологией показало наличие изменений в количественном составе наиболее значимых для липидной структуры соединений (см. таблицу).

При обострении ГВИ в период беременности (титр антител IgG к ВПГ-1 1:12800) в липидах гомогенатов плацент увеличивалось общее содержание НЖК в среднем на 17%. Так, содержание миристиновой, пентадекановой, пальмитиновой, маргаритиновой НЖК в гомогенате плаценты рожениц с ГВИ повышалось на 66, 34, 7, 34% соответственно, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (см. таблицу). Коэффициент насыщенности (отношение суммарного количества НЖК к ПНЖК) в плаценте женщин с ГВИ составил 1,82, против 1,48 в норме. Для большинства клеток НЖК являются энергетическими субстратами: их  $\beta$ -окисление приводит к образованию АТФ. Остатки (фрагменты) ЖК, образующихся в процессе перекисления, включаются в конечном итоге в цикл Кребса и «сгорают» до углекислого газа и воды.

Таким образом, их количество напрямую зависит от функционирования гликолиза, цикла Кребса, окислительно-восстановительной цепи [1]. Помимо этого НЖК формируют в мембране локальные домены и неспецифические каналы, через которые начинается пассивная диффузия одно- и двухвалентных катионов по градиенту концентрации: в клетку избыточно поступает натрий и кальций, а из клетки оттекают калий и магний. В ответ компенсаторно возрастает активность Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы, Са-АТФазы и синтез в клетках холестерина [7]. Возникающий вследствие избыточного встраивания в мембрану НЖК дисбаланс катионов приводит к набуханию клеток, увеличению объема, высокой осмолярности цитозоля и, тем самым, задержки воды в клетках, что может негативно сказываться на функциональном состоянии клетки в целом.

При этом содержание ПНЖК липидов гомогенатов плаценты у рожениц с ГВИ снижалось, преимущественно за счет низкой концентрации пальмитолеиновой, линолевой и линоленовой ЖК (см. таблицу). Дефицит линолевой кислоты может привести к задержке роста, нарушениям обмена веществ, проблемам в репродуктивной сфере. Недостаток линоленовой кислоты может стать причиной неврологических нарушений, зрительных функций, повреждения кожных покровов [2, 3].

Содержание мононенасыщенной олеиновой кислоты в липидах гомогенатов плаценты женщин с ГВИ наоборот достоверно увеличивалось на 35% по сравнению с показателями группы контроля (см. таблицу). Возможно, увеличение концентрации олеиновой кислоты в гомогенатах плацент – результат селективного транспорта данных соединений жирно-кислотно-связывающим белком, который в первую очередь переносит ДГК, затем АК, после линолеовую и линоленовую ЖК. Олеиновая кислота является помощником селективного поглощения ПНЖК в смеси ЖК, поступающих на синцитиотрофобласт [11, 13].

При изучении эйкозеновых кислот ряда C<sub>20</sub> в липидах гомогенатов плацент рожениц с ГВИ была выявлена тенденция к увеличению содержания арахидиновой, эйкозамоноеновой, эйкозодиеновой, эйкозатриеновой ЖК, тогда как содержание АК увеличивалось достоверно на 28%, по сравнению с аналогичным показателем группы контроля (см. таблицу). По-видимому, в условиях герпесной интоксикации не происходит блокировка образования АК из линолевой в связи с низким содержанием последней в липидах гомогенатов плацент. С другой стороны, возможно, здесь срабатывает механизм компенсации, так как АК субстрат синтеза циркулирующих вазоактивных факторов: простагландина и тромбоксана A<sub>2</sub>, которые модулируют сосудистый тонус и активацию тромбоцитов, вовлекаются в механизм инициирования сокращения миометрия во время родов [11].

Наряду с этим при обострении ГВИ в липидах гомогенатов плацент концентрация ЭПК и ДГК снижалась относительно физиологических значений на 20 и 35% соответственно. ПНЖК  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 семейств метаболитически и функционально отличны и имеют антагонистические физиологические функции; их баланс важен для гомеостаза и нормального развития. Производные  $\omega$ -6 ПНЖК проявляют провоспалительное действие, вызывают агрегацию тромбоцитов, тромбообразование, сужение сосудов, боль, отек.  $\omega$ -3 ПНЖК – ЭПК и ДГК формируют адекват-

ную ответную реакцию клеток организма на действие внешних патогенных факторов, регулируют липидный обмен, предупреждают развитие воспаления, образования тромбов, нарушения сердечного ритма. Свободные ЭПК и ДГК являются важными структурными компонентами клеточных мембран; они модифицируют – ингибируют функции трансмембранных ионных каналов всех органов и тканей. ЭПК усиливает эффективность антиоксидантных систем организма, нормализует процессы транспорта липидов в кровяном русле, репарацию клеточных мембран, активацию иммунокомпетентных клеток, способствует улучшению всасывания жиров в желудочно-кишечном тракте [8]. Биологические эффекты, оказываемые ω-3 ПНЖК, реализуются на клеточном и органном уровнях. Являясь структурными компонентами биологических мембран клеток ω-3 ПНЖК оказывают непосредственное влияние на текучесть липидного бислоя, проницаемость мембран; мембранно-связанную ферментативную активность; функционирование мембранных рецепторов и распознавание антигенов; электрофизиологические свойства мембран [1, 14]. При дефиците в клетках ω-3 ПНЖК меняются синтез и биологическая активность эйкозаноидов, которые изменяют секрецию одновалентных катионов в каналах почек, активируют агрегацию тромбоцитов и воспаление [7].

Таким образом, выявленная динамика жирно-кислотного спектра (увеличение встраивания в мембрану НЖК, снижение концентрации незаменимых ЖК ω-3 семейства, и возникающий вследствие этого дисбаланс катионов) затрудняет функционирование липидного слоя плаценты и может закончиться плацентарной дисфункцией, тем самым вызывая гестационные осложнения.

### Заключение

При обострении ГВИ в период гестации в мембранах плацент рожениц происходят деструктивные изменения в жирно-кислотном составе липидов, что проявляется в увеличении насыщенности и снижением ненасыщенности липидных структур, способствующие нарушению транспорта высокоэнергетических продуктов в пуповинную кровь плода. Выявленные изменения в химическом составе плазматических мембран плаценты рожениц с герпесной патологией свидетельствуют о необходимости проведения им мембранно-протекторной терапии для нормализации деятельности фетоплацентарного комплекса в целом, адекватной поставки незаменимых ЖК развивающемуся плоду и предотвращения различного рода осложнений у новорожденного ребенка.

### Список литературы

1. Березов Т.Т., Коровин Б.В. Биологическая химия. – М.: Медицина, 2004. – С. 387–392.
2. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей, его значение и поддержка. – СПб.: Фолиант, 1998. – С. 78–81.
3. Захарова И.Н., Суркова Е.Н. Роль полиненасыщенных жирных кислот в формировании здоровья детей // Педиатрия. – 2009. – Т. 8, № 6. – С. 84–91.
4. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Состояние фетоплацентарного барьера при герпес-вирусной инфекции у беременных // Бюлл. СО РАМН. – 2010. – № 5. – С. 142–148.
5. Луценко М.Т., Дорофиев Н.Н., Андриевская И.А. Морфофункциональная характеристика синцитиотрофобласта и содержание в нем белка теплового шока-70 при обострении во время беременности герпес-вирусной инфекции // Клет. технол. в биол. и мед. – 2010. – № 3. – С. 165–169.
6. Пустогина О.А., Бубнова Н.И. Диагностика внутриутробной инфекции (компоненты последа и амниотической жидкости) // Акуш. и гин. – 1999. – № 4. – С. 3–5.
7. Титов В.Н. Нарушение транспорта в клетку насыщенных жирных кислот в патогенезе эссенциальной гипертонии (обзор литературы) // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – № 2. – С. 3–9.
8. Шилина Н.М., Конь И.Я. Современные представления о физиологических и метаболических функциях полиненасыщенных жирных кислот // Вопр. дет. диетологии. – 2004. – Т. 2, № 6. – С. 25–30.
9. Carren J.P., Dubacy J.P.-J. Adaptation of a micro-seale metod to the micro-seale for fatty acid methyl traustestification of biological lipid extracts // Chromatography. – 1978. – № 151. – P. 384–390.
10. Cetin I., Alvino G., Radaelli T. Fetal nutrition: a review // Acta Pediatric. – 2005. – № 94. – P. 7–13.
11. Dutta-Roy A.K. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acid in the human placenta // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71, № 1. – P. 315–322.
12. Folch J., Lees M., Sloane G.H. A simple metod for the isolation and purification of total lipids from animals tissues // J. Biol. Chem. – 1957. – № 226. – P. 497–509.
13. Haggarty P. Effect of placental function on fatty acid requirements during // Am. J. Clin. Nutr. 2004. Vol. 58. P. 1559–1570.
14. Springer M., Dordrecht L. Fatty acid-binding protein: fuel metabolism // Molec. and cell. bioch. – 2007. – Vol. 299, № 1-2. – P. 75–84.

### References

1. Berezov T.T., Korovin B.V. *Biologicheskaya himiya* [Biological chemistry]. Moscow, Medicine, 2004. pp. 387–392.
2. Voronhov I.M., Fateeva E.M. *Estestvennoe vskarm-livanie detey, ego znachenie b podderzhka* [Natural feeding of children, his value and support]. Spb.: Foliant, 1998. pp. 78–81.
3. Zakharova I.N., Surkova E.N. *Pediatric*, 2009, no.8 (6), pp. 84–91.
4. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A. *Bul. SO RAMN*, 2010, no. 5, pp. 142–148.
5. Lutsenko M.T., Dorofienko N.B., Andrievskaya I.A. *Cell. Technol. in Biol. and Medicine*, 2010, no. 3, pp. 165–169.
6. Pustotina O.A., Bubnova N.I. *Obstet. and Gyn.*, 1999, no. 4, pp. 3–5.
7. Titov V.N. *Clin. Lab. Diagnostics*, 1999, no. 2, pp. 3–9.
8. Shilina N.M., Kon' I.Ya. *Quest. of chil. dietology*, 2004, no. 2 (6), pp. 25–30.
9. Carren J.P., Dubacy J.P.-J. *Chromatography*. 1978, no.151, pp. 384–390.
10. Cetin I., Alvino G., Radaelli T. *Acta Pediatric*, 2005, no. 94, pp. 7–13.
11. Dutta-Roy A.K. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, no.71 (1), pp. 315–322.
12. Folch J., Lees M. *J. Biol. Chem.* 1957, no. 226, pp. 497–509.
13. Haggarty P. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, no. 58, pp. 1559–1570.
14. Springer M., Dordrecht L. *Molec. and cell. bioch.* 2007, no. 299 (1–2), pp. 75–84.

### Рецензенты:

Соловьева А.С., д.м.н., зам. директора по научной работе Хабаровского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН-НИИ охраны материнства и детства, г. Хабаровск;

Быстрицкая Т.С. д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, АГМА Росздрава, г. Благовещенск.

Работа получена редакцией 16.06.2012.