

УДК 577·115:618.2+618.36+618.29

**МЕТАБОЛИЗМ, ТРАНСПОРТ И СОСТАВ ЛИПИДОВ В ПЛАЦЕНТЕ****Погорелова Т.Н., Линде В.А., Гунько В.О., Крукиер И.И., Селютина С.Н.***ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии»,  
Ростов-на-Дону, e-mail: tnp-rniiap@yandex.ru*

Представлен обзор литературы, посвященный характеристике липидного компонента плаценты. Приведены данные о синтезе липидов плацентарной ткани, механизмах транспорта их к плоду, основных источниках липидов в фетоплацентарной системе. Обобщены материалы о составе различных классов липидов плаценты в разные периоды беременности. Обсуждается зависимость интенсивности метаболизма липидов от потребностей растущего плода в трофическом и энергетическом материале. Охарактеризованы особенности метаболизма и функциональное значение динамики фосфолипидов плазматических мембран трофобласта по мере развития беременности. Рассматривается роль липидного дисбаланса в плаценте как важного инициирующего фактора формирования акушерской патологии.

**Ключевые слова:** липиды, плацента, плод, беременность**METABOLISM, TRANSPORT AND LIPIDS IN THE PLACENTA****Pogorelova T.N., Linde V.A., Gunko V.O., Krukier I.I., Selyutina S.N.***Rostov Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics,  
Rostov-on-Don, e-mail: tnp-rniiap@yandex.ru*

A review of the literature devoted to the characterization of the lipid component of the placenta. Represented the data on the synthesis of lipids placental tissue, the mechanisms of their transport to the fetus, a major source of lipids in fetoplacental system. Summarizing the data on the composition of the various classes of lipids placenta during different periods of pregnancy. The dependence of the intensity of lipid metabolism on the needs of the growing fetus in the trophic and energetic materials. The features of metabolism and functional significance of the dynamics of plasma membrane phospholipids trophoblast as the pregnancy progresses. Considered the role of lipid imbalance in the placenta as an important initiating factor in the formation of obstetric pathology.

**Keywords:** lipids, placenta, fetus, pregnancy

Роль плаценты в обмене липидов достаточно многообразна. Некоторые из липидов она синтезирует, другие поступают из материнской крови. В последующем часть липидов из плаценты попадает к плоду, часть возвращается к матери или остается в плаценте для удовлетворения ее собственных потребностей [11].

Общее количество липидов в плаценте составляет 12–14% ее сухого веса, причем их содержание нарастает в первой половине и снижается в конце беременности. Необходимость сохранения определенного уровня липидов связана, прежде всего, с их важной ролью в поддержании клеточных структур и осуществлении транспортной, энергетической и эндокринной функций плаценты, а также в связи с существенным значением липидов в обеспечении полноценного питания, необходимого для роста и развития плода [10].

Плацентарная ткань синтезирует нейтральные липиды, фосфоглицериды, сфинголипиды, ганглиозиды и другие гликолипиды. В плаценте человека и животных обнаружены ферменты, катализирующие синтез и окисление жирных кислот [4], играющих важную роль в различных клеточных процессах, необходимых для развития плаценты и выполнения ее регулятор-

ных функций в фетоплацентарной системе. Причем образование жирных кислот в развивающейся плаценте намного превышает этот процесс в зрелом органе. Липолитическая активность плаценты, напротив, возрастает к моменту родов. Повышенный синтез жирных кислот в плаценте в начале ее развития в определенной мере связывают с высокой активностью пентозо-фосфатного цикла в данный период. Известен факт, что по количеству глюкозы, окисляющейся через этот цикл, плацента аналогична жировой ткани, характеризующейся высокой скоростью образования липидов.

Фонд свободных жирных кислот гемохориальной плаценты, несмотря на его незначительный объем, обладает высокой степенью обменяемости, в несколько раз превышающей удельную активность общих липидов. В его формировании принимают участие как транспортные механизмы, поставляющие жирные кислоты из крови матери, так и собственные ферментативные системы плаценты [15].

Транспорт жирных кислот в плаценте человека является многоступенчатым процессом. Перенос их в клетку, осуществляющийся при участии альбумина, в последующем, в пределах цитоплазмы, происходит

с помощью специфических белков (fatty acid binding protein) [7]. Некоторые из этих белков выделены из плаценты, описаны их физико-химические свойства и динамика биосинтеза. Последний возрастает по мере развития беременности, коррелируя с усилением транспорта жирных кислот к плоду. Указанные белки составляют около 8% суммарного уровня цитоплазматических протеинов, что подчеркивает их важную роль в метаболических реакциях. Они могут участвовать в депонировании свободных жирных кислот с дальнейшим освобождением по мере необходимости, а также вовлекаться в активацию плацентарных ферментов липогенеза. Установлено, что около пятидесяти процентов всей потребности плода в свободных жирных кислотах обеспечивается плацентой, хотя эта величина варьирует в разные сроки беременности и, очевидно, является гормонозависимым процессом [2].

Одним из основных внутритканевых источников жирных кислот в плаценте служат триглицериды липопротеинов очень низкой плотности, расщепляющиеся под действием липопротеинлипазы, локализованной на материнской поверхности плаценты [6]. Ни фосфолипиды, ни триглицериды из материнской крови не попадают непосредственно плоду. Внутриплацентарный транспорт и обмен жирных кислот происходит несколькими путями: либо использованием интактных молекул, либо после их предварительной модификации в результате десатурации, элонгации или частичного окисления [1]. Возможны промежуточные этапы этерификации, необходимые для образования фосфолипидов и триглицеридов, которые временно накапливаются, прежде чем вновь подвергнуться гидролизу фосфолипазами и ацилглицеролипазами для освобождения жирных кислот. Дополнительным источником жирных кислот в плаценте может служить синтез их *de novo* [2]. При инкубации клеточной культуры трофобласта с  $C^{14}$ -ацетатом жирные кислоты синтезируются со скоростью в 50–200 раз превышающей синтез в культуре гепатоцитов. Характерной особенностью жирнокислотного состава плаценты в отличие от многих тканей является высокое содержание арахидоновой кислоты [3], для которой возможны альтернативные пути образования. Уровень жирных кислот в плаценте более лабильный, чем таковой других липидных компонентов что, очевидно, связано с их активным участием в синтетических процессах. Хотя плацентарная ткань не способна к полному окислению жирных кислот, частичное их окисление в ней происходит. В этом процессе важная роль при-

надлежит пероксисомам. В механизмах транспорта жирных кислот из плаценты к плоду, вероятно, принимает участие альфа-фетопротеин, который способен связывать полиненасыщенные жирные кислоты, особенно арахидоновую кислоту, с высокой афинностью. Именно для арахидоновой кислоты, по данным P.L. Ogburn et al. [12], имеет место наиболее интенсивный транспорт через плаценту.

Изучение состава липидов плаценты человека показало, что большую их часть составляют фосфолипиды, связанные с мембранными структурами. Плацентарные фосфолипиды отличаются значительным разнообразием. В экстрактах зрелой плаценты в наибольшем количестве встречаются фосфатидилхолин и фосфатидилэтанолламин, составляющие около 50% всех фосфолипидов, в меньших количествах встречаются фосфатидилсерин, фосфатидилинозит, фосфатидная кислота, кардиолипин. На начальных этапах эмбриогенеза плацентарные фосфолипиды характеризуются высоким содержанием арахидоновой и арахидиновой кислот и относительно низким содержанием пальмитиновой, стеариновой и олеиновой кислот [16]. Изменение набора и порядка расположения жирных кислот в молекуле фосфолипида, а также состава самих фосфолипидных фракций в формирующейся плаценте, очевидно, можно рассматривать как один из факторов, направленных на обеспечение эффективного транспорта веществ к плоду. Сходство состава жирных кислот плацентарных и плодовых фосфолипидов, отличие его от состава фосфолипидов сыворотки крови матери свидетельствует о том, что плацента является источником этих компонентов в крови плода. Плацента служит метаболическим барьером между фосфолипидами матери и плода, поскольку поступающие к ней фосфолипиды гидролизуются в хориальном эпителии ворсин и впоследствии ресинтезируются плацентарной тканью [14].

Преимущественное содержание фосфолипидов в общем фонде липидов плаценты объясняется их важной и многообразной ролью. Хотя фосфолипиды требуются главным образом для создания внутриклеточных и цитоплазматических мембран, они также выступают в качестве предшественников вторичных посредников клеточной регуляции, таких как инозитолфосфаты, диацилглицерол, тромбоцит-активирующий фактор и метаболиты арахидоновой кислоты. Что касается плода, то фосфолипиды необходимы ему, кроме того, для синтеза желчи, миелина, липопротеинов сыворотки крови и легочного сурфактанта.

В отличие от фосфолипидов на долю нейтральных эфиров приходится лишь 20 % общего содержания липидов плацентарной ткани. Однако высокая степень обменяемости позволяет их считать промежуточными продуктами на пути синтеза фосфолипидов и, по-видимому, участниками трансплацентарного переноса жирных кислот из крови матери в кровь плода. В плаценте обнаружена достаточно высокая активность ферментов синтеза глицеридов. Так, активности глицерофосфатацилтрансферазы и диацилглицероацилтрансферазы плаценты аналогичны таковым в печени, характеризующейся весьма интенсивным синтезом триглицеридов [5]. В процессе развития плаценты активность этих энзимов возрастает, достигая максимальных величин к середине беременности. Кроме того, плацента способна синтезировать апопротеины, входящие в состав липопротеинов очень низкой плотности, являющихся главной транспортной формой эндогенных триглицеридов, причем уровень мРНК аполипопротеинов в зрелой плаценте крыс в 9 раз выше, чем в печени [8].

В липидном спектре плаценты присутствуют также гликолипиды, хотя и в значительно меньшем количестве, чем фосфолипиды. Основная часть гликолипидов, прежде всего ганглиозидов, находится в плазматических мембранах микроворсин синцитиотрофобласта. Углеводные компоненты мембран, входящие в состав гликолипидов, а также гликопротеинов плаценты, хотя и представлены в относительно незначительном количестве, выполняют чрезвычайно важные функции. Они принимают активное участие в процессах дифференциации и взаимного распознавания клеток, межклеточных контактах, адгезии, явлениях иммунитета, эндо- и экзоцитоза, служат рецепторами гормонов, медиаторов, антигенов, токсинов и других веществ. Большие потенциальные возможности для такой всесторонней рецепции обусловлены разнообразием олигосахаридных структур, входящих в состав гликолипидов плазматических мембран трофобласта.

Важным компонентом липидов плаценты является холестерин. Подобно основным липидным фракциям уровень свободного холестерина и его эфиров изменяется в процессе развития плаценты. С увеличением срока беременности их содержание в плаценте растет. В то же время коэффициент этерификации холестерина плаценты человека очень низок и составляет 0,22 для развивающегося органа и 0,19 – для зрелого [9].

В настоящее время не вызывает сомнения, что определенная часть холестерина поступает в плаценту из крови матери. В то же время, по мнению ряда авторов, плацента способна самостоятельно синтезировать холестерин из ацетата [10].

Поступивший из материнской крови или образующийся в плаценте холестерин, помимо использования для синтеза гормонов, может переходить к плоду. Однако трудно оценить значение этого процесса, поскольку печень плода обладает достаточно высоким самостоятельным синтезом холестерина. Как и в любом органе, холестерин в плаценте играет важную роль в формировании структуры плазматических и субклеточных мембран трофобласта, имеющих кардинальное значение в функционировании всего органа. Динамика холестерина в мембранах плаценты, как и в других ее структурах, в процессе физиологической беременности характеризуется постепенным нарастанием его уровня связанным, прежде всего, с необходимостью построения новых плазматических мембран в развивающемся органе. Одной из причин изменения содержания холестерина в мембранах плаценты может служить его перераспределение между плазмой крови и тканью, в котором принимают участие липопротеины высокой плотности. Удаление холестерина с поверхности мембран трофобласта с помощью этих молекул и синтеза его *de novo* в процессе внутриутробного онтогенеза происходит довольно эффективно.

Развитие плаценты сопровождается также повышением в ее плазматических мембранах коэффициента холестерин/фосфолипиды, в определенной мере характеризующего жидкость мембран. Этот показатель возрастает к 39–40 неделям беременности на 30 % по сравнению с соответствующей величиной в раннем хорионе [9].

По мере развития гестации изменяется и относительное содержание отдельных фракций фосфолипидов плацентарных мембран. Так, содержание фосфотидилхолина и фосфатидилэтаноламина, максимальное в середине беременности, обнаруживает во второй ее половине тенденцию к снижению, а в III триместре составляет лишь 60 % от исходного уровня [1]. Уменьшение количества этих фосфолипидных фракций к концу беременности, вероятно, связано с их усиленным использованием в качестве основных поставщиков арахидоновой кислоты, необходимой для синтеза простагландинов, особенно в период инициации родовой деятельности. Обна-

руженное резкое снижение коэффициента фосфатидилхолин/сфингомиелин в процессе развития физиологической беременности может приводить к изменению вязкости мембран. Противоположная динамика характерна для лизофосфатидилолина, уровень которого значительно возрастает, что также вносит определенный вклад в характеристику свойств плацентарных плазматических мембран. Поскольку моноацильные производные фосфолипидов, к числу которых относится лизофосфатидилолин, обладают высокой детергентной активностью, их появление в мембранных структурах приводит к увеличению проницаемости и изменению активности мембраносвязанных ферментов, своеобразными регуляторами которых они являются. Повышение количества лизофосфатидилолина в процессе физиологического развития плаценты можно рассматривать как определенный компенсаторный механизм, направленный на поддержание текучести липидной составляющей мембран формирующейся плаценты.

Структурная перестройка липидной фазы мембран, имеющая место в ходе формирования плаценты, является одним из важных механизмов развития органа в целом. Изменение липидного состава мембран плаценты в процессе физиологического развития беременности носит, очевидно, адаптивный характер. Молекулярное строение фосфолипидов идеально приспособлено для выполнения адаптационных функций, т.к. позволяет даже без каких-либо изменений структуры молекулы, ее сложных связей с мембранными белками лишь заменой жирных кислот менять физико-химические свойства липида и соответственно влиять на функциональные характеристики мембран.

Следует особо отметить, что структура мембран во многом определяет скорость свободнорадикального окисления липидов, которое в свою очередь служит ее модификатором. Это приобретает особую значимость в связи с известным усилением данного процесса при различных осложнениях беременности, в том числе и при плацентарной недостаточности [13].

Таким образом, приведенные материалы свидетельствуют о важной роли липидов в поддержании общего метаболизма плаценты и фетоплацентарной системы, а также обеспечении трофики плода в разные периоды гестации. Нарушение липидного баланса в плаценте может явиться индуктором различных функциональных повреждений, участвующих в развитии акушерской и перинатальной патологии.

## Список литературы

1. Погорелова Т., Линде В. Метаболизм плаценты и механизмы его регуляции // LAP LAMBERT Academic Publishing. – 2012. – 316 с.
2. Baschat A.A. Fetal responses to placental insufficiency: an update // BJOG. – 2004. – Vol. 111, № 10, – P. 1031–1041.
3. Bitsanis D., Crawford M.A., Moodley T., Holmsen H., Ghebremeskel, K., Djahanbakhch O.B. Arachidonic acid predominates in the membrane phosphoglycerides of the early and term human placenta // J. Nutr. – 2005. – Vol. 135. – P. 2566–2571.
4. Coleman R.A. The role of placenta in lipid metabolism // Seminars Perinatol. – 1989. – Vol. 13. – P. 180–191.
5. Coleman R.A., Haynes E.B. Microsomal and lysosomal enzymes of triacylglycerol metabolism in rat placenta // Biochem. J. – 1984. – № 217. – P. 391–397.
6. Coleman R.A., Haynes E.B. Synthesis and release of fatty acids by human trophoblast cells in culture // J. Lipid Res. – 1987. – Vol. 28. – P. 1335–1341.
7. Das T., Sa G., Mukherjea M. Characterization of cardiac fatty acid-binding protein from human placenta. Comparison with placenta heaptic types // Eur. J. Biochem. – 1993. – Vol. 211. – P. 725–730.
8. Demmer L.A., Levin M.S., Elovson J. Tissue-specific expression and developmental regulation of the rat apolipoprotein B gene // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1996. – № 83. – P. 8102–8106.
9. Krukier I.I., Pogorelova T.N., Orlov V.I. Production and reception of growth factors in placenta during physiological pregnancy and the pregnancy, complicated with gestosis // Biochemistry (Moscow) Suppl. Biomedical chemistry. – 2007. – Vol. 1. – № 3. – P. 267–269.
10. Munro H.N. Role of the placenta in ensuring fetal nutrition // Fedn. Proc. – 1986. – Vol. 45. – P. 2500–2501.
11. Noble R.C., Shand J.N. The placenta – its role in the relationship between the lipids of mother and foetus // YRCS Med. Sci. – 1997. – Vol. 9. – P. 174–77.
12. Ogburn P.L., Rejeshwari M., Turner S.J. Lipid metabolism in human placental culture // Amer. J. Obstet Gynecol. – 1998. – Vol. 172. –P. 648–655.
13. Pogorelova T.N., Orlov V.I., Gunko V.O. New Approaches to Molecular diagnostics of Prenatal Pathology // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2011. – Vol. 151, №5. – P. 567–570.
14. Sweiry J.H., Yudilevich D.L. Characterization of choline transport at maternal and fetal interfaces of the perfused guinea-pig placenta // J. Physiol. – 1985. – Vol. 366. – P. 251–266.
15. Thomas C.R. Placental transfer of non-esterified fatty acid in normal and diabetic pregnancy // Biol. Neonate. – 1987. – Vol. 51. – P. 94–101.
16. Thulin A.J., Allee G.L., Harmon D.L., Davis D.L. Utero-placental transfer of octanoic, palmitic and linoleic acids during late gestation in gilts // J. Anim. Sci. – 1999. – Vol. 11. – P. 738–745.

## References

1. Pogorelova T., Linde V. Metabolizm placenty i mehanizmy ego regulatsii // LAP LAMBERT Academic Publishing. 2012. 3016 p.
2. Baschat A.A. Fetal responses to placental insufficiency: an update // BJOG. 2004. Vol. 111, no. 10, pp. 1031–1041.
3. Bitsanis D., Crawford M.A., Moodley T., Holmsen H., Ghebremeskel, K., Djahanbakhch O. B. Arachidonic acid predominates in the membrane phosphoglycerides of the early and term human placenta // J. Nutr. 2005. Vol. 135. pp. 2566–2571.



4. Coleman R.A. The role of placenta in lipid metabolism // *Seminars Perinatol.* 1989. Vol. 13. pp. 180–191.
5. Coleman R.A., Haynes E.B. Microsomal and lysosomal enzymes of triacylglycerol metabolism in rat placenta // *Biochem. J.* 1984. no. 217. pp. 391–397.
6. Coleman R.A., Haynes E.B. Synthesis and release of fatty acids by human trophoblast cells in culture // *J. Lipid Res.* 1987. Vol. 28. pp. 1335–1341.
7. Das T., Sa G., Mukherjea M. Characterization of cardiac fatty acid-binding protein from human placenta. Comparison with placenta hepatic types // *Eur.J.Biochem.* 1993. Vol. 211. pp. 725–730.
8. Demmer L.A., Levin M.S., Elovson J. Tissue-specific expression and developmental regulation of the rat apolipoprotein B gene // *Proc.Natl.Acad.Sci.* 1996. no. 83. pp. 8102–8106.
9. Krukier I.I., Pogorelova T.N., Orlov V.I. Production and reception of growth factors in placenta during physiological pregnancy and the pregnancy, complicated with gestosis // *Biochemistry (Moscow) Suppl. Biomedical chemistry.* 2007. Vol.1. no. 3. pp. 267–269.
10. Munro H.N. Role of the placenta in ensuring fetal nutrition // *Fedn. Proc.* 1986. Vol. 45. pp. 2500–2501.
11. Noble R.C., Shand J.N. The placenta its role in the relationship between the lipids of mother and foetus // *YRCS Med. Sci.* 1997. Vol. 9. pp. 174–77.
12. Ogburn P.L., Rejeshwari M., Turner S.J. Lipid metabolism in human placental culture // *Amer. J. Obstet Genecol.* 1998. Vol. 172. pp. 648–655.
13. Pogorelova T.N., Orlov V.I., Gunko V.O. New Approaches to Molecular diagnostics of Prenatal Pathology // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2011, Vol. 151, no. 5, pp. 567–570.
14. Sweiry J.H., Yudilevich D.L. Characterization of choline transport at maternal and fetal interfaces of the perfused guinea-pig placenta // *J. Physiol.* 1985. Vol. 366. pp. 251–266.
15. Thomas C.R. Placental transfer of non-esterified fatty acid in normal and diabetic pregnancy // *Biol. Neonate.* 1987. Vol. 51. pp. 94–101.
16. Thulin A.J., Allee G.L., Harmon D.L., Davis D.L. Utero-placental transfer of octanoic, palmitic and linoleic acids during late gestation in gilts // *J. Amin. Sci.*, 1999. Vol. 11. pp. 738–745.

---

**Рецензенты:**

Каушанская Л.В., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Боташева Т.Л., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.