

УДК 577.115.3:618.36:616.523-036.65

ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ КАК ИСТОЧНИКИ ЭНЕРГИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ИХ МЕТАБОЛИЗМ В УСЛОВИЯХ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ишутина Н.А.

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

В основу работы положены результаты газохроматографических исследований плазмы и мембран эритроцитов крови беременных с обострением хронической герпес-вирусной инфекции в зависимости от титра антител IgG к вирусу простого герпеса 1 типа на разных сроках гестации. Установлено, что обострение хронической герпес-вирусной инфекции в период гестации приводит к нарушению метаболизма жирных кислот периферической крови женщин и находится в прямой зависимости от титра антител. При высокой интенсивности инфекционного процесса (повышение титра антител IgG к вирусу простого герпеса-1 до 1:12800) в периферической крови женщин повышается содержание насыщенных жирных кислот (миристиновой, пентадекановой, пальмитиновой, маргариновой, стеариновой), способствующее увеличению относительной микровязкости клеток крови матери, в результате чего нарушается транспорт газов к тканям женщины и плода, следовательно, ребенок может родиться с признаками гипоксического состояния.

Ключевые слова: жирные кислоты, беременность, герпес-вирусная инфекция

FATTY ACIDS ENERGY SOURCES AT PREGNANCY AND THEIR METABOLISM IN CONDITIONS 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

Results are put in basis of work gasochromatographics researches of plasma and membranes erythrocytes blood pregnant with an aggravation of chronic herpes-virus infection depending on credit of antibodies IgG to virus of simple herpes of 1 type on different terms gestation. It is established, that the aggravation of chronic herpes-virus infection during the period gestation results in infringement of metabolism of fat acids of peripheral blood of women and is in direct dependence on credit of antibodies. At high intensity of infectious process (increase of credit of antibodies IgG to virus simple herpes-1 till 1:12800) in peripheral blood of women raises the contents of the sated fat acids (myristic, pentadecanoic, palmitic, heptadecanoic, stearic), promoting increase in relative microviscosity of blood cells of mother therefore transport of gases to fabrics of the woman and fruit is broken, hence the child can be born with attributes гипоксического conditions.

Keywords: fatty acids, pregnancy, herpes-virus infection contamination

Обмен жиров и углеводов объединяет как энергетический обмен, который находится под контролем гормонов. Именно жирные кислоты (ЖК) являются основными источниками энергии и пластического материала, то есть своеобразным базисом, оптимальным для функционирования мембранно-связанных ферментов [1]. Как энергетический субстрат используются в основном насыщенные (Н) и мононенасыщенные ЖК. Поэтому мы определили группу кислот, которые целесообразно рассмотреть для выявления общих закономерностей метаболизма ЖК в целом и их участия в процессах энергообмена. В данную группу вошли НЖК: миристиновая (C14:0), пентадекановая (15:0), пальмитиновая (C16:0), маргариновая (C17:0), стеариновая (C18:0) и моноеновая пальмолеиновая (C16:1) ненасыщенная ЖК. Важным преимуществом данной группы кислот, которые объединяют как среднецепочечные, по сравнению с длинноцепочечными, является то, что им не требуется карнитин для ввода в митохондрии, чтобы подвергнуться окислению [1].

Следовательно, они могут служить источником энергии даже при тяжелом стрессе, когда длинноцепочечные ЖК не усваиваются, что особенно важно в условиях патологически протекающей беременности.

Цель исследования – изучить состав НЖК липидной фракции периферической крови беременных с обострением хронической герпес-вирусной инфекции (ГВИ) в зависимости от титра антител IgG к вирусу простого герпеса первого типа (ВПГ-1) и выявить их роль в процессах энергообмена.

Материал и методы исследования

Проведено исследование ЖК состава плазмы крови и мембран эритроцитов женщин, беременность которых сопровождалась обострением ГВИ. Изучаемую группу составили 90 беременных с обострением ГВИ в зависимости от титра антител IgG к ВПГ-1 (1:3200 и 1:12800) в разные сроки. В качестве группы сравнения обследованы 45 беременных, не имевших признаков ГВИ на тех же сроках. Экстракцию липидов проводили по Фолчу [9]. ЖК, входящие в состав липидов, после их метилирования [8], определяли методом газовой хроматографии на хроматографе «Кристалл 2000 м» (Россия) с пламенно-ионизаци-

онным 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 %) в общей сумме площадей пиков метилированных продуктов ЖК.

Титр антител к ВПГ-1 определяли по динамике антител IgG в парных сыворотках 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 t-критерия Стьюдента и Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении ЖК состава плазмы крови и мембран эритроцитов беременных женщин получены данные, представленные в табл. 1 и 2. При неосложненном ГВИ течении беременности спектр ЖК в организме женщины относительно стабилен. При анализе количественного состава выявлено, что во время беременности главными НЖК были пальмитиновая и стеариновая. Исследование ЖК профиля липидов плазмы периферической крови и мембран эритроцитов, выполненное у женщин контрольной группы, показало, что с увеличением срока гестации физиологически повышалось общее количество насыщенных соединений, преимущественно за счет миристиновой, пентадекановой, пальмитиновой и маргариновой кислот (см. табл. 1, 2).

Таблица 1

Состав жирных кислот плазмы периферической крови у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции (% от суммы)

Группа	C _{14:0}	C _{15:0}	C _{16:0}	C _{16:1}	C _{17:0}	C _{18:0}
<i>I триместр</i>						
Контроль	1,52 ± 0,12	0,54 ± 0,06	23,8 ± 1,40	2,40 ± 0,10	0,78 ± 0,08	11,5 ± 1,20
1:3200	1,84 ± 0,10	0,71 ± 0,04	25,0 ± 1,20	2,70 ± 0,12	0,85 ± 0,06	13,6 ± 1,0
1:12800	2,0 ± 0,10*	0,86 ± 0,05*	27,1 ± 1,20	2,93 ± 0,14*	1,05 ± 0,06*	14,2 ± 0,90*
<i>II триместр</i>						
Контроль	1,78 ± 0,10	0,72 ± 0,07	25,2 ± 1,20	2,53 ± 0,09	0,84 ± 0,06	13,3 ± 1,0
1:3200	1,93 ± 0,13	0,80 ± 0,05	26,9 ± 1,40	2,81 ± 0,07*	0,98 ± 0,05	14,2 ± 0,86
1:12800	2,34 ± 0,11*	1,20 ± 0,06*	28,7 ± 1,0*	3,10 ± 0,10*	1,20 ± 0,04*	15,9 ± 0,70*
<i>III триместр</i>						
Контроль	1,80 ± 0,20	0,79 ± 0,06	25,9 ± 0,90	2,86 ± 0,08	0,94 ± 0,07	13,8 ± 1,0
1:3200	2,0 ± 0,18	0,94 ± 0,05	28,1 ± 1,20	2,94 ± 0,07	1,10 ± 0,05	15,0 ± 0,70
1:12800	2,52 ± 0,15*	1,26 ± 0,04*	29,0 ± 1,0*	3,24 ± 0,08*	1,38 ± 0,08*	17,3 ± 0,90*

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

Самая большая в количественном отношении доля в спектре НЖК, как плазмы крови, так и мембран эритроцитов обследованных беременных, принадлежала пальмитиновой (C16:0) кислоте, так как она является основной, которую клетки синтезируют из ацетата, пирувата, лактата, лейцина и глюкозы при действии мультиферментного комплекса – синтазы ЖК. Концентрация стеариновой кислоты эритроцитов у женщин контрольной группы во II триместре несколько повышалась, тогда, как к концу срока гестации наблюдалась тенденция к ее снижению (см. табл. 1).

В целом повышение содержания НЖК в мембранах эритроцитов может быть проявлением компенсаторных реакций, направленных на поддержание мембран в жидкокристаллическом состоянии.

Свободные (неэтерифицированные) ЖК образуются в результате гидролиза триглицеридов, содержащихся в адипозных тканях, и поступают в кровоток. В кровотоке плазменные ЖК или этерифицированы и большей частью связаны с альбумином, или неэтерифицированы и находятся в свободном состоянии. Регулируется образование свободных ЖК инсулином [2]. Поздняя стадия беременности характеризуется ускоренным фетоплацентарным ростом, повышением в материнской плазме концентраций лактогена, эстрогена, прогестерона. Полагается, при беременности происходит сдвиг энергетического метаболизма матери, направленный на снижение окислительных процессов в липидах, чтобы обеспечить растущий организм глюкозой, «высвободившейся в организме матери». Этот процесс

в большей степени обуславливается и регулируется повышенным содержанием свободных ЖК, которые, в свою очередь, регулируются повышенными концентрациями липолитических гестационных гормонов [7, 10]. Действительно, в норме на поздних сроках беременности, плазменные триглицериды повышены [3, 4], как и повышена липолитическая активность, что обеспечивает плод достаточным количеством важнейших энергетических соединений – НЖК.

У женщин с обострением ГВИ изменения ЖК профиля плазмы крови в I триместре характеризовались увеличением концентраций НЖК и моноенового аналога пальмитата – пальмолеиновой кислоты относительно значений группы контроля. Причем чем выше был титр антител IgG к ВПГ-1, тем выше оказывались показатели ЖК: при титре антител IgG к ВПГ-1 1:3200, содержание данной группы ЖК статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя группы контроля, исключение составляла концентрация пентадекановой кислоты, которая достоверно увеличивалась (см. табл. 1). В группе беременных женщин с титром антител IgG к ВПГ-1 1:12800 в данный период содержание НЖК достоверно увеличивалось: концентрация миристиновой кислоты в плазме периферической крови повышалась на 31,5%; пентадекановой – на 59%; маргариновой – на 35%; стеариновой – на 23% (см. табл. 1).

Во II триместре количество НЖК в плазме крови женщин с обострением ГВИ при титре антител IgG к ВПГ-1 1:3200 статистически значимо не отличалось от показателей контрольной группы. Концентрация пальмолеиновой кислоты увеличивалась на 11% (см. табл. 1). Нарастание титра антител IgG к ВПГ-1 до 1:12800 способствовало достоверному повышению содержания всей данной группы ЖК. Так, средние показатели концентрации миристиновой кислоты увеличивались на 31%, пентадекановой кислоты на 67%. Одновременно отмечалось повышение в плазме крови женщин с титром антител 1:12800 количества пальмитиновой кислоты и ее моноенового аналога на 14 и 22,5% соответственно (см. табл. 1). Поглощение клетками повышенного количества пальмитиновой кислоты нарушает реакцию клеток на действие гормонов, в том числе инсулина, инициирует апоптоз клеток [5]. Содержание маргариновой и стеариновой НЖК плазмы периферической крови во II триместре женщин инфицированных ВПГ также было достоверно увеличено на 43% и 19,5%, соответственно (см. табл. 1).

Аналогичная динамика изменений жирно-кислотного состава плазмы крови бере-

менных с обострением ГВИ наблюдалась в III триместре. Происходило дальнейшее увеличение доли НЖК и моноеновой пальмолеиновой кислоты относительно показателей контрольной группы (см. табл. 1). Если при титре антител IgG к ВПГ-1 1:3200 показатели данной группы кислот статистически значимо не отличались от контрольных, то при нарастании титра антител до 1:12800 отмечались наиболее выраженные сдвиги в содержании пентадекановой, пальмолеиновой, маргариновой ЖК. Разница с показателями группы контроля обнаруживала высокую степень достоверности ($p < 0,001$).

При обострении ГВИ в период гестации в липидах мембран эритроцитов женщин в I триместре (титр антител IgG к ВПГ-1 1:3200) содержание НЖК (миристиновой, пентадекановой, пальмитиновой, маргариновой, стеариновой) статистически значимо не отличалось от показателей группы контроля (см. табл. 2).

При нарастании титра антител IgG к ВПГ-1 до 1:12800 содержание миристиновой и пентадекановой кислот в липидах эритроцитов женщин в I триместре увеличивалось на 49 и 53%, соответственно. Содержание пальмитиновой и маргариновой ЖК липидов эритроцитов женщин в данный период также повышалось, хотя степень достоверности составляла 95% (см. табл. 2). При этом необходимо отметить, что концентрация пальмолеиновой кислоты липидов эритроцитарных мембран беременных в I триместре при высокоактивной ГВИ снижалась на 19% (см. табл. 2).

Второй триместр является наиболее критическим периодом гестации поскольку именно в эти сроки наблюдается максимальное напряжение механизмов биохимической адаптации, обусловленное интенсивным ростом плода и быстрым увеличением размеров матки. Возникающие различного рода осложнения в данный период приводят к разбалансировке физиологических взаимоотношений, как общего липидного метаболизма, так и их ЖК состава. Поэтому обострение ГВИ во II триместре гестации способствовало также изменению данной группы ЖК. При титре антител IgG к ВПГ-1 1:3200 содержание миристиновой кислоты липидов эритроцитов женщин увеличивалось на 29%, а при нарастании титра антител до 1:12800 на 62% (см. табл. 2). При низком титре антител IgG к ВПГ-1 содержание пентадекановой и пальмитиновой ЖК в липидах эритроцитов мембран не отличалось от показателей контрольной группы, при нарастании титра антител IgG к ВПГ-1 до

1:12800 увеличивалось на 26 и 21 % соответственно (см. табл. 2). Чем выше в эритроцитах содержится пальмитиновой кислоты, тем выше активность Na-,K-АТФазы

и накопление в цитозоле натрия, что является причиной задержки воды, набухания клеток и развития осложнений беременности [6].

Таблица 2

Состав жирных кислот липидов эритроцитов у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции (% от суммы)

Группа	C _{14:0}	C _{15:0}	C _{16:0}	C _{16:1}	C _{17:0}	C _{18:0}
<i>I триместр</i>						
Контроль	1,66 ± 0,15	0,60 ± 0,04	20,8 ± 1,20	3,52 ± 0,16	1,20 ± 0,08	9,86 ± 1,10
1:3200	1,93 ± 0,10	0,71 ± 0,05	22,1 ± 1,10	3,20 ± 0,12	1,31 ± 0,05	9,92 ± 0,82
1:12800	2,48 ± 0,11*	0,92 ± 0,03*	24,5 ± 1,15*	2,86 ± 0,19*	1,46 ± 0,06*	10,3 ± 0,93
<i>II триместр</i>						
Контроль	1,81 ± 0,19	0,69 ± 0,05	22,0 ± 1,10	3,71 ± 0,24	1,28 ± 0,05	10,2 ± 0,90
1:3200	2,34 ± 0,12*	0,76 ± 0,04	23,4 ± 1,10	3,58 ± 0,16	1,53 ± 0,08*	11,3 ± 0,85
1:12800	2,93 ± 0,21*	0,87 ± 0,03*	26,6 ± 1,12*	3,14 ± 0,18	1,77 ± 0,07*	12,9 ± 0,70*
<i>III триместр</i>						
Контроль	1,72 ± 0,13	0,94 ± 0,06	24,3 ± 1,0	2,93 ± 0,22	1,49 ± 0,05	9,32 ± 0,54
1:3200	2,16 ± 0,11*	1,16 ± 0,05*	26,8 ± 1,14	2,77 ± 0,19	1,82 ± 0,08*	11,2 ± 0,60*
1:12800	2,61 ± 0,10*	1,30 ± 0,05*	28,0 ± 1,12*	2,34 ± 0,16*	2,10 ± 0,06*	14,4 ± 0,81*

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

Необходимо отметить, что при достаточно высоком уровне пальмитиновой кислоты, содержание ее моноенового аналога пальмолениновой кислоты в липидах эритроцитарных мембран во II триместре гестации статистически значимо не отличалось как при титре антител IgG к ВПГ-1 1:3200, так и при его нарастании до 1:12800 (см. табл. 2). Однако в противоположность пальмолениновой кислоты, содержание маргариновой в липидах эритроцитарных мембран женщин с обострением ГВИ во II триместре увеличивалось при титре антител IgG к ВПГ-1 1:3200 на 19,5%, а при титре антител 1:12800 на 38%, по сравнению с контролем (см. табл. 2).

Содержание стеариновой кислоты липидов мембран эритроцитов женщин с обострением ГВИ статистически значимо мало отличалось от показателя группы контроля при низком титре антител IgG к ВПГ-1 и достоверно увеличивалось при нарастании титра антител до 1:12800 (см. табл. 2). Таким образом, общее содержание данной группы ЖК в липидах эритроцитов во II триместре гестации беременных, инфицированных ВПГ, увеличивалось на 21,3%.

В III триместре гестации наблюдалось дальнейшее увеличение доли НЖК в липидах эритроцитов женщин с ГВИ, различия с контролем составляли 25%. Наиболее выраженные сдвиги приходились на период, когда в периферической крови женщин регистрировался титр антител IgG к ВПГ-1 1:12800, тогда как при титре антител IgG

к ВПГ-1 1:3200 содержание данной группы кислот статистически значимо не отличалось от показателей группы контроля (см. табл. 2). При этом необходимо отметить, что концентрация моноеновой пальмолениновой кислоты в отличие от НЖК при обострении ГВИ в III триместре гестации в липидах периферической крови клеток наоборот снижалась (см. табл. 2).

Заключение

Таким образом, можно предположить, что избыточное увеличение концентрации НЖК, выявленное в периферической крови женщин с осложнением беременности обострением ГВИ, происходит в результате активации липолиза и гидролиза триглицеридов, являющихся основным источником НЖК. В III триместре гестации организм беременной женщины переходит на новый уровень работы, начинается подготовка к родам. Образование жировых запасов в организме здоровой беременной отмечается в течение первых 30 недель, затем прекращается или продолжается, но происходит уже медленно. Обострение же ГВИ в данный период, с высоким по интенсивности течением (повышение титра антител IgG к ВПГ-1 1:12800), способствует, по нашему мнению, нарушению этого процесса, в результате чего НЖК продолжают накапливаться в мембранах эритроцитов и плазме крови женщин. С одной стороны, накопление НЖК в периферической крови женщин с обострением ГВИ может быть

одним из положительных факторов, способствующих адекватному поступлению высокоэнергетических продуктов и оптимальной трофики плода. С другой же стороны, чрезмерное накопление НЖК в мембранах эритроцитов способствует уплотнению липидного бислоя, что отражается на увеличении относительной микровязкости и снижении текучести клеточных мембран. В результате чего будет нарушен транспорт газов к тканям организма беременной женщины и плода, следовательно, ребенок может родиться с признаками гипоксического состояния.

Список литературы

1. Биохимия: учебник для вузов / под ред. Е.С. Северина. – М.: Гэотар-Мед, 2004. – С. 417–426.
2. Вельков В.В. Свободные жирные кислоты – новый маркер инсулинрезистентности и ишемии // Клинико-лаб. консилдум. – 2008. – Вып. 5, № 25. – С. 4–16.
3. Дорофиев Н.Н., Ишутина Н.А. Изменение состава липидного спектра сыворотки крови у женщин во время беременности при поражении организма герпес-вирусной инфекцией // Биол. физиол. и патол. дыхания. – 2008. – Вып. 28. – С. 28–32.
4. Луценко М.Т., Довжикова И.В. Роль липидов при беременности // Биол. физиол. и патол. дыхания. – 2010. – Вып. 36. – С. 7–14.
5. Диагностическое значение определения индивидуальных этерифицированных и неэтерифицированных жирных кислот в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / В.Н. Титов [и др.] // Клини. лаб. диагностика. – 2006. – № 3. – С. 3–9.
6. Изменение содержания индивидуальных С16 и С18 жирных кислот в липидах сыворотки крови с гиперлипидемией при действии фибратов / В.Н. Титов [и др.] // Клини. лаб. диагностика. – 2006. – № 4. – С. 3–7.
7. Boden G. Fuel metabolism in pregnancy and gestational diabetes mellitus // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. – 1996. – Vol. 23, № 1. – P. 1–10.
8. Carren J.P., Dubacy J.P.-J. Adaptation of a micro-seale metod to the micro-seale for fatty acid methyl trausenestification of biological lipid extracts // Chromatography. – 1978. – № 151. – P. 384–390.
9. Folch J., Lees M., Sloane G.H. A simple metod for the isolation and purification of total lipids from animals tissues // Biol. Chem. – 1957. – № 226. – P. 497–509.
10. Homko C., Sivar C.J., Chen X. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus // Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86, № 2. – P. 568–573.

References

1. Severin E.S. Biohimiya: uchebnik dlya VUZov [Biochemistry: the Textbook for HIGH SCHOOLS]. Moscow, Geotar-Med; 2004. pp. 417–426.
2. Vel'kov V.V. *Kliniko-laboratornyy konsilium* – Clin.-lab. konsilium, 2008, no. 5 (24), pp. 4–16.
3. Dorofienko N.N., Ishutina N.A. *Bulletin' fiziologii i patologii dyhaniya* – Bul. Physiol. and Pathol. of respiration, 2008, no. 28, pp. 28–32.
4. Lutsenko M.T., Dovzhikova I.V. *Bulletin' fiziologii i patologii dyhaniya* – Bul. Physiol. and Pathol. of respiration, 2010, no. 36, pp. 7–14.
5. Titov V.N., Arapbaeva A.A., Fedorov S.V., Tishinin M.A., Balakina M.V., Lisizyn D.M., Kuharchuk K.K. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* – Clinical. Lab. Diagnostica, 2006, no.3, pp. 3–9.
6. Titov V.N., Arapbaeva A.A., Kuharchuk K.K., Balakina M.V., Tishinin M.A., Amelyushkina V.A. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* – Clinical. Lab. Diagnostica, 2006, no. 4, pp. 3–7.
7. Boden G. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 1996, no. 23 (1), pp.1–10.
8. Carren J.P., Dubacy J.P.-J. *Chromatography*, 1978, no. 151, pp. 384–390.
9. Folch J., Lees M., Sloane G.H. *Biol. Chem.* 1957, no. 226, pp. 497–509.
10. Homko C., Sivar C.J., Chen X. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, no. 86 (2), pp. 568–573.

Рецензенты:

Соловьева А.С., д.м.н., заместитель 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, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУВПО «АГМА» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Благовещенск.

Работа поступила в редакцию 12.03.2012.