

Н.А.Ишутина

ЭЙКОЗЕНОВЫЕ КИСЛОТЫ РЯДА C₂₀ – ПРЕДШЕСТВЕННИКИ СИНТЕЗА ЭЙКОЗАНОИДОВ И ИХ ОБМЕН У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, Благовещенск***РЕЗЮМЕ**

В работе описывается состав эйкозеновых кислот ряда C₂₀ в липидах эритроцитов женщин, беременность которых протекала на фоне обострения герпес-вирусной инфекции. Установлено увеличение содержания арахидиновой, эйкозамоноеновой, эйкозодиеновой, эйкозатриеновой, арахидоновой жирных кислот при одновременном уменьшении содержания эйкозапентаеновой кислоты в условиях обострения инфекции с титром антител IgG к вирусу простого герпеса-1 1:12800.

Ключевые слова: беременность, герпес-вирусная инфекция, эйкозеновые кислоты, мембраны эритроцитов.

SUMMARY

N.A.Ishutina

EICOSANOIC ACIDS C₂₀ AS PRECURSORS OF EICOSANOIDS AND THEIR METABOLISM IN PREGNANT WOMEN WITH HERPES-VIRUS INFECTION

The composition of eicosanoic acids C₂₀ in erythrocytes lipids of women whose pregnancy was complicated with severe forms of herpes-virus infection is described in the work. The increase of arachidic, eicosenoic, eicosadienoic, eicosatrienoic, arachidonic fatty acids is established at simultaneous reduction of the contents of eicosapentaenoic acid in conditions of aggravation of the infection with a titer of antibodies IgG to a virus of a simple herpes-1 1:12800.

Key words: pregnancy, herpes-virus infection, eicosanoic acids, membranes of erythrocytes.

Эйкозеновые кислоты ряда C₂₀ являются полиеновыми жирными кислотами, из которых синтезируются биологически активные вещества, называемые эйкозаноидами. Главным субстратом для их синтеза у человека является арахидоновая кислота, так как ее содержание в организме значительно больше остальных полиеновых кислот – предшественников эйкозаноидов. В меньшем количестве для синтеза эйкозаноидов используются эйкозапентаеновая и эйкозатриеновая кислоты [2].

Эйкозеновые кислоты под действием фосфолипазы A₂ отщепляются от молекулы фосфолипида. Далее превращение их происходит по оксигеназному или липоксигеназному пути, в результате чего образуются разные виды высокоактивных регуляторов клеточных функций – простагландинов, простациклинов, тромбоксанов и лейкотриенов [1, 2].

В норме, при достаточном поступлении в организм человека ω-3 эйкозапентаеновой кислоты, она

вытесняет арахидоновую кислоту и вступает в конкурентное замещение последней в фосфолипидах клеточных мембран в циклооксигеназном и липоксигеназном путях метаболизма. Это играет важную роль в понимании физиологических механизмов, так как функциональные свойства эйкозаноидов, синтезируемых из ω-6 арахидоновой и ω-3 эйкозапентаеновой кислоты, противоположны [3, 11, 14]. Так, эйкозаноиды, синтезируемые из арахидоновой кислоты, обладают провоспалительным свойством. В отличие от арахидоновой кислоты, производные ω-3 эйкозапентаеновой кислоты проявляют гораздо меньшее провоспалительное действие, или даже просто ингибируют каскад арахидоновой кислоты, предотвращая синтез провоспалительных молекул, обладают противовоспалительным и антитромботическим действием, способностью регулировать тонус сосудов (в противоположность метаболитам из ω-6 полиеновых кислот) [5, 9, 10, 11, 15]. Таким образом, в зависимости от исходной жирной кислоты, синтезируются эйкозаноиды, обладающие различным физиологическим действием.

В литературе широко дискутируется вопрос о роли эйкозеновых кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7] и практически ничего не говорится об их обмене при физиологическом и патологическом течении беременности, хотя значение простагландинов в регуляции репродуктивной функции организма общеизвестно. Поэтому целью работы явилось изучение метаболизма эйкозеновых кислот ряда C₂₀ в мембранах эритроцитов при беременности, осложненной обострением герпес-вирусной инфекции (ГВИ).

Материалы и методы исследования

Было обследовано 45 женщин с обострением ГВИ, с титром антител IgG к вирусу простого герпеса-1 (ВПГ-1) 1:12800, в различные сроки гестации. Контрольную группу составили 45 практически здоровых беременных на тех же сроках гестации.

Материалом исследования служили мембраны эритроцитов, в которых методом газожидкостной хроматографии выявляли следующие эйкозеновые кислоты: арахидиновая, эйкозамоноеновая, эйкозодиеновая, эйкозатриеновая, эйкозатетраеновая (арахидоновая), эйкозапентаеновая.

Липиды экстрагировали по методу Фолча [13]. Метилирование жирных кислот осуществляли по методу Carpen [12]. Обсчет и идентификацию пиков выполняли с помощью программно-аппаратного комплекса «Хроматэк Аналитик 2,5» (Россия) по временам удерживания с использованием стандартов фирмы «Supelco» (США). Количественный расчет хро-

матогрaмм проводили методом внутренней нормализации путем определения площадей пиков анализируемых компонентов и их доли (в относительных процентах) в общей сумме площадей пиков метилированных продуктов высших жирных кислот.

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» (США).

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

t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении эйкозеновых кислот ряда C_{20} в мембранах эритроцитов беременных с ГВИ были получены данные, представленные в таблице.

Анализ полученных данных показал, что беременность, протекающая на фоне ГВИ сопровождалась изменением содержания эйкозеновых кислот – предшественников эйкозаноидов. Так, у беременных при обострении ГВИ с титром антител 1:12800 содержание арахидоновой кислоты в I и во II триместрах по отношению к показателю физиологической нормы достоверно увеличивалось. К концу срока гестации содержание арахидоновой кислоты в мембранах эритроцитов беременных с ГВИ соответствовало показателям группы контроля (табл.).

Таблица

Сравнительная характеристика состава эйкозеновых кислот ряда C_{20} липидов эритроцитов (в % от суммы) у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции и женщин с физиологической беременностью ($M \pm m$)

Кислота	I триместр		II триместр		III триместр	
	контроль	ГВИ	контроль	ГВИ	контроль	ГВИ
Арахидоновая ($C_{20:0}$)	0,42±0,03	0,59±0,08 p<0,01	0,36±0,04	0,57±0,05 p<0,01	0,48±0,09	0,52±0,06 p>0,05
Эйкозамоноеновая ($C_{20:1}$)	0,13±0,04	0,28±0,03 p<0,01	0,15±0,06	0,34±0,06 p<0,05	0,12±0,05	0,39±0,07 p<0,01
Эйкозодиеновая ($C_{20:2}$)	0,18±0,04	0,36±0,03 p<0,001	0,19±0,08	0,41±0,07 p<0,05	0,22±0,06	0,31±0,05 p>0,05
Эйкозатриеновая ($C_{20:3}$)	0,62±0,09	0,89±0,06 p<0,05	0,77±0,05	0,91±0,04 p<0,05	0,70±0,05	0,87±0,03 p<0,01
Арахидоновая ($C_{20:4}$)	2,94±0,10	3,26±0,12 p<0,05	4,0±0,86	4,59±0,72 p>0,05	3,81±0,41	5,12±0,61 p<0,05
Эйкозопентаеновая ($C_{20:5}$)	1,19±0,08	1,10±0,05 p>0,05	1,17±0,07	0,96±0,06 p<0,05	1,24±0,08	1,01±0,04 p<0,05

Примечание: p – уровень значимости различий показателей с контрольной группой.

Арахидоновая кислота является единственной насыщенной кислотой из всех эйкозеновых кислот ряда C_{20} . Ее значение, по-видимому, определяется в качестве промежуточного продукта в цепи жирных кислот, образующихся из кислот с 18 атомами углерода.

Эйкозамоноеновая и эйкозодиеновая кислоты имеют в своем составе, соответственно, одну и две двойные связи, а синтез эйкозаноидов возможен только из предшественников с тремя двойными связями, поэтому их мы также рассматриваем как промежуточные звенья в метаболизме биологически активных веществ.

При обострении ГВИ содержание эйкозамоноеновой кислоты липидов мембран эритроцитов женщин статистически значимо увеличивалось по сравнению с показателями группы контроля во всех триместрах (табл.). Содержание эйкозодиеновой кислоты в мембранах эритроцитов беременных с высоким титром антител к ВПГ-1 было достоверно повышено в I и во II

триместрах, а концу срока гестации соответствовало показателям физиологической нормы (табл.).

В связи с низким содержанием в клеточных мембранах ω -6 эйкозатриеновой кислоты, использование ее для синтеза эйкозаноидов происходит в меньшем количестве. Однако в мембранах эритроцитов женщин с обострением ГВИ ее содержание увеличивалось на протяжении всего периода гестации, а наиболее выраженное увеличение ω -6 эйкозатриеновой кислоты, которому способствовала активация ГВИ установлено в III триместре (табл.).

Содержание арахидоновой кислоты в липидах мембран эритроцитов при беременности, осложненной ГВИ, также увеличивалось (табл.). Данная динамика нарастания арахидоновой кислоты может объясняться нарушением ряда биохимических процессов, прежде всего, окислительной модификацией фосфолипидов (активацией процессов перекисного окисления липидов), имеющая место при активации

ГВИ. Известно, что арахидоновая кислота является мощным субстратом окисления и обладает выраженным провоспалительным свойством. Из нее образуются лейкотриены 4-й серии, принадлежащие к наиболее активным медиаторам воспаления [8]. Мы считаем, что увеличение концентрации арахидоновой кислоты в мембранах эритроцитов женщин с ГВИ служит неблагоприятным прогностическим фактором течения беременности.

Следует отметить, что изменения содержания эйкозапентаеновой кислоты в мембранах эритроцитов беременных с ГВИ имели противоположную картину. Если обострение ГВИ наблюдалось в I триместре, то ее концентрация в мембранах женщин с титром антител IgG к ВПГ-1 1:12800 статистически значимо не изменялась. При обострении ГВИ во II и III триместрах происходило достоверное снижение концентрации эйкозапентаеновой кислоты в мембранах эритроцитов по сравнению с аналогичными показателями группы контроля (табл.). Эйкозапентаеновая кислота относится к числу незаменимых жирных кислот, так как ее синтез из предшественника линоленовой кислоты ограничен незначительным количеством ферментов, катализирующих процессы элонгации и переноса атомов водорода, а также высокой скоростью окислительных процессов [8]. По-видимому, в условиях ГВИ происходит блокировка образования эйкозапентаеновой кислоты из α -линоленовой кислоты в связи с низким содержанием последней в мембранах эритроцитов [4].

Биологические эффекты производных полиеновых ω -3 и ω -6 типов в большинстве своем противоположны, поскольку ω -3 и ω -6 полиеновые кислоты в организме метаболизируются в эйкозаноиды с участием одних и тех же ферментов, эти процессы идут параллельно и взаимоконкурентно. Эйкозаноиды разных серий, образованные из разных предшественников, выполняют схожие функции, отличающиеся по интенсивности воздействия, и изменяются в зависимости от места образования (тканеспецифичный процесс) [1].

В зависимости от исходной кислоты все эйкозаноиды делят на три группы. Первая группа образуется путем удлинения линолевой кислоты с помощью ферментов – элонгаз из эйкозатриеновой кислоты, для которой в соответствии с числом двойных связей простагландинам и тромбоксанам присваивается индекс 1, лейкотриенам – индекс 3 (например, простагландин E_1 , тромбоксан A_1 , лейкотриен A_3). Вторая группа синтезируется из ω -6 арахидоновой кислоты, по тому же правилу эйкозаноидам этой группы присваивается индекс 2 или 4. Третья группа эйкозаноидов происходит из ω -3 эйкозапентаеновой кислоты, им по числу двойных связей присваиваются индексы 3 или 5. Подразделение эйкозаноидов на группы имеет клиническое значение, так как их активность напрямую зависит от числа двойных связей [1, 2].

Из полученных данных следует, что при обострении ГВИ в период гестации синтез эйкозаноидов в большей степени будет осуществляется из ω -6 эйкозатриеновой и арахидоновой кислот.

Выявленные изменения эйкозеновых кислот ряда C_{20} свидетельствуют о возможном влиянии ГВИ на метаболизм эйкозаноидов. Избыточное накопление в организме беременной в условиях герпесной интоксикации предшественников эйкозаноидов ω -6 полиненасыщенных жирных кислот – эйкозатриеновой, арахидоновой и дефицит ω -3 эйкозапентаеновой кислоты могут неоднозначно воздействовать на патогенетические звенья развития нарушений гестационного периода.

Таким образом, при обострении ГВИ с тяжелым по агрессивности течением, в мембранах эритроцитов беременных происходит увеличение содержания эйкозатриеновой и арахидоновой кислот – предшественников синтеза эйкозаноидов, оказывающих провоспалительное действие, а так же снижение содержания эйкозапентаеновой кислоты с противоположным по действию эффектом. Мы считаем, что включение в комплекс лечения беременных с ГВИ препаратов, содержащих ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, будет обеспечивать более стабильный гемостаз, нормализацию агрегационной способности клеток крови, позволит улучшить жизнеобеспечение плода, снизить частоту развития плацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березов Т.Т., Коровин Б.Ф. Биологическая химия: М.: Медицина, 2004. С.387–392.
2. Биохимия: учебник для ВУЗов / под ред. Е.С.Северина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. С.417–426.
3. Евсюкова Е.В., Федосеев Г.Б. Роль метаболитов арахидоновой кислоты в механизмах аллергических реакций // Аллергол. и иммунол. 2000. Т.1, №4. С.21–27.
4. Ишутина Н.А. Линолевая и линоленовая жирные кислоты и их роль в функционировании мембран эритроцитов при обострении герпесной инфекции в период беременности // Проблемы и перспективы современной науки: сб. науч. трудов / под ред. проф. Н.Н.Ильинских. Томск, 2011. Т.3, №1. С.50–51.
5. Нетребко О.К., Щеплягина Л.А. Иммунонутриенты в питании детей // Педиатрия. 2006. №2. С.61–67.
6. Роль жирных кислот плазмы крови в патогенезе стабильной стенокардии / Новицкий В.В. [и др.] // Эксперим. и клин. исследования. 2007. №4. С.41–45.
7. Содержание ненасыщенных жирных кислот в плазме и эритроцитах крови больных с хронической формой ишемической болезнью сердца / Новицкий В.В. [и др.] // Сиб. мед. обозрение. 2010. Т.66, №6. С.18–21.
8. Павлович С.В. Патогенетическое обоснование применения ω -3 полиненасыщенных жирных кислот при осложненном течении беременности // Акуш. и гин. 1998. №1. С.48–52.
9. Сидельникова В.М. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для профилактики и комплексного лечения тромбофилических нарушений при беременности // Рус. мед. журнал. 2008. Т.16, №6.

C.1–6.

10. The effects of dietary supplementation with fish oil on the airways response to inhaled allergen in bronchial asthma / Arm J.P. [et al.] // Am. Rev. Resp. Dis. 1989. Vol.139. P.1395–1400.

11. Polyunsaturated fatty acid: biochemical, nutritional and epigenetic properties. Review / Benatti P. [et al.] // J. Am. Coll. Nutr. 2004. Vol. 23, №4. P.345–370.

12. Carren J.P., Dubacy J.P.-J. Adaptation of a micro-seale method to the micro-seale for fatty acid methyl trau-sestenif: cation of biological lipid extracts // Chromatography. 1978. №151. P.384–390.

13. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animals tissues // J. Biol. Chem. 1957. Vol.226. P.497–509.

14. Dietary fish oil diminishes lymphocyte adhesion to macrophage and endothelial cell monolayers / Rossi E. [et al.] // Immunology. 1993. Vol.94, №1. P.79–87.

15. Soloivi T., Strucova S. Blood coagulation-dependent inflammation. Coagulation – dependent inflammation and inflammation-dependent thrombosis // Frontiers in Bioscience. 2005. №11. P.59–80.

Поступила 15.06.2011

Наталья Александровна Ишутина, старший научный сотрудник,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22;
Natalia A. Ishutina,
22 Kalinina Str., Blagoveshensk, 675000;
E-mail: cfpd@amur.ru



УДК 611-013.8

Н.Н.Дорофиев

ФОРМИРОВАНИЕ ПУПОЧНОГО КАНАТИКА НА РАННИХ ЭТАПАХ ГЕСТАЦИИ

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН,
Благовещенск

РЕЗЮМЕ

Пупочный канатик является одним из важнейших провизорных эмбриональных органов человека, связывая между собой плод и плаценту. Он служит единственной «транспортной магистралью», по которой к плоду доставляются питательные вещества и кислород. В работе освещаются этапы формирования пупочного канатика на ранних этапах гестации.

Ключевые слова: пуповина, мезенхима, кровеносные сосуды.

SUMMARY

N.N.Dorofienko

FORMATION OF UMBILICAL CORD AT EARLY STAGES OF GESTATION

An umbilical cord is one of the most important provisional embryonic organs that connects a fetus and placenta. It serves as a unique “transport highway” along which nutrients and oxygen are delivered to a fetus. The stages of formation of umbilical cord at early stages of gestation are discussed in the work.

Key words: an umbilical cord, mesenchyme, blood vessels.

Образование пупочного канатика относится к ранним стадиям развития зародыша и тесно связано с обособлением тела зародыша от внезародышевых частей и ростом амниона [9]. Основой пуповины в эмбриогенезе является амниотическая ножка, которая к 14 дню развития представляет собой мезенхимный тяж, фиксирующий желточный мешок и амнион к внутренней поверхности трофобласта в области расположения будущей плаценты [10]. На 15-16 день развития происходит образование аллантоиса в виде плотного тяжа эпителиальных клеток за счет пролиферации эпителия каудального участка желточного мешка, затем в этом же тяже возникает просвет [1]. С 3 недели развития в стенке желточного пузыря появляются кровяные островки, из которых образуется сосудистое сплетение желточного пузыря и происходит образование клеток крови [5].

Желточное кровообращение осуществляется по двум артериям и двум венам омфаломезентериальным. К началу третьей недели в амниотическую ножку врастает полый зачаток аллантоиса. Одновременно из