

**ЛИЗОФОСФАТИДИЛХОЛИН И АРАХИДОНОВАЯ КИСЛОТА – МАРКЕРЫ
МЕМБРАНОДЕСТРУКЦИИ И ИХ МЕТАБОЛИЗМ В УСЛОВИЯХ
ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ****Н.А.Ишугина, Н.Н.Дорофиев***ФГБУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Методами тонкослойной и газовой хроматографии изучено содержание арахидоновой кислоты и лизофосфатидилхолина в мембранах эритроцитов периферической крови беременных, перенесших во время гестации обострение герпес-вирусной инфекции (титр антител IgG к вирусу простого герпеса-1 составил 1:12800). Установлено повышение концентрации арахидоновой кислоты (в I триместре до $3,26 \pm 0,12\%$, во II триместре до $4,59 \pm 0,72\%$ и в III триместре до $5,12 \pm 0,61\%$); лизофосфатидилхолина (до $6,30 \pm 0,94\%$ в I триместре, $7,50 \pm 0,39\%$ во II триместре и до $9,90 \pm 0,58\%$ в III триместре) в мембранах эритроцитов женщин с обострением герпес-вирусной инфекции. В связи с тем, что указанные липиды являются медиаторами широкого спектра клеточных процессов провоспалительного характера, а лизофосфатидилхолин – гемолитическим ядом, то избыточное образование данных липидов в периферической крови беременных в условиях высокотоксичной герпес-вирусной инфекции приводит к тканевому воспалению, нарушению гемостаза и может быть одной из причин развития анемии. Тем самым, можно полагать, что при обострении герпес-вирусной инфекции в периферической крови беременных накапливаются токсические продукты, способствующие распаду клеточных структур, в том числе самих эритроцитов.

Ключевые слова: арахидоновая кислота, лизофосфатидилхолин, герпес-вирусная инфекция.

SUMMARY**LISOPHOSPHATIDILCHOLINE AND
ARACHIDONIC ACID AS MARKERS
OF MEMBRANODESTRUCTION AND THEIR
METABOLISM AT HERPES-VIRUS INFECTION****N.A.Ishutina, N.N.Dorofienko***Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS,
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000,
Russian Federation*

The contents of arachidonic acid and lisophosphatidilcholine in membranes of erythrocytes of the peripheral blood of pregnant women who suffered during gestation the exacerbation of herpes-virus infection (antibody titer IgG to virus of simple herpes-1 was 1:12800) were studied with the help of methods of thin-layer and gas chromatography. The increase of arachi-

donic acid (in I trimester up to $3.26 \pm 0.12\%$, in II trimester up to $4.59 \pm 0.72\%$ and in III up to $5.12 \pm 0.61\%$) and of lisophosphatidilcholine (up to $6.30 \pm 0.94\%$ in I trimester, $7.50 \pm 0.39\%$ in II trimester and up to $9.90 \pm 0.58\%$ in III trimester) was found out in membranes of erythrocytes of women with the exacerbation of herpes-virus infection. Taking into account that these lipids are mediators of a wide spectrum of cellular processes of proinflammatory character and lisophosphatidilcholine is a haemolytic poison, the excess of these lipids in the peripheral blood of pregnant women at highly toxic herpes-virus infection leads to tissue inflammation, infringement of hemostasis and can be one of the causes of anemia. Thus, it is possible to believe that at the exacerbation of herpes-virus infection in the peripheral blood of pregnant women there are toxic products accumulated and they cause the disintegration of cells including erythrocytes.

Key words: arachidonic acid, lisophosphatidilcholine, herpes-virus infection.

Основной причиной многих заболеваний и патологических процессов, сопровождающихся нарушением биологических барьеров клеточных мембран, является активация процессов перекисного окисления липидов, которые представляют собой каскад окислительных реакций деградации ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов [2, 4, 6]. Ключевым представителем ненасыщенных жирных кислот и основным предшественником эйкозаноидов, необходимым для функционирования организма, является арахидоновая кислота (АК). Ее метаболиты выполняют важные регуляторные функции, поскольку в условиях здоровья наиболее значимым является поддержание тонуса мускулатуры, сохранение целостности сосудов, предотвращение кровоточивости при травмах [7]. Чрезмерное же накопление АК в организме обеспечивает воспалительный компонент [9].

Как известно, лизофосфолипиды действуют как внутриклеточные вторичные мессенджеры, либо метаболизируются в провоспалительные медиаторы, включая эйкозаноиды, факторы активации тромбоцитов и лизофосфатидиловую кислоту. Лизофосфатидилхолин (ЛФХ) обладает свойствами хемоаттрактанта для моноцитов и Т-лимфоцитов, митогена – для макрофагов, угнетает эндотелийзависимое расслабление и подвижность эндотелиоцитов. В итоге, образование ЛФХ способствует тканевому воспалению и нарушению гемостаза [1]. Поэтому цель исследования состояла в изучении содержания АК и ЛФХ как маркеров мембранодеструкции в эритроцитах периферической

крови беременных с обострением герпес-вирусной инфекции (ГВИ).

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили мембраны эритроцитов периферической крови 60 беременных с обострением ГВИ титр антител IgG к вирусу простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) – 1:12800, в разные сроки гестации. В качестве группы контроля обследовано 45 практически здоровых беременных на тех же сроках гестации. Липиды экстрагировали по методу Фолча [10]. Концентрацию ЛФХ в мембранах эритроцитов определяли методом тонкослойной хроматографии. Содержание АК после метилирования [8] выявляли методом газовой хроматографии.

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» (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 и Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты изучения концентрации АК и ЛФХ в мембранах эритроцитов беременных с обострением ГВИ представлены в таблице. Из приведенных данных следует, что в условиях обострения ГВИ в период гестации было выявлено изменение содержания АК и ЛФХ в островоспалительную фазу инфекционного процесса.

Таблица

Концентрация АК и ЛФХ в мембранах эритроцитов периферической крови беременных с обострением ГВИ (% от суммы)

Показатель	I триместр		II триместр		III триместр	
	контроль	1:12800	контроль	1:12800	контроль	1:12800
АК	2,94±0,10	3,26±0,12*	4,0±0,86	4,59±0,72	3,81±0,41	5,12±0,61*
ЛФХ	4,0±0,70	6,30±0,94*	5,30±0,60	7,50±0,39*	7,20±1,20	9,90±0,58*

Примечание: * – достоверность различий с контрольной группой (различия статистически значимы при $p(t)<0,05$, $p(F)<0,05$).

На фоне активации ГВИ в I триместре при титре антител 1:12800 количество АК в мембранах эритроцитов периферической крови беременных увеличивалось на 11%, во II триместре повышалось на 15%, а в III триместре данный показатель возрастал на 34%, по сравнению с контролем (табл.). АК является мощным субстратом окисления и обладает выраженным провоспалительным свойством, из нее образуются лейкотриены 4-й серии, принадлежащие к наиболее активным медиаторам воспаления [5].

Нарушение нормального количественного соотношения отдельных фракций фосфолипидов приводит к дестабилизации липидных структур клеточных мембран. Одним из механизмов подобных изменений может быть активация эндогенной фосфолипазы A2. Доказательством этого процесса является накопление специфического маркера мембранодеструкции ЛФХ [5]. В эритроцитах периферической крови беременных на фоне обострения ГВИ с титром антител 1:12800 содержание ЛФХ увеличивалось в I триместре на 58%, во II триместре – на 42%, и к концу срока гестации – на 38%, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (табл.). Увеличение содержания ЛФХ в периферической крови у беременных с обострением ГВИ может быть результатом активации двух систем. Во-первых, нарастание концентрации моноацильного лизопродузного является непосредственным результатом усиленного гидролиза

фосфатидилхолина в крови женщин в условиях герпесной интоксикации в органах и тканях, откуда данный гидрофильный метаболит может легко поступать в кровь. Во-вторых, ЛФХ может синтезироваться по альтернативному пути с участием лецитин-холестеролацилтрасферазы [3, 5]. Увеличение содержания ЛФХ, обладающего мембранотоксическим действием, способствует разрыхлению гидрофобной области липидного бислоя мембран эритроцитов, стимулирует образование активных форм кислорода. Он способен вызывать явление лизиса в мембране клеток, инициируя их гибель по типу апоптоза [7].

Из всего вышесказанного можно сделать следующее заключение. В связи с тем, что АК и ЛФХ являются медиаторами широкого спектра клеточных процессов провоспалительного характера и гемолитическим ядом, то избыточное образование данных липидов в периферической крови беременных в условиях высокотоксичной ГВИ приводит к тканевому воспалению, нарушению гемостаза и может быть одной из причин развития анемии. Тем самым, можно полагать, что при обострении герпес-вирусной инфекции в периферической крови женщин накапливаются токсические продукты, способствующие распаду клеточных структур, в том числе самих эритроцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Братусь В.В., Талаева Т.В. Воспаление и проате-

рогенные нарушения обмена липопротеинов; взаимосвязь и причинно-следственная зависимость // Укр. ревматол. журн. 2002. Т.7, №1. С.13–22.

2. Горожанская Э.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях // Клин. лаб. диагностика. 2010. № 6. С.28–44.

3. Довжикова И.В., Луценко М.Т. Плацента при герпетической инфекции (обзор литературы) // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.35. С.33–37.

4. Карлова Е.А., Брюзгина Т.С., Гирина О.Н. Жирно-кислотный состав липидов плазмы и эритроцитов у пациентов с метаболическим синдромом // Клин. лаб. диагностика. 2009. №8. С.12–15.

5. Луценко М.Т., Довжикова И.В. Роль липидов при беременности // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.36. С.7–14.

6. Сидельникова В.М. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для профилактики и комплексного лечения тромбофилических нарушений при беременности // Рус. мед. журн. 2008. Т.16, №6. С.1–6.

7. Титов В.Н. Диагностическое значение определения содержания фосфолипазы А2 в липопротеинах плазмы крови и функциональные связи с С-реактивным белком // Клин. лаб. диагностика. 2010. №8. С.3–16.

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

9. Elias S.L., Innis S.M. Infant plasma trans, n-6 and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation, and birth

weight and length // Am. J. Clin. Nutr. 2001. Vol.73, №4. P.807–814.

10. 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.

REFERENCES

1. Bratys' V.V., Talaeva T.V. *Ukrainskiy revmatologicheskii zhurnal* 2002; 7(1):13–22.

2. Gorozhanskaya Y.G. *Klinicheskay laboratornaya diagnostika* 2010; 6:28–44.

3. Dovzhikova I.V., Lutsenko M.T. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2010; 35:33–37.

4. Karlova E.A., Bryuzgina T.S. *Klinicheskay laboratornaya diagnostika* 2009; 8:12–15.

5. Lutsenko M.T., Dovzhikova I.V. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2010; 36:7–14.

6. Sidel'nikova V.M. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 16(6):1–6.

7. Titov V.N. *Klinicheskay laboratornaya diagnostika* 2010; 8:3–16.

8. Carren J.P., Dubacy J.P.-J. Adaptation of a micro-seale method to the micro-seale for fatty acid methyl trau-sesenif: cation of biological lipid extracts. *Chromatography* 1978; 151:384–390.

9. Elias S.L., Innis S.M. Infant plasma trans, n-6 and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation, and birth weight and length. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73(4):807–814.

10. 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; 226:497–509.

Поступила 18.01.2012

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина,

канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina,

Senior staff scientist of Laboratory of Etiopathogenesis Mechanisms and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Pulmonary Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: ishutina-na@mail.ru