

УДК 577.125.3:618.3:616-053.31]578.825.12

DOI: 10.12737/20124

**ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА У РОЖЕНИЦ И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ****Н.А.Ишутина, Н.Н.Дорофиев**

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»,  
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22*

**РЕЗЮМЕ**

С целью изучения липидного метаболизма системы мать–новорожденный было обследовано 35 женщин в родах, перенесших в III триместре гестации обострение хронической цитомегаловирусной инфекции с титром антител IgG к цитомегаловирусу 1:1600, и столько же их новорожденных – основная группа. Группу контроля составили 35 практически здоровых рожениц и их новорожденных. В плазме крови рожениц и в крови пуповины новорожденных изучали содержание общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, в мембране эритроцитов – концентрацию лизофосфатидилхолина и арахидоновой кислоты. Установлено, что в сравнении с контрольной группой при обострении цитомегаловирусной инфекции в период гестации отмечаются существенные трансформации липидного обмена не только в крови матери, но и в крови пуповины новорожденных детей, выражающиеся в снижении содержания общего холестерина (у матери на 21%, у новорожденного на 35%,  $p<0,001$ ), холестерина липопротеидов низкой плотности (у матери на 24%, у новорожденного на 36%,  $p<0,001$ ), увеличением концентрации триглицеридов (у матери на 28%, у новорожденного на 21%,  $p<0,001$ ), холестерина липопротеидов высокой плотности (у матери на 24%, у новорожденного на 46%,  $p<0,001$ ), и хаотропных фракций фосфолипидного бислоя мембраны эритроцитов – лизофосфатидилхолина (у матери на 69%, у новорожденного на 76%,  $p<0,001$ ), арахидоновой кислоты (у матери на 62%, у новорожденного на 34%,  $p<0,001$ ). Нарушение состава липидов вносит определенный вклад в патогенез цитомегаловирусной инфекции и позволит в дальнейшем концептуально подходить к профилактике и лечению вирусной инфекции в период беременности. Результаты исследования указывают на обоснованность и необходимость включения в состав комплексной терапии беременных лекарственных средств, обладающих антиоксидантным, антигипоксическим действием и способностью регулировать липидный метаболизм.

*Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, роженицы, новорожденные дети, липиды.*

**SUMMARY****ASSESSMENT OF LIPID METABOLISM IN PARTURIENT WOMEN AND THEIR NEWBORN****AT CYTOMEGALOVIRUS INFECTION****N.A.Ishutina, N.N.Dorofienko**

*Far Eastern Scientific Center of Physiology and  
Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str.,  
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

In order to study the lipid metabolism of a mother–newborn system, there were examined 35 women in labor who had the exacerbation of chronic cytomegalovirus infection with the titer of IgG antibodies to cytomegalovirus 1:1600 in the III trimester of gestation and the same number of newborns (the main group). The control group consisted of 35 healthy pregnant women and their newborns. In maternal blood plasma and neonatal umbilical cord blood, total cholesterol content, triglyceride, lipoprotein cholesterol of high (HDL) and low (LDL) density were studied; in the membrane of erythrocytes the concentration of arachidonic acid and lysophosphatidylcholine was examined. It was found that in comparison with the control group at exacerbation of cytomegalovirus infection during gestation there was a significant transformation of lipid metabolism not only in the mother's blood, but in the blood of the umbilical cord of newborn children, which was revealed through the reduction of the content of total cholesterol (in mother it was by 21%, in the newborn it was by 35%,  $p<0.001$ ) and cholesterol of LDL (in mother by 24%, in the newborn by 36%,  $p<0.001$ ); through an increase in the concentration of triglycerides (in mother by 28%, in newborn by 21%,  $p<0.001$ ); cholesterol of HDL (in mother by 24%, in the newborn by 46%,  $p<0.001$ ) and chaotropic fractions of phospholipid bilayer of membranes of red blood cells – lysophosphatidylcholine (in mother by 69%, in the newborn by 76%,  $p<0.001$ ); arachidonic acid (in mother by 62%, in the newborn by 34%,  $p<0.001$ ). The disturbance of the lipid composition contributes to pathogenesis of CMV infection and allows further conceptual approaches to prevention and treatment of viral infection during pregnancy. The study results suggest the feasibility and necessity of including drugs with antioxidant, antihypoxic action and the ability to regulate lipid metabolism in the complex therapy of pregnant women.

*Key words: cytomegalovirus infection, mothers, newborns, lipids.*

Липидный баланс новорожденных характеризуют динамика холестерина, триглицеридов, свободных жирных кислот, липопротеидов и фосфолипидов. Роль

донаторов энергии играют триглицериды (ТГ) и входящие в их состав жирные кислоты. Запасы ТГ находятся в кожно-жировом слое и циркулируют в сосудистом русле. Потребность плода и новорожденного ребенка первого года жизни в жирах максимальна, и составляет 44-49% энергетических расходов. В течение первого года жизни ребенка происходит усиленное развитие мозга, он увеличивается на 15%. Поступление жирных кислот, особенно полиненасыщенных, необходимо как для обеспечения энергией столь высокой скорости роста, так и обеспечения пластическим материалом, необходимым для образования клеточных мембран [2].

Исследованиями, проведенными в системе мать–новорожденный, установлено, что вирусные инфекции у матери оказывают неблагоприятное влияние на раннее формирование липидного статуса новорожденных [5, 6]. Одновременно с этим установлено, что дислипидемия у детей при рождении является одной из причин дизадаптационного синдрома и сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [7, 14]. В раннем неонатальном периоде происходят адаптивные перестройки, затрагивающие клеточные мембраны и ПОЛ [12, 16].

Целью работы явилось изучение показателей липидного обмена у рожениц и их новорожденных при реактивации хронической цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в III триместре гестации.

#### Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 35 женщин в родах, перенесших в III триместре гестации обострение хронической ЦМВИ с титром антител IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) 1:1600, и столько же их новорожденных детей – основная группа. Контрольную группу составили 35 практически здоровых рожениц и их новорожденных. Клинический диагноз – обострение ЦМВИ – устанавливался при комплексном исследовании периферической крови на наличие IgM или четырехкратного и более нарастания титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней, индекса авидности более 65%, а также ДНК ЦМВ. Верификация ЦМВ, определение типоспецифических антител, индекса авидности осуществлялись методами иммуноферментного анализа на спектрофотометре Stat Fax 2100 (США) с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), выявление ДНК ЦМВ методами ПЦР проводилось на аппарате ДТ-96 с использованием наборов НПО «ДНК-технология» (Москва).

Материалом для исследований служила периферическая кровь матери и кровь пуповины новорожденных. У исследуемых групп был проанализирован липидный спектр плазмы крови с определением: общего холестерина (ОХС); ТГ с помощью коммерческих наборов «Новохол» ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск); холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) посредством коммерческих наборов «ЛПВП-холестерин-Ново» ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск); холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), содержание которого находили

расчетным методом по формуле  $ХС-ЛПНП = ОХС - (ХС-ЛПВП + ТГ / 2,2)$ . Концентрацию лизофосфатидилхолина (ЛФХ) в мембране эритроцитов периферической крови матери и крови пуповины новорожденных изучали методом тонкослойной хроматографии по J.Kirchner [10]. Содержание арахидоновой кислоты в мембране эритроцитов определяли методом газожидкостной хроматографии по J.P.Caigreau, J.P.Dubacq [15].

В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №226. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД. У всех пациенток и здоровых женщин было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях.

Статистическая обработка и анализ данных осуществлялась с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica 6.1. Анализируемые в работе количественные данные имели нормальное распределение, поэтому рассчитывалась достоверность различий значений по Стьюденту – вычисление средней арифметической (M), средней ошибки (m). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы р принимался равным 0,05.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Характер течения беременности и родов оказывает влияние на уровень липидов и липопротеидов в пуповинной крови новорожденных, что было подтверждено различными авторами, в том числе и исследованиями, проведенными нами ранее [6, 13, 14].

При анализе результатов исследования было установлено, что липидный спектр периферической крови рожениц при ЦМВИ значительно отличался от такового в контрольной группе (табл.). Так, уровень ОХС в периферической крови рожениц основной группы был ниже аналогичного показателя в группе контроля на 21% ( $p < 0,001$ ), тогда как концентрация ТГ повышалась на 28% ( $p < 0,001$ ). Снижение уровня ОХС у рожениц, возможно, явилось следствием нарушения процессов его синтеза [3]. С другой стороны, содержание ОХС могло уменьшаться за счет перехода из мембраны в липопротеиды с низким содержанием ХС-ЛПВП.

ХС-ЛПНП является основной транспортной формой холестерина для нужд клетки, тогда как ХС-ЛПВП обеспечивает обратный транспорт холестерина, забирая его от перегруженных клеток тканей и перенося в печень, откуда он выводится из организма в виде желчных кислот [4]. При изучении транспортных форм ХС было выявлено, что концентрация ХС-ЛПВП повышалась в периферической крови рожениц на 22% ( $p < 0,001$ ), при одновременном снижении количества ХС-ЛПНП на 24% ( $p < 0,001$ ), по отношению к аналогичным показателям контрольной группы (табл.).

Таблица

## Показатели состава липидов периферической крови рожениц и крови пуповины новорожденных при ЦМВИ (M±m)

Показатели	Периферическая кровь рожениц		Кровь пуповины новорожденных	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
ОХС, ммоль/л	7,36±0,16	5,82±0,13**	0,72±0,03	0,46±0,03**
ТГ, ммоль/л	1,94±0,09	2,48±0,10**	1,68±0,07	2,04±0,05**
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,92±0,06	2,34±0,10**	1,30±0,08	1,75±0,06**
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,94±0,12	3,0±0,12**	0,59±0,06	0,37±0,04*
ЛФХ, %	7,10±0,80	12,0±0,50**	6,70±0,10	11,80±0,12**
Арахидоновая кислота, %	4,20±0,38	6,80±0,50**	5,60±0,72	7,50±0,64**

Примечание: \* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,001$  – уровни статистической значимости различий по отношению к контрольной группе.

Липопротеиды обладают антиатерогенным действием, что определяется наличием в них антиоксидантных ферментов, которые способны ферментативно метаболизировать гидроперекиси липидов в ЛПНП и, таким образом, защищать их от перекисидации [1]. Ранее мы показали, что процессы ПОЛ при вирусной инфекции в период гестации находятся на достаточно высоком уровне, как в организме беременной женщины, так и в крови пуповины новорожденных детей [7, 8]. Поэтому можно предположить, что выявленное увеличение концентрации ХС-ЛПВП в периферической крови рожениц с ЦМВИ явилось компенсаторной реакцией, направленной на снижение токсических радикалов, присутствующих в организме и повреждающих клеточные мембраны. Снижение содержания ХС-ЛПНП в условиях ЦМВИ можно связать с увеличением их окисляемости вследствие изменений в составе ненасыщенных жирных кислот. Более того, ЛПНП при беременности являются одним из поставщиков ОХС в фетоплацентарной системе, и снижение их количества в периферической крови рожениц при ЦМВИ служит неблагоприятным фактором, увеличивающим вероятность развития осложнений гестационного периода.

Следует указать и на то, что в условиях ЦМВИ изменения липидного метаболизма наблюдались и в мембране эритроцитов. Так, у рожениц основной группы отмечалось увеличение более чем в 2 раза ЛФХ и арахидоновой кислоты ( $p < 0,001$ ), что является показателем наличия деструктивных процессов в мембране эритроцитов (таблица). Следовательно, метаболизм липидов при ЦМВИ у рожениц претерпевает заметные изменения, что может сказаться на обмене липидов в организме новорожденного ребенка.

Метаболизм липидов в первые дни постнатального периода представляет собой некоторые особенности, связанные, главным образом, с тем, что энергетические затраты новорожденного ребенка обеспечиваются, в первую очередь, за счет жиров, т.е. за счет энергии, образовавшейся при расщеплении нейтральных жиров, и последующим окислением высших жирных кислот. Липидный спектр крови пуповины новорожденных

имеет отличия от такового у матерей. В крови новорожденных отмечены более низкие показатели ОХС, общих липидов, ТГ и липопротеидов [13].

При изучении липидного спектра крови новорожденных основной группы было установлено (табл.), что уровень ОХС был ниже аналогичного показателя контрольной группы на 36% ( $p < 0,001$ ). Динамика изменений уровня ТГ в крови пуповины новорожденных имела противоположную картину. Наблюдалось повышение концентрации ТГ на 21% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольными показателями (табл.). Качественно подобные изменения были выявлены и при анализе уровня ХС-ЛПВП. Его содержание повышалось в крови пуповины новорожденных основной группы в сравнении с аналогичным показателем контрольной группы (табл.). В свою очередь, в условиях ЦМВИ в крови пуповины новорожденных наблюдалось достоверное снижение ХС-ЛПНП на 37% ( $p < 0,01$ ), в сравнении с показателями в контрольной группе (табл.).

Выявлено, что деструктивные процессы затрагивали не только плазму, но и эритроциты новорожденных от матерей с ЦМВИ. Полученные результаты показывают, что в эритроцитах новорожденных от матерей основной группы регистрировалось повышение удельного веса свободных жирных кислот: миристиновой, пентадекановой и стеариновой [9]. Также было установлено, что в эритроцитах новорожденных основной группы (как и у их матерей) отмечался резкий рост фракций липидов, обладающих детергентным действием, таких как ЛФХ и арахидоновая кислота, их концентрация повышалась на 76% ( $p < 0,001$ ) и 34% ( $p < 0,001$ ), соответственно, по отношению к аналогичным показателям группы контроля (табл.), что, безусловно, существенно уменьшало функциональные возможности эритроцитов, выражающиеся в нарушении их кислородтранспортной функции [11].

Таким образом, обобщая вышеизложенное, можно утверждать, что при обострении ЦМВИ в период гестации отмечаются существенные трансформации липидного обмена не только у матери, но и в крови

пуповины новорожденных, выражающиеся в изменении состава липидов плазмы крови и эритроцитов с накоплением уровня хаотропных фракций фосфолипидного бислоя мембраны эритроцитов – ЛФХ и арахидоновой кислоты. Нарушение состава липидов вносит определенный вклад в патогенез ЦМВИ и позволит в дальнейшем концептуально подходить к профилактике и лечению вирусной инфекции в период беременности. Результаты исследования указывают на обоснованность и необходимость включения в состав комплексной терапии беременных лекарственных средств, обладающих антиоксидантным, антигипоксантным действием и способностью регулировать липидный метаболизм.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Братусь В.В., Талаева Т.В. Воспаление и проатерогенные нарушения обмена липопротеинов: взаимосвязь и причинно-следственная зависимость (обзор литературы) // Украинский ревматологический журнал. 2002. Т.7, №1. С.13–22.
2. Гизатуллин Р.Х., Камилев Ф.Х., Гизатуллин Р.Р., Исаева Е.Е. Изменения уровня жирных кислот и показателей крови у детей, находящихся в критическом состоянии // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. Т.9, №3. С.82–85.
3. Довжикова И.В. Гистохимическая характеристика этапов синтеза холестерина в плаценте беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2008. Вып.28. С.17–20.
4. Долгов В.В., Селиванова А.В. Биохимические исследования в клинико-диагностических лабораториях ЛПУ первичного звена здравоохранения. Спб.: Витал Диагностика, 2006. 233 с.
5. Ишутина Н.А. Липидный состав крови пуповины от матерей с патологическим течением беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2008. Вып.30. С.56–58.
6. Ишутина Н.А. Мембранные липиды при беременности, осложненной герпес-вирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2008. Вып. 30. С. 41–45.
7. Ишутина Н.А., Дорофиевко Н.Н. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы в крови пуповины новорожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией // Успехи соврем. естествознания. 2014. №9. С.11–13.
8. Ишутина Н.А., Дорофиевко Н.Н. Peroxidация липидов при беременности, осложненной цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. Вып.54. С.66–69.
9. Ишутина Н.А., Дорофиевко Н.Н. Липидный спектр и состояние эндотелия сосудов пуповины у новорожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2014. №4(98) С.29–32.
10. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: пер.

с. англ. М.: Мир, 1981. Т.1. 616 с.

11. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Мирошенко А.Г. Механизмы формирования гипоксии в период беременности и нарушение кровоснабжения плода при цитомегаловирусной инфекции // Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. Т.70, №1. С.106–112. doi:10.15690/vramn.v70i1.1239
12. Мусаев А.Т., Банкова В.В., Левантовская И.Ф. Влияние мукосольвана на состояние плода и метаболизм в клеточных мембранах у беременных с нефропатией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1993. Т.38, №3. С.37–38.
13. Чхаидзе И.Г. Липидный спектр пуповинной крови новорожденных // Педиатрия. 1988. Т.67, №2. С.108.
14. Шейбак Л.Н. Особенности липидного обмена и перекисное окисление липидов у новорожденных детей при ожирении у матери // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2004. №1. С.64–65.
15. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract // J. Chromatogr. 1978. Vol.151, Iss.3. P.384–390.
16. Sparks J.W., Ross J.C., Cetin I. Intrauterine growth and nutrition // Fetal and neonatal physiology / A.R.Polin, W.W.Fox, editors. Philadelphia: WB Saunders, 1998. P.267–289.

### REFERENCES

1. Bratus' V.V., Talaeva T.V. Inflammation and proatherogenic lipoprotein metabolic disorders: correlation and causation. *Ukrainskiy revmatologicheskii zhurnal* 2002; 7(1):13–21 (in Russian).
2. Gizatulin R.Kh., Kamilov F.Kh., Gizatullin R.R., Isaeva E.E. Changes of fatty acids level and blood parameters in children in critical condition. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana* 2014; 9(3):82–85 (in Russian).
3. Dovzhikova I.V. Histochemical characteristic of cholesterol synthesis stages in placenta of pregnant women who suffered from an acute form of herpetic infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2008; 28:17–20 (in Russian).
4. Dolgov V.V., Selivanova A.V. Biochemical studies in clinical diagnostic laboratories primary care health care. St. Petersburg; 2006 (in Russian).
5. Ishutina N.A. Lipid structure of umbilical blood of newborn from mothers with pathological pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2008; 30:56–58 (in Russian).
6. Ishutina N.A. Membranous lipids at pregnancy complicated by herpes-virus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2008; 30:41–45 (in Russian).
7. Ishutina N.A., Dorofienko N.N. Intensity of lipid peroxidation and antioxidant system cord blood of newborns from mothers with cytomegalovirus infection. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2014; 9:11–13 (in Russian).
8. Ishutina N.A., Dorofienko N.N. Lipid peroxidation

in pregnancy complicated by cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2014; (54):66–69 (in Russian).

9. Ishutina N.A., Dorofienko N.N. Lipid profile and state of endothelium umbilical cord vessels in newborns from mothers with Cytomegalovirus infection. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS* 2014; 4(98):29–32 (in Russian).

10. Kirchner J. Thin-layer chromatography. Moscow: Mir; 1981 (in Russian).

11. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Mironenko A.G. Mechanisms of hypoxia development during pregnancy and the disorder of fetus blood supply at Cytomegalovirus infection. *Annals of the Russian academy of medical sciences* 2015; 70(1):106–112 (in Russian). doi:10.15690/vramn.v70i1.1239.

12. Musaev A.T., Bankova V.V., Levantovskaya I.F. Influence of Mukosolvan on the fetus and the metabolism in

the cell membranes in pregnant women with nephropathy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 1993; 38(3):37–38 (in Russian).

13. Chkhaidze I.G. The lipid spectrum of the umbilical cord blood of newborn. *Pediatriya* 1988; 67(2):108 (in Russian).

14. Sheybak L.N. Features of lipid metabolism and lipid peroxidation in newborns from mothers with obesity. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2004; 1:64–65 (in Russian).

15. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract. *J. Chromatogr.* 1978; 151(3):384–390.

16. Sparks J.W., Ross J.C., Cetin I. Intrauterine growth and nutrition. In: Polin A.R., Fox W.W., editors. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: WB Saunders; 1998. pp.267–289.

Поступила 20.04.2016

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина,

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina,

PhD, DSc, Leading staff scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery

Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: ishutina-na@mail.ru