

Ишутина Н.А., Луценко М.Т., Андриевская И.А., Дорофиев Н.Н.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕПТИНА И КИСЛОТ ω-3 СЕМЕЙСТВА В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ РЕАКТИВАЦИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В III ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ

**ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»
(675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, Россия)**

В работе изучена взаимосвязь изменений концентрации лептина и ω-3 полиненасыщенных эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот в гомогенате плаценты рожениц. Основную группу составили 42 плаценты, взятые в родах у женщин, перенёвших реактивацию хронической цитомегаловирусной инфекции с титром антител Ig класса G к цитомегаловирусу 1:1600 в III триместре гестации. Контрольную группу составили 35 плацент, взятые в родах от практически здоровых рожениц.

Содержание ω-3 полиненасыщенных жирных кислот в гомогенате плацентарной ткани женщин исследовали методом газожидкостной хроматографии. Концентрацию лептина изучали методом иммуноферментного анализа.

В ходе исследования установлено, что реактивация хронической цитомегаловирусной инфекции в III триместре беременности ассоциируется со снижением содержания полиненасыщенных ω-3 эйкозапентаеновой кислоты на 23 % ($p < 0,01$) и докозагексаеновой кислоты на 42 % ($p < 0,001$) в гомогенате плаценты рожениц при одновременном увеличении концентрации лептина на 61 % ($p < 0,001$). При анализе взаимосвязи соотношения концентрации эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ω-3 кислот в гомогенате плаценты рожениц с цитомегаловирусной инфекцией с соотношением концентрации лептина отмечалась обратная связь между данными показателями: коэффициент корреляции r составил, соответственно, $-0,72$ ($p < 0,01$) и $-0,80$ ($p < 0,001$). Выявленные изменения в гомогенате плаценты рожениц показывают, что в условиях цитомегаловирусной инфекции нарушаются механизмы регулирования передачи полиненасыщенных жирных кислот ω-3 семейства из периферической крови матери в кровь развивающегося плода через плаценту. Содержание лептина при беременности является важным показателем, несущим информацию не только об энергетических запасах материнского организма, но и о состоянии фетоплацентарного комплекса.

Ключевые слова: лептин, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, плацента, цитомегаловирусная инфекция

INTERRELATION OF CHANGES IN CONCENTRATION OF LEPTIN AND ω-3 FAMILY ACIDS IN THE PLACENTA AT THE REACTIVATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE III TRIMESTER OF HUMAN PREGNANCY

Ishutina N.A., Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A., Dorofienko N.N.

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

A gas-chromatographic study was conducted of the content of essential polyunsaturated fatty acids of the ω-3 family: eicosapentaenoic and docosahexaenoic, an enzyme-linked immunosorbent assay of leptin in the homogenate of placental tissue in women who during the third trimester of gestation (32 weeks) underwent reactivation of chronic cytomegalovirus infection with an antibody titer Immunoglobulin class G to cytomegalovirus 1:1600. The main group of studies was 42 placentas taken from women with cytomegalovirus infection during the period of labor. The obtained data were compared with similar parameters of the control group, which included 35 placental tissues of practically healthy women in childbirth. Based on the analysis of the data obtained, it was found that the reactivation of chronic cytomegalovirus infection in the third trimester of pregnancy (32 weeks) is associated with decrease in the concentration of ω-3 essential polyunsaturated fatty acids: eicosapentaenoic by 23 % ($p < 0.01$) and docosahexaenoic by 42 % ($p < 0.001$) with a simultaneous increase in the concentration of leptin in the placental tissue by 61 % ($p < 0.001$). In these conditions, the mechanisms of regulation of the transmission of fatty acids from the peripheral blood of the mother to the blood of the developing fetus through the placenta are disrupted. The contents of leptin during pregnancy is an important indicator that carries information not only about the energy reserves of the maternal organism, but also about the state of the fetoplacental complex.

Key words: leptin, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, placenta, cytomegalovirus infection

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) играют существенную роль в период гестации, так как являются одними из главных составляющих клеточных мембран, необходимыми для строительства органов и систем развивающегося плода. Содержание жирных кислот (ЖК) у развивающегося плода определяется их профилем в крови матери, трансплацентарным переносом и функциональным состоянием плаценты [12].

Транспорт ЖК через плацентарный барьер осуществляется простой диффузией [13] и с помощью специальных липид-переносящих белков [8, 14]. Также плацента может регулировать свою собственную поставку субстрата ЖК посредством действия плацентарного лептина на жировую ткань матери [10]. ЖК являются основными питательными веществами для развивающегося плода, и нарушение их

трасплацентарного переноса является важным фактором развития задержки роста плода [11].

Цель нашей работы состояла в изучении взаимосвязи изменений концентрации лептина и ПНЖК ω -3 семейства (эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК)) в экстракте гомогената плацентарной ткани женщин, которые перенесли реактивацию хронической цитомегаловирусной инфекции в III триместре (титр антител специфического IgG к цитомегаловирусу составил 1:1600).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе научно-исследовательской лаборатории «Механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких» ДНЦ ФПД г. Благовещенска совместно с городским родильным домом г. Благовещенска. Основную группу составили 42 плаценты, взятые в родах у женщин, перенёвших реактивацию ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1:1600) в III триместре гестации. Контрольную группу составили 35 плацент, взятые в родах от практически здоровых рожениц.

Проявление ЦМВИ у пациенток наблюдалось по картине острого респираторного заболевания и ринфарингита. Клинический диагноз ЦМВИ был выставлен на основании комплекса исследований венозной крови пациентов на присутствие антител Ig класса M и G и определение их титров, уровня авидности (более 65 %) и наличия в образцах материала ДНК вируса цитомегалии. Лабораторная диагностика ЦМВИ проводилась методом иммуноферментного анализа (ИФА) посредством стандартов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) и полимеразной цепной реакцией с помощью наборов реагентов НПО «ДНК-технология» (Москва).

Содержание ω -3 ПНЖК – ЭПК, ДГК – в гомогенате плацентарной ткани женщин исследовали методом газожидкостной хроматографии. Экстракцию липидов из мембран проводили по Фолчу [9]. Метилирование ЭПК и ДГК проводилось методом, предложенным Carren [7].

Обработку данных пиков осуществляли посредством программно-аппаратной установки Хроматэк Аналитик 2.5 по временам удержания с применением стандартных наборов производства фирмы «Supelco» (USA).

Содержание лептина в исследуемом материале (гомогенат плаценты) изучали методом ИФА с помощью набора реагентов «Diagnostics Biochem» (Канада).

Данное исследование утверждено локальным комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД в соответствии с принципами Конвенции о правах человека и по биомедицине и нормами международного права. Все пациенты, участвующие в исследовании, дали информированное согласие на проведение исследования.

Статистическая обработка и анализ данных проводились посредством прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft Ltd., США). Анализируемые в работе количественные данные имели нормальное распределение, поэтому рассчитывалась статисти-

ческая значимость различий значений по Стьюденту (вычисление средней арифметической (M), средней ошибки (m)). Для оценки тесноты связи признаков применяли корреляционный анализ с расчётом коэффициента корреляции Пирсона (r). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы p принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения взаимосвязи лептина с метаболизмом жирных кислот было проанализировано содержание ЭПК, ДГК и уровень лептина в гомогенате плаценты женщин с ЦМВИ.

При анализе результатов исследования было установлено изменение концентрации кислот ω -3 семейства в гомогенате плацент рожениц при ЦМВИ. Так, содержание ЭПК в гомогенате плаценты рожениц основной группы было статистически значимо ниже показателя контрольной группы на 23 % ($p < 0,01$) (табл. 1).

Таблица 1
Содержание ЭПК, ДГК и лептина в гомогенате плаценты рожениц при ЦМВИ ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Основная группа
ЭПК, %	$1,63 \pm 0,09$	$1,25 \pm 0,08$; $p < 0,01$
ДГК, %	$6,44 \pm 0,42$	$3,72 \pm 0,33$; $p < 0,001$
Лептин, нг/мл	$18,13 \pm 0,55$	$29,18 \pm 0,71$; $p < 0,001$

Примечание. p – статистическая значимость различий с контрольной группой.

Аналогичная динамика изменений наблюдалась и для ДГК в исследуемом материале пациентов основной группы: её концентрация уменьшалась на 42 % ($p < 0,001$), по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы пациентов (табл. 1).

Кислоты ω -3 семейства осуществляют регуляцию метаболизма липидов, предотвращают развитие воспалительных реакций, тромбообразование. Данные кислоты – основные структурные составляющие мембран клеток, трансформируют функции ионных каналов головного мозга и зрительного анализатора [3]. Поэтому недостаточное их накопление в плаценте является неблагоприятным обстоятельством, способствующим возникновению патологии развивающегося плода, а в дальнейшем и новорождённого ребёнка.

В настоящее время лептин рассматривают как гормон с мультифункциональной активностью, влияющий на метаболизм, формирование жировой ткани, тонус сосудов, Т-клеточный иммунитет [5]. Также появились данные о плейотропном влиянии лептина на репродукцию и течение беременности. В частности, экспрессия лептина в плаценте усиливает пролиферацию и дифференцировку трофобластных клеток [2]. Лептин играет решающую роль в ранней плацентации, стимулируя несколько генов, участвующих в ангиогенном сигнальном пути и метаболизме жирных кислот [2, 6].

По данным литературы, при физиологически протекающей беременности уровень лептина в крови повышается, а после родов или прерывании беременности – падает [1]. Лептин – это гормон, который отражает суммарный энергетический резерв жировой ткани [1]. Во время беременности лептин дополнительно продуцируется в плаценте и плодных оболочках, а также в тканях матки, ингибируя сокращение гладкой мускулатуры матки [2].

При анализе результатов исследования было установлено, что среднее значение концентрации лептина в гомогенате плаценты рожениц основной группы превышало аналогичный показатель контрольной группы на 61 % ($p < 0,001$) (табл. 1).

Общее содержание насыщенных жирных кислот, а также концентрация пальмитиновой кислоты в сыворотке крови женщин при беременности коррелирует с концентрацией лептина [15]. Это очевидно, так как в период беременности лептин наряду с насыщенными жирными кислотами отражает энергетический резерв организма женщины. Однако при анализе взаимосвязи соотношения концентрации ЭПК, ДКГ в гомогенате плаценты рожениц основной группы с соотношением концентрации лептина отмечалась обратная связь между данными показателями: коэффициент корреляции r составил, соответственно, $-0,72$ ($p < 0,01$) и $-0,80$ ($p < 0,001$).

Ранее нами было установлено, что повышение уровня лептина при ЦМВИ в гомогенате плаценты является одной из возможных причин развития фетоплацентарной недостаточности [4].

Таким образом, можно полагать, что в условиях ЦМВИ нарушаются механизмы регулирования передачи жирных кислот из периферической крови матери в кровь развивающегося плода через плаценту. Содержание лептина при беременности является важным показателем, несущим информацию не только об энергетических запасах материнского организма, но и о состоянии фетоплацентарного комплекса.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Карелина О.Б., Артымук Н.В. Особенности состояния фетоплацентарного комплекса у женщин с гипоталамическим синдромом // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 1 (47). – С. 75–78.

Karelina OB, Artymuk NV. (2006). Features of the state of the fetoplacental complex in women with hypothalamic syndrome [Osobennosti sostoyaniya fetoplatsentarnogo kompleksa u zhenshchin s gipotalamicheskim sindromom]. *Bulleten' Vostочно-Sibirskogo nauchnogo centra*, 1 (47), 75–78.

2. Передереева Е.В., Лушникова А.А., Фрыкин А.Д., Пароконная А.А. Гормон лептин и проблемы репродукции // Злокачественные опухоли. – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 35–39.

Peredereeva EV, Lushnikova AA, Frykin AD, Parokonnaya AA. (2012). Leptin and reproductive problems [Gormon leptin i problemy reproduktivnoy]. *Zlokachestvennye opukholi*, 2 (1), 35–39.

3. Серов В.Н., Сидельникова В.М. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в практике врача акушера-гинеколога. – М., 2008. – 24 с.

Serov VN, Sidelnikova VM. (2008). Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the practical work of an obstetrician-gynecologist [*Omega-3 polinenasyshchennyye zhirnyye kisloty v praktike vracha akushera-ginekologa*]. Moskva, 24 p.

4. Способ определения фетоплацентарной недостаточности у беременных, перенесших в III триместре гестации обострение цитомегаловирусной инфекции: Пат. 2492815 Рос. Федерация; МПК A61B 10/00 (2006.01), G01N 33/48 (2006.01) / Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Сибирского отделения РАН. – № 2012120132/14; заявл. 15.02.2012, опубл. 20.09.2013. – Бюл. № 26.

Lutsenko MT, Andrievskaya IA, Ishutina NA. (2013). A method for determining fetoplacental insufficiency in pregnant women after exacerbation of cytomegalovirus infection in the third trimester of pregnancy: Patent of the Russian Federation N 2492815 [*Sposob opredeleniya fetoplatsentarnoy nedostatochnosti u beremennykh, perenessikh v III trimestre gestatsii obostrenie tsitomegalovirusnoy infektsii: Pat. 2492815 Ros. Federatsiya*].

5. Цибулькин А.П., Фарман А.Н., Меркулова Л.М. Гормональная активность лептина в условиях неосложненной и осложненной беременности // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 9. – С. 6а-6.

Tsibulkin AP, Farman AN, Merkulova LM. (2008). Hormonal activity of leptin in uncomplicated and complicated pregnancy [Gormonal'naya aktivnost' leptina v usloviyakh neoslozhnennoy i oslozhnennoy beremennosti]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, (9), 6a-6.

6. Basar S, Datta Roy AK. (2012). Leptin induces tube formation in first-trimester extra villous trophoblast cells. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 164 (1), 24–29.

7. Carren JP, Dubacy JP-J. (1978.) Adaptation of a microscale method to the microscale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts. *Chromatography*, 151, 384–390.

8. Cunningham P, McDermott L. (2009). Long chain PUFA transport in human term placenta. *J. Nutr.*, 139 (4), 636–639.

9. Folch J, Lees M, Sloane GH. (1957). A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *Biology Chemistry*, 226, 497–509.

10. Haggarty P. (2004). Effect of placental function on fatty acid requirements during. *Am. J. Clin. Nutr.*, 58, 1559–1570.

11. Jansson T, Myatt L, Powell TL. (2009). The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult. *Curr. Vasc. Pharmacology*, 7 (4), 521–533.

12. Jensen CL. (2006). Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. *Am. J. Clin. Nutrition*, 83 (6), 1452–1457.

13. Kampf JP, Cupp D, Kleinfeld AM. (2006). Different mechanisms of free fatty acid flip-flop and dissociation revealed by temperature and molecular species depen-

dence of transport across lipid vesicles. *J. Biol. Chemical*, 281, 21566-21574.

14. Lager S. (2010). Cytokine and lipids in pregnancy – effects on developmental programming and placental nutrient transfer: Doctoral thesis. Gothenburg, 68.

15. Lepsch J, Farias DR, Vazjdos S. (2016). Serum saturated fatty acid decreases plasma adiponectin and increases leptin throughout pregnancy in dependently of BMI. *Nutrition*. 32 (7-8), 740-747.

Сведения об авторах

Information about the authors

Ишутина Наталия Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; тел. (4162) 77-28-15; e-mail: ishutina-na@mail.ru)

Ishutina Nataliya Alexandrovna – Doctor of Biological Sciences, Leading Research Officer at the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration (675000, Blagoveshchensk, ul. Kalinina, 22; tel. (4162) 77-28-15; e-mail: ishutina-na@mail.ru)

Луценко Михаил Тимофеевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (e-mail: lucenkomt@mail.ru)

Lutsenko Mikhail Timofeevich – Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration (e-mail: lucenkomt@mail.ru)

Андриевская Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru)

Andrievskaya Irina Anatolyevna – Doctor of Biological Sciences, Professor of RAS, Chief Research Officer at the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration (e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru)

Дорофиев Николай Николаевич – кандидат медицинских наук, старший научный, сотрудник ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (e-mail: dorofienko-nn@mail.ru)

Dorofienko Nikolay Nikolaevich – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer at the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration (e-mail: dorofienko-nn@mail.ru)