

УДК 618.3:547.218.7]578.825.12:616-036.12

DOI: 10.12737/article_59360ed81f4757.61165334

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ДОКОЗАГЕКСАЕНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С РЕАКТИВАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**Н.А.Ишутина***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ****SUMMARY**

Методом газожидкостной хроматографии проведено исследование динамики изменений концентрации докозагексаеновой кислоты в периферической крови у 96 беременных в I, во II и III триместрах гестации при реактивации хронической цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). Группу сравнения составили женщины с физиологическим течением беременности, сопоставимые по сроку и возрасту с основной группой. Материалом для исследований служила периферическая кровь (плазма и мембрана эритроцитов). Для изучения исследуемых показателей в мембране эритроцитов в качестве коагулянта использовался гепарин. В ходе исследования было установлено, что при реактивации хронической ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1:1600) содержание докозагексаеновой кислоты в плазме периферической крови беременных женщин снижалось в I триместре на 31% ($p<0,001$), во II триместре на 25% ($p<0,001$), и на 38% ($p<0,001$) к концу срока гестации по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. В мембране эритроцитов содержание данной кислоты уменьшалось в I триместре на 29% ($p<0,001$), во II триместре на 16% ($p<0,001$), и на 29% ($p<0,001$) в III триместре, по отношению к группе контроля. Выявленная динамика изменений концентрации докозагексаеновой кислоты у беременных с ЦМВИ будет способствовать недостаточному переносу данной кислоты из крови матери в кровь плода через плаценту. Поэтому наши исследования показывают, что оптимальный баланс в крови и достаточное содержание в пище докозагексаеновой кислоты необходимо для нормального созревания и функционирования здорового организма. Продукты, содержащие докозагексаеновую кислоту, должны занимать особое место в диете беременных женщин, так как она оказывает влияние на формирование плода. Однако, учитывая, что пищевые источники кислот ω -3 семейства довольно ограничены и соотношение ω -6/ ω -3 в рационе современного человека далеко от оптимального, мы рекомендуем назначать женщинам с реактивацией ЦМВИ в период гестации биологически активные добавки к пище, обогащающие рацион полиненасыщенных жирных кислот.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, докозагексаеновая кислота.

DYNAMICS OF CHANGES OF CONCENTRATION OF DOCOSAHEXAENOIC ACID IN PERIPHERAL BLOOD IN PREGNANCY WITH REACTIVATION OF CHRONIC CYTOMEGALOVIRUS INFECTION**N.A.Ishutina***Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The dynamics of docosahexaenoic acid in 96 pregnant women in I, II and III trimesters of gestation during the reactivation of chronic cytomegalovirus infection (CMVI) was studied by gas-liquid chromatography. The comparison group consisted of women with physiological pregnancy, comparable in age and stage of gestation with the main group. The material for research was peripheral blood (plasma and erythrocyte membrane) which was taken from the ulnar vein in the morning on an empty stomach. Heparin was used as an anticoagulant. The study found that with the reactivation of chronic CMVI (IgG antibody titer to CMV 1:1600), the content of docosahexaenoic acid in plasma of peripheral blood of pregnant women decreased in the first trimester by 31% ($p<0.001$), in the II trimester by 25% ($p<0.001$), and by 38% ($p<0.001$) by the end of the gestation period, in comparison with the control group. In the erythrocyte membrane, the content of this acid decreased by 29% in the first trimester ($p<0.001$), by 16% in the second trimester ($p<0.001$), and by 29% ($p<0.001$) in the III trimester, in comparison with the control group. The revealed dynamics of changes in the concentration of docosahexaenoic acid in pregnant women with CMVI will contribute to insufficient transfer of this acid from the mother's blood to the fetal blood through the placenta. Therefore, our studies show that the optimal balance in the blood and a sufficient dietary intake of docosahexaenoic acid is necessary for the normal maturation and functioning of a healthy body. Products containing docosahexaenoic acid should take a special place in the diet of pregnant women, as it affects the formation of the fetus. However, given that the food sources of the acids of the ω -3 family are rather limited and the ratio ω -6/ ω -3 in the diet of a modern person is far from optimal, we recommend that women with reactivation of CMVI during gestation should have biologically active dietary supplements that enrich the diet with polyunsaturated fatty acids.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, docosahexaenoic acid.

Докозагексаеновая кислота (ДКГ) относится к длинноцепочечным полиненасыщенным жирным кислотам (ПНЖК), которые были идентифицированы как важные определяющие факторы эмбрионального роста и развития. Они влияют на многие клеточные и физиологические процессы, так как служат мембранными компонентами, предшественниками эйкозаноидов и активаторами ядерных рецепторов. Эти процессы включают рост нервных клеток и передачи сигналов, рост и дифференциацию адипоцитов, функцию регуляторных Т-клеток [8].

Наряду с арахидоновой кислотой, ДКГ является доминирующей жирной кислотой в составе серого вещества коры головного мозга человека, служит важнейшим субстратом для структурного и функционального развития нервной системы плода и новорожденного. Она оказывает влияние на такие физические свойства мембран нейронов, как текучесть, проницаемость, а также необходима для транспорта ионов и нейромедиаторов [7].

Роль ПНЖК особенно велика во внутриутробном периоде и на ранних этапах развития ребенка, когда производные эйкозаноидов – нейротрансмиттеры осуществляют важнейшую функцию в качестве стимуляторов нейро- и синаптогенеза, а также миграции нейронов, оказывая влияние на развитие головного мозга и зрительного анализатора [1].

Исходя из основополагающей роли ПНЖК в формировании головного мозга и зрительного анализатора развивающегося плода можно утверждать, что достаточное поступление ДКГ во время беременности и в ранний неонатальный период принципиально важно для последующего функционирования организма ребенка. Избыток или недостаток данной кислоты может привести к неблагоприятным последствиям для плода и новорожденного ребенка. В связи с вышеизложенным была сформулирована цель работы: изучить динамику изменений концентрации ДГК в периферической крови беременных на различных этапах гестации при реактивации хронической цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ).

Материалы и методы исследования

Проведено исследование содержания ДГК у 96 беременных женщин в I, во II и III триместрах гестации в возрасте 21-38 лет с установленным диагнозом хронической ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1:1600) – основная группа. Клинический диагноз «обострение хронической ЦМВИ» устанавливался при комплексном исследовании периферической крови на наличие IgM или четырехкратного и более нарастание титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней, индекса avidности более 65%, а также ДНК ЦМВ. Верификация ЦМВ, определение типоспецифических антител, индекса avidности осуществлялось методами иммуноферментного анализа на спектрофотометре Stat Fax-2010 с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-

Бест» (Новосибирск), выявление ДНК ЦМВ проводилось методами ПЦР на аппарате ДТ-96 с использованием наборов НПО «ДНК-технология» (Москва). В группу сравнения вошли 96 женщин с физиологическим течением беременности, сопоставимых по сроку и возрасту с основной группой.

Материалом для исследования служили плазма и мембраны эритроцитов периферической крови, которая забиралась у пациентов из локтевой вены утром натощак. Для изучения исследуемых показателей в мембране эритроцитов в качестве коагулянта использовали гепарин.

Липиды из мембраны эритроцитов экстрагировали по методу Фолча [9]. Метилловые эфиры ДГК определяли методом газожидкостной хроматографии на хроматографе Кристалл 2000 м (Россия) с пламенно-ионизационным детектором. Обсчет и идентификацию пиков выполняли с помощью программно-аппаратного комплекса Хроматэк Аналитик 2,5 по временам удерживания с использованием стандартов фирмы «Supelco» (США). Количественный расчет хроматограмм проводили методом внутренней нормализации путем определения площадей пиков анализируемых компонентов и их доли (в относительных %) в общей сумме площадей пиков метилированных продуктов высших жирных кислот.

Исследования проводили с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008г., правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №226. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепризнанными нормами международного права. От всех здоровых и больных лиц было получено информированное согласие.

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 принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении концентрации ДГК у беременных с реактивацией хронической ЦМВИ получены данные, представленные в таблице.

Оценивая метаболизм ДГК в организме беременных с герпесвирусной инфекцией, следует отметить достаточно высокий уровень снижения ее концентрации, как в плазме периферической крови, так и в мембранах эритроцитов на протяжении всего периода гестации.

Таблица

Концентрация ДГК в периферической крови (% от суммы) у беременных с реактивацией ЦМВИ (M±m)

Группы		Плазма	Мембраны эритроцитов
I триместр	Контрольная группа	8,83±0,04	8,54±0,04
	Основная группа	6,10±0,04*	6,11±0,04*
II триместр	Контрольная группа	8,40±0,03	7,92±0,03
	Основная группа	6,32±0,03*	6,63±0,03*
III триместр	Контрольная группа	8,90±0,04	8,31±0,04
	Основная группа	5,91±0,02*	5,86±0,02*

Примечание: * – различия по отношению к контролю статистически значимые при $p < 0,001$.

Так, в I триместре концентрация ДГК в плазме крови беременных основной группы снижалась по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы на 31% ($p < 0,001$), во II триместре на 25% ($p < 0,001$), и на 38% ($p < 0,001$) к концу срока гестации. В мембранах эритроцитов женщин основной группы концентрация ДГК по отношению к группе контроля в I триместре снижалась на 29% ($p < 0,001$), во II триместре на 16% ($p < 0,001$) и в III триместре на 29% ($p < 0,001$). Динамику изменений можно объяснить тем, что при реактивации хронической ЦМВИ инициируются процессы перекисного окисления липидов [3] и активные формы кислорода, образующиеся в ходе свободно-радикальных реакций, атакуя мембрану, разрушают ненасыщенные жирные кислоты с наибольшим числом двойных связей, тем самым способствуя элиминации их из мембран.

ДГК – главный структурный компонент оболочки нервных клеток, который обеспечивает проведение нервного импульса от органов и тканей к головному мозгу и обратно. Она поддерживает нервную систему на протяжении всей жизни. Особенно это важно в период с 20 недели беременности, когда закладывается нервная трубка и активно развивается головной мозг плода [12].

Учитывая главную роль ДГК в функциях головного мозга и зрительного анализатора можно полагать, что недостаточное ее содержание в крови матери будет являться причиной нарушения плацентарного транспорта данной кислоты в развивающийся плод, и в дальнейшем может сказаться на умственных способностях детей.

Это было доказано при изучении влияния потребления ω -3 ПНЖК во время беременности и в период лактации на деятельность головного мозга. Было показано, что добавка ω -3 кислот в рацион питания беременных имеет много благоприятных эффектов: способствует пролонгированию беременности и, соответственно, увеличению массы тела новорожденных детей [10]; повышению остроты зрения, снижению гиперактивности и повышению когнитивных функций и внимания у детей [11].

ДГК формирует адекватную ответную реакцию организма на действие внешних патогенных факторов, регулирует липидный обмен, предупреждая развитие

воспаления [6]. При дефиците в клетках ДГК меняется синтез и биологическая активность эйкозаноидов, которые изменяют секрецию одновалентных катионов в канальцах почек, активируют агрегацию тромбоцитов и воспаление [4].

Таким образом, выявленная динамика изменения концентрации ДГК в липидах клеточных мембран затрудняет функционирование липидного бислоя не только мембраны эритроцитов, но и тканей плаценты [2, 5], и может закончиться плацентарной дисфункцией, тем самым вызывая гестационные осложнения.

Заключение

При реактивации хронической ЦМВИ в период гестации (с высоким по агрессивности течением – титр антител IgG к ЦМВ 1:1600) в периферической крови беременных выявлялось снижение концентрации ДГК, способствующее нарушению ее переноса в кровь плода, следовательно, ребенок может родиться с различного рода осложнениями. Поэтому наши исследования показывают, что оптимальный баланс в крови и достаточное содержание в пище ДГК необходимы для нормального созревания и функционирования здорового организма. Продукты, содержащие ДГК, должны занимать особое место в диете беременных женщин, так как последняя оказывает влияние на формирование плода. Однако учитывая, что пищевые источники ПНЖК ω -3 довольно ограничены и соотношение ω -6/ ω -3 в рационе современного человека далеко от оптимального, мы рекомендуем назначать женщинам с реактивацией ЦМВИ в период гестации биологически активные добавки к пище, обогащающие рацион ПНЖК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровик Т.Э., Грибакин С.Г., Семенова Н.Н., Степанова Т.Н., Звонкова Н.Г. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты и их роль в детском питании. Обзор литературы. // Вопросы современной педиатрии. 2012. Т.11, №4. С.21–28. DOI:10.15690/vsp.v11i4.355
2. Ишутина Н.А. Докозагексаеновая кислота у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции // Актуальные проблемы современной науки. 2012. Т.1, №1. С.29–31.

3. Ишутина Н.А., Дорофиев Н.Н. Пероксидация липидов при беременности, осложненной цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. Вып.54. С.66–69.

4. Катаев А.Е., Алейникова Т.Л. Эйкозаноиды и воспаление // Современная ревматология. 2016. №4. С.73–86.

5. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Соловьева А.С. Фетоплацентарная система при обострении герпес-вирусной инфекции во время беременности. Благовещенск, 2010. 245 с.

6. Шилина Н.М., Конь И.Я. Современные представления о физиологических и метаболических функциях полиненасыщенных жирных кислот // Вопросы детской диетологии. 2004. Т.2, №6. С.25–30.

7. Agostoni C. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in the first year of life // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008. Vol.47, Suppl.2. P.41–44.

8. Demmelmair H., Koletzko B. Importance of fatty acids in the perinatal period // *World Rev. Nutr. Dietary.* 2015. Vol.112. P.31–47.

9. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // *J. Biol. Chem.* 1957. Vol.226, №1. P.497–509.

10. Markides M., Gibson R.A. Long-chain polyunsaturated fatty acid requirements during pregnancy and lactation // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol.71, Suppl.1. P.307–311.

11. Smithers L.G., Gibson R.A., McPhee A., Makrides M. Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol.88, №4. P.1049–1056.

12. Wurtman R.J. A nutrient combination that can affect synapse formation // *Nutrients.* 2014. Vol.6, №4. P.1701–1710.

REFERENCES

1. Borovik T.E., Gribakin S.G., Semenova N.N., Stepanova T.N., Zvonkova N.G. Long-chain polyunsaturated fatty acids and their role in children nourishment. Lit-

erature review. *Current pediatrics* 2012; 11(4):21–28 (in Russian). DOI:10.15690/vsp.v11i4.355

2. Ishutina N.A. Docosahexaenoic acid in pregnant women with exacerbation of herpes-viral infection. *Aktual'nye problemy sovremennoy nauki* 2012; 1(1):29–31 (in Russian).

3. 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).

4. Kataev A.E., Aleynikova T.L. Eicosanoids and inflammation. *Sovremennaya revmatologiya* 2016; 4:73–86 (in Russian).

5. Lutsenko M.T., Andrievkaya I.A., Dovzhikova I.V., Solov'eva A.S. Fetoplacental system with exacerbation of herpes-viral infection during pregnancy. *Blagoveschensk;* 2010 (in Russian).

6. Shilina N.M., Kon' I.Ya. Modern ideas about the physiological and metabolic functions of polyunsaturated fatty acids. *Voprosy detskoy dietologii* 2004; 2(6):25–30 (in Russian).

7. Agostoni C. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in the first year of life. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008; 47(Suppl.2):41–44.

8. Demmelmair H., Koletzko B. Importance of fatty acids in the perinatal period. *World Rev. Nutr. Diet.* 2015; 112: 31–47.

9. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 1957; 226(1):497–509.

10. Markides M., Gibson R.A. Long-chain polyunsaturated fatty acid requirements during pregnancy and lactation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(Suppl.1):307–311.

11. Smithers L.G., Gibson R.A., McPhee A., Makrides M. Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88(4):1049–1056.

12. Wurtman R.J. A nutrient combination that can affect synapse formation. *Nutrients* 2014; 6(4):1701–1710.

Поступила 19.04.2017

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, ScD, 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