

© Н.А. ДРУККЕР, Т.Н. ПОГОРЕЛОВА

УДК 618.3=6:618.11=008.61] = 07:618.36.939.15

Н.А. ДРУККЕР, Т.Н. ПОГОРЕЛОВА

### **ЖИРНО-КИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ФОСФОЛИПИДОВ МЕМБРАН ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С ГИПОФУНКЦИЕЙ ЯИЧНИКОВ В АНАМНЕЗЕ**

Лаборатория биохимии и радиоиммунологических исследований НИИ акушерства и педиатрии Минздравмедпрома РФ, Ростов-на-Дону

Гормональный дисбаланс, являющийся одной из главных причин в цепи нарушений в организме беременных, страдавших ранее бесплодием, осложняется нарушением ряда структурных систем плаценты, ответственных за регуляцию многих процессов. Среди них важная роль принадлежит биомембранам, компонентами которых являются фосфолипиды. Последние могут оказывать влияние на функциональную активность клетки, подвергаясь метаболическим превращениям с освобождением арахидоновой кислоты, являющейся предшественником таких биологически активных веществ, как простагландины [4, 7, 8].

Поскольку физико-химические свойства фосфолипидов во многом определяются набором входящих в их состав жирных кислот, нами было изучено содержание последних в мембранах плацент женщин с индуцированной беременностью на фоне гипопункции яичников различного генеза.

**Методика.** Плазматические мембраны плаценты выделяли по методу [17], позволяющему получать мембраны микроворсин синцитиотрофобласта плаценты. Степень чистоты препарата проверяли с помощью определения активности маркерных ферментов: 5-нуклеотидазы (КФ 3.1.3.5) и Na, K-АТФазы (КФ 3.6.1.3) [2, 14]. Экстракцию мембранных липидов проводили по Фолчу [16]. Жирные кислоты, входящие в состав фосфолипидов, после их метилирования [13] определяли в газожидкостном хроматографе "Hitachi" с плазменно-ионизационным детектором. Идентификацию пиков осуществляли с помощью стандартных смесей (GLC mixture, фирма "Merk", Германия) по времени удержания в сравнении со свидетелями и данными литературы [5].

**Результаты и обсуждение.** Исследовано 135 плацент женщин с индуцированной беременностью, страдавших бесплодием в течение 2-6 лет. В качестве контроля исследовано 30 плацент соматически здоровых женщин, полученных после нормальных своевременных родов (1-я группа). В зависимости от причины бесплодия женщины были разделены на 3 группы. Беременные с ановуляцией в анамнезе составили 2-ю группу, с неполноценной лютеиновой фазой (НЛФ) менструального цикла — 3-ю группу, женщины с синдромом поликистозных яичников (ПКЯ) вошли в 4-ю группу.

Результаты проведенных исследований жирно-кислотного состава фосфолипидов плацентарных мембран представлены в таблице. Кроме жирных кислот, указанных в таблице, обнаружены также лауриновая (C 12:0), пальмитоолеиновая (C 16:2) и др., в том числе и неидентифицированные.

Доминирующими кислотами в фосфолипидах мембран плаценты во

**Жирно-кислотный состав фосфолипидов (в % от общего содержания) мембран плаценты у женщин с физиологической и индуцированной беременностью ( $M \pm m$ )**

Показатель		Группа			
		1-я (контрольная)	2-я	3-я	4-я
Миристиновая кислота	(14:0)	0,8±0,06	0,7±0,08	0,69±0,09	0,6±0,07
Пальмитиновая кислота	(16:0)	32,1±2,2	31,1±2,2	31,9±2,1	34,5±2,0
Маргариновая кислота	(17:0)	1,48±0,3	1,39±0,3	1,49±0,3	1,51±0,3
Стеариновая кислота	(18:0)	24,1±1,1	28,1±1,2*	30,4±1,1*	30,2±1,0*
Олеиновая кислота	(18:1)	10,3±1,0	12,9±0,8*	14,0±1,1*	14,4±1,2*
Линолевая кислота	(18:2)	2,1±1,0	1,0±0,2*	1,59±0,1*	1,7±0,2*
Линоленовая кислота	(18:3)	1,2±0,3	0,98±0,3	1,1±0,2	1,1±0,3
Арахидиновая кислота	(20:0)	1,44±0,2	1,38±0,3	1,55±0,3	1,5±0,2
Эйкозамоноеновая кислота	(20:1)	2,1±0,2	2,1±0,3	2,1±0,2	2,0±0,3
Эйкозатриеновая кислота	(20:3)	0,92±0,1	0,89±0,1	1,1±0,1	0,99±0,1
Арахидоновая кислота	(20:4)	2,66±0,1	3,94±0,3*	2,1±0,1*	3,67±0,3*
Насыщенные кислоты		59,92±2,6	62,67±2,5	66,03±2,0	68,31±2,7*
Ненасыщенные кислоты		18,28±1,1	20,83±2,1	20,41±2,2	23,85±1,2*
Коэффициент насыщенности		3,27±0,15	3,00±0,2	3,2±0,3	2,86±0,08*

Примечание. Звездочка — различия достоверны по сравнению с контролем.

всех исследованных случаях явились пальмитиновая (16:0), стеариновая (18:0), олеиновая (18:1), которые обычно преобладают и во всех других тканях человека. Исключение составляют уровень арахидоновой кислоты (20:4). Содержание последней превышает показатели линолевой кислоты, которая в липидах мембран других тканей обычно представлена в больших количествах, чем арахидоновая кислота [9].

Наличие более высокого уровня полиненасыщенной арахидоновой кислоты, играющей важную роль в функционировании плаценты, относительно других жирных кислот является, очевидно, особенностью плазматических мембран этого органа.

Сопоставление результатов исследования жирно-кислотного спектра фосфолипидов мембран плаценты в группах женщин с индуцированной беременностью и без таковой показало следующее (см. таблицу). У женщин 2-й группы процентное содержание стеариновой, олеиновой, арахидоновой кислот было достоверно выше ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  соответственно) контрольных значений при одновременном снижении уровня линолевой кислоты ( $p < 0,01$ ). Коэффициент насыщенности (отношение суммарного количества насыщенных кислот к ненасыщенным) в плаценте данного контингента женщин составил  $3,0 \pm 0,2$  против  $3,27 \pm 0,18$  в норме. Данная динамика обусловлена нарастанием содержания ненасыщенной арахидоновой кислоты. Функциональная значимость этого соединения, являющаяся следствием его высокой ненасыщенности, общеизвестна. Арахидоновая кислота служит источником ряда биологически активных веществ, таких как простагландины и простациклины, играющие важную роль во время беременности.

Причиной указанных выше изменений может быть нарушение ряда биохимических процессов и прежде всего окислительная модификация молекул фосфолипидов (активация перекисного окисления липидов), имеющая место в этих условиях [3].

Необходимо отметить, что увеличение содержания ненасыщенных жирных кислот и снижение полиненасыщенных считается деструктивным признаком и наблюдается при старении [1, 11]. В данных условиях уровень полиеновой арахидоновой кислоты, как указывалось выше, значительно превышал норму.

Можно полагать, что при доношенной беременности на фоне гормонального дисбаланса наблюдается не только деструктивные, но и адаптивные перестройки. В организме животных и человека наряду с механизмом, обеспечивающим гидролиз фосфолипидов клеточных структур, существуют механизмы, препятствующие накоплению высокотоксичных продуктов их деградации — лизофосфолипидов и жирных кислот, в частности процессы ацилирования. Причем лизофосфолипиды ацилируются в присутствии арахидоновой кислоты со скоростью, в 50 раз превышающей скорость ацилирования в присутствии насыщенных кислот [15]. Адаптивный характер структурных перестроек в мембранах обеспечивает достаточно эффективное функционирование мембранно-связанных ферментов в плаценте в условиях эстрогенного дефицита. Полученные данные хорошо согласуются с развиваемым представлением об усложнении функций плаценты по мере развития беременности и подготовки к родам [6, 10, 12], в котором отвергается встречающийся до настоящего термин “старение плаценты”.

Анализ результатов, полученных при исследовании плацент пациенток 3-й группы, показал, что обнаруженные отклонения в жирно-кислотном составе фосфолипидов носили несколько иной характер. Так, концентрация насыщенной стеариновой и моносодной олеиновой кислот повышалась относительно нормы ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$  соответственно). Содержание полиненасыщенной арахидоновой кислоты снижалось ( $p < 0,01$ ) в отличие от такового в фосфолипидах мембран плаценты женщин 2-й группы. Количество линолевой кислоты также оказалось сниженным ( $p < 0,01$ ). Степень выраженности количественных структурных изменений в плацентах женщин данной группы наглядно демонстрирует суммарное количество тех жирных кислот, в уровне которых наблюдались отклонения. Их содержание составило 48% от общего уровня жирных кислот (в норме эта величина равна 39%). В предыдущей группе женщин с индуцированной беременностью данный показатель достигал 46,6%. Причем коэффициент насыщенности не отличался от физиологического показателя. Обнаруженное явление, очевидно, носит адаптивный характер, обеспечивая структурно-функциональную стабильность плацентарных мембран и способствуя в итоге вынашиванию беременности.

Низкое содержание арахидоновой кислоты в фосфолипидах плацентарных мембран женщин 3-й группы обусловлено, по-видимому, с одной стороны, более активным использованием ее в синтезе простагландинов  $E_1$ , уровень которых превышал контрольные данные, а также был выше их уровня во 2-й и 4-й группах [3]. С другой стороны, возможно, блокируется образование арахидоновой кислоты из линолевой в связи с низким содержанием последней, а также имеющим место у этих женщин

дефицитом кислорода [6], необходимого для осуществления данной реакции. Следует подчеркнуть, что многочисленные выполняемые плацентой функции подвергаются дополнительной нагрузке в процессе родоразрешения, в частности в результате усиленного синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты. Выявленная специфика метаболизма арахидоновой кислоты обусловила особенности родового акта. Так, в данной группе женщин слабость родовых сил развилась в 2 раза реже (в 10% случаев), чем у женщин 2-й группы (в 20% случаев).

Изменение жирно-кислотного спектра фосфолипидов мембран плаценты, очевидно, в значительной степени связано со снижением в крови женщин данной группы эндогенных естественных антиоксидантов — эстрогенов. Содержание эстрадиола в крови было снижено в течение всей беременности. В свою очередь выявленная динамика жирно-кислотного спектра фосфолипидов затрудняет функционирование липидного слоя клеток плаценты, участвующих в процессах включения (с первоначальным этапом “узнавания”) и транспорта стероидных гормонов.

Следствием структурных изменений мембран плаценты в исследуемых условиях является нарушение прежде всего ее гормонсинтетической функции, о чем свидетельствует содержание специфических для фетоплацентарного комплекса гормонов. Так, по нашим данным, уровень прогестерона, который после первой трети беременности синтезируется большей частью в плаценте, в течение всей беременности не достигал контрольных цифр, как и уровень специфического для этого органа гормона — плацентарного лактогена.

Результаты исследований жирно-кислотного спектра фосфолипидов мембран плаценты у женщин 4-й группы показали наличие изменений в количественном составе наиболее значимых для липидной структуры соединений (см. таблицу). Содержание стеариновой, арахидоновой и олеиновой кислот было выше нормы ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) соответственно). Наряду с этим концентрация линолевой кислоты снижалась относительно физиологических значений ( $p < 0,05$ ). Суммарное содержание жирных кислот, в концентрации которых отмечались отклонения, составило 50% против 39% в норме. Коэффициент насыщенности при этом составлял  $2,86 \pm 0,28$ . Снижение этого важного показателя обусловлено более выраженным нарастанием концентрации ненасыщенных жирных кислот по сравнению с таковым насыщенных.

Сопоставление полученных результатов позволяет отметить однозначное повышение в фосфолипидах плацентарных мембран у женщин всех групп с индуцированной беременностью уровня одной из доминирующих насыщенных кислот — стеариновой, моносодержащей олеиновой, а также снижение содержания диеновой линолевой кислоты. Содержание полиненасыщенной арахидоновой кислоты повышалось у женщин в анамнезе с ановуляцией и синдромом ПКЯ, у пациенток с индуцированной беременностью на фоне НЛФ оно снижалось. Количественные изменения уровня насыщенной пальмитиновой кислоты были менее выражены, лишь в 4-й группе обнаружена тенденция к его увеличению.

Заслуживает внимания факт наиболее выраженных отклонений жирно-кислотного спектра в мембранных фосфолипидах плацент женщин с индуцированной беременностью на фоне синдрома ПКЯ (условия наиболее выраженного эстрагенного дефицита на протяжении всей беременности).



Таким образом, в мембранах плацент женщин с индуцированной беременностью обнаружены изменения в жирно-кислотном составе фосфолипидов. Последние сочетались со значительными отклонениями в уровне специфических для фетоплацентарного комплекса гормонов: прогестерона, эстрадиола, плацентарного лактогена, свидетельствующими о нарушении гормоносинтетической функции фетоплацентарного комплекса.

Выявленные изменения в химическом составе плазматических мембран у женщин с индуцированной беременностью на фоне гипофункции яичников свидетельствуют о необходимости проведения им мембрано-протекторной терапии для нормализации деятельности фетоплацентарного комплекса в целом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бабенко Н.Л. // Укр. биохим. журн. — 1991. — Т. 63, № 1. — С. 50-56.
2. Глебов Р.Н., Дмитриева Н.М. // Биохимия. — 1974. — Т. 39, № 4. — С. 822-827.
3. Друкер Н.А. // Диагностика, терапия и профилактика эндокринно-обменных нарушений у женщин и детей. — М., 1990. — С. 39-42.
4. Евстигнева Р.Н. // Всесоюзный биохимический съезд, 5-й: Тезисы докладов симпозиума. — М., 1985. — Т. 1. — С. 169.
5. Кейтс М. Техника липидологии. — М., 1975.
6. Крукиер И.И. Биохимическая характеристика мембран плаценты при физиологической беременности и гипоксических состояниях: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Ростов-н/Д., 1992.
7. Ланкин В.З. // Укр. биохим. журн. — 1984. — Т. 56, № 3. — С. 317-331.
8. Ланкин В.З. // Всесоюзный биохимический съезд, 5-й: Тезисы докладов симпозиума. — М., 1985. — Т. 1. — С. 227-228.
9. Мохов В.М., Блюдин Ю.Л. // Вопр. мед. химии. — 1987. — № 3. — С. 38-42.
10. Погорелова Т.Н. Особенности аминокислотного и белкового обмена гемохориальной плаценты человека и животных в процессе ее развития: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 1984.
11. Потапенко Р.И., Сабко В.Е., Богацкая Л.Н. // Укр. биохим. журн. — 1990. — Т. 62, № 5. — С. 77-80.
12. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. — Киев, 1987.
13. Сняк К.М., Оргель М.Я., Крук В.И. // Лаб. дело. — 1976. — № 1. — С. 37-41.
14. Шеклик Э. Клиническая ферментология. — Варшава, 1966.
15. Baker R.R., Chang H.-Y. // Biochim. biophys. Acta. — 1983. — Vol. 753, № 1. — P. 1-9.
16. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G. // J. biol. Chem. — 1957. — Vol. 226. — P. 497-509.
17. Smith N.C., Bruch M.G. // Med. Biol. — 1978. — Vol. 56. — P. 272-276.

Поступила 01.09.94

#### THE FATTY ACID COMPOSITION OF PLACENTAL MEMBRANOUS PHOSPHOLIPIDS IN FEMALES WITH A HISTORY OF OVARIAN HYPOFUNCTION

N. A. Drukker, T. N. Pogorelova

Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov-on-Don

The fatty acid composition of plasma membranes in the placenta of induced-pregnancy females with ovarian hypofunction was studied. Palmitinic, stearinic, and oleic acids were prevalent in the placental membranes. The content of arachidonic acid was higher than that of linolic acid which was in greater quantities in the membranous lipids of other tissues than arachidonic acid. The changes found in the fatty acid composition of placental membranous phospholipids were associated with the deviations in the levels of this organ-specific hormones progesterone and placental lactogen.