

Профиль жирных кислот плазмы крови беременных женщин как биомаркер риска невынашивания беременности в условиях Севера

О.Н. Колосова^{1,*}, Е.С. Хлебный¹, Н.В. Баишева²

¹Институт биологических проблем криолитозоны ФИЦ ЯНЦ СО РАН, Якутск, Россия

²Мединститут Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

*kolosova.olga8@inbox.ru

Аннотация. Различные классы жирных кислот (ЖК) плазмы крови беременных женщин в условиях Севера выполняют тройную нагрузку, обеспечивая оптимальную адаптацию организма к экстремальным климатогеофизическим условиям, участвуя в сложнейших перестройках, происходящих в организме женщин в этот период, и обеспечивая питание, рост и развитие плода. Целью настоящей работы является исследование профиля ЖК плазмы крови беременных женщин с целью идентификации биомаркеров риска невынашивания беременности в условиях Севера. Исследована плазма крови 56 женщин-добровольцев, находящихся в первом триместре беременности. По критерию степени акушерского риска все исследуемые были разделены на две группы: группа 1 «Здоровые» ($n = 24$), группа 2 «Риск» ($n = 32$). Идентификацию и определение концентрации ЖК в образцах плазмы крови проводили методом газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Были идентифицированы 32 ЖК плазмы крови. Выявлено высокое содержание насыщенных ЖК (более 80 % от суммы ЖК) в обеих обследуемых группах. Установлено, что особенности содержания индивидуальных ЖК плазмы крови беременных женщин в первом триместре могут служить биомаркерами риска невынашивания беременности на Севере: 1) соотношение содержания пальмитиновой/олеиновой ЖК ниже 17,6 ед; 2) более низкое (в 2,51 раза) содержание короткоцепочечных и длинноцепочечных ЖК, чем у женщин с нормально протекающей беременностью; 3) процентное содержание α -линоленовой ЖК в 2,4 раза более низкое, чем у здоровых беременных женщин; 4) более низкое суммарное (Σ) содержание ω 3-ПНЖК (ниже 0,02 %), чем у здоровых беременных женщин; 5) соотношение суммарного содержания $\Sigma\omega$ 6-ПНЖК/ $\Sigma\omega$ 3-ПНЖК равное или больше 74:1. Используя соответствующие биологически активные добавки или корректируя рацион питания беременных женщин в первом триместре в соответствии с индивидуальным профилем ЖК, вероятно, можно повысить долю вынашивания беременности и рождения здоровых детей в условиях Севера.

Ключевые слова: адаптация, Север, индивидуальные жирные кислоты, биомаркеры, газожидкостная хроматография с масс-спектрометрией, беременные женщины, риск невынашивания, 1 триместр, питание.

Благодарности. Исследование было проведено в рамках проекта VI.62.1.8. «Разработка биопрепаратов из тканей растений и животных Якутии на основе изучения особенностей их биохимического состава и механизмов адаптации к условиям Севера» (№ 0376-2019-0005 регистрационный номер АААА-А17-117020110055-3) Института биологических проблем криолитозоны ФИЦ ЯНЦ СО РАН и проекта № 0297-2020-0013 «Исследование психофизиологических, функциональных и биоритмологических механизмов адаптации человека (коренных и приезжих жителей) в условиях Арктики и Субарктики» госзадания № 0297-2020-0013 ФИЦ ЯНЦ СО РАН.

Введение

Экстремальные климатогеофизические факторы (гелиогеомагнитные возмущения, резко-континентальный климат, холод, специфический фотопериодизм и др.), оказывающие влияние на

организм человека в условиях Севера, могут становиться еще более стрессующими в периоды метаболических перестроек в организме. Наиболее оптимальное и экономное в экстремальных условиях функционирование организма основа-

но на предпочтительном использовании в биоэнергетических процессах липидов. Поэтому одной из основных особенностей эколого-физиологических механизмов адаптации организма жителей Севера является белково-липидный тип обмена веществ [1–3]. Структурными элементами липидов являются жирные кислоты (ЖК), которые обеспечивают жизнедеятельность организма человека и его взаимодействие с окружающей средой, принимая участие практически во всех важнейших физиологических процессах. ЖК являются основными источниками энергии в условиях Севера, вовлечены в процессы обеспечения целостности клеточных мембран, в регуляцию воспалительных процессов, экспрессию генов и т. д. [4–7]

Нормальное протекание беременности определяет здоровое внутриутробное развитие человека и оказывает влияние на всю последующую жизнь. Обеспеченность плода жирными кислотами зависит от содержания их в плазме крови матери [7–9]. ЖК, являясь важнейшими энергетическими субстратами, особенно на Севере, участвуют в метаболических, регуляторных и структурных процессах.

Во время беременности в организме происходят серьезные метаболические перестройки, направленные на сохранение здоровья женщины в этот период и обеспечение растущего плода кислородом, питательными веществами, необходимыми для его нормального роста и развития. Известно, что наиболее чувствительным к влияниям условий внешней среды и воздействию неблагоприятных факторов организм беременной женщины становится на ранних сроках, когда и происходит закладка основных органов и систем плода. В этот период повышается риск невынашивания беременности, особенно в экстремальных условиях окружающей среды. Результаты проведенных ранее исследований показывают, что в течение первых 10 недель беременности начинает увеличиваться общее содержание жирных кислот в плазме крови. Беременность, как правило, ассоциируется с выраженной гиперлипидемией, и предполагается, что повышенные концентрации липидов улучшают доступ плода к насыщенным жирным кислотам (НЖК) [10]. Различия в профиле ЖК плазмы крови беременной женщины могут влиять на функцию плаценты, на рост и здоровье ребенка даже после рождения [8, 11].

Жирные кислоты можно разделить по количеству двойных связей (ДС), на основании функциональных свойств и того, с какими целями клетки используют их *in vivo*: 1) НЖК – насыщенные ЖК, которые не имеют ДС; 2) МНЖК – мононенасыщенные ЖК, имеющие одну ДС; 3) ПНЖК – полиненасыщенные ЖК содержат 2 и более ДС. Клетки организма синтезируют биологически активные гуморальные медиаторы, такие как эйкозаноиды, только из ПНЖК. Кроме того, ЖК делятся на короткоцепочечные, имеющие длину, равную С4–С8 атомам углерода; среднецепочечные – С10–С14; длинноцепочечные – С16–С22 и очень длинноцепочечные ЖК – С22–С26.

В последние годы большое внимание уделяется выявлению специфических эффектов индивидуальных ЖК и их роли в качестве биомаркеров функционального состояния организма. Целью настоящей работы является исследование профиля жирных кислот плазмы крови беременных женщин с целью идентификации биомаркеров риска невынашивания беременности в условиях Севера.

Материалы и методы

Исследована плазма крови 56 женщин, находящихся в первом триместре беременности, состоящих на учете по беременности в Центре охраны здоровья семьи и ребенка г. Якутск, женской консультации № 1 Поликлиники № 1. По критерию степени акушерского риска все исследуемые были разделены на две группы: группа 1 «Здоровые» – практически здоровые женщины с нормально протекающей беременностью ($n = 24$), группа 2 «Риск» – женщины, относящиеся к группе риска по невынашиванию беременности ($n = 32$). Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике ЯНЦ КМП РАН. Подписанное информированное согласие было получено от каждого участника исследований.

Идентификацию и определение концентрации ЖК в образцах плазмы крови проводили методом газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС) [12]. Для получения метиловых эфиров ЖК использовали метод кислотного гидролиза. 100 мкл сыворотки вносили в герметичные контейнеры, добавляли 1 мл 2,5%-го метанольного раствора H_2SO_4 и помещали на 1 ч в термошейкер при 80 °С и 1000 об/мин. После охлаждения до комнатной температуры (20 °С) к полученному раствору добавляли 1 мл

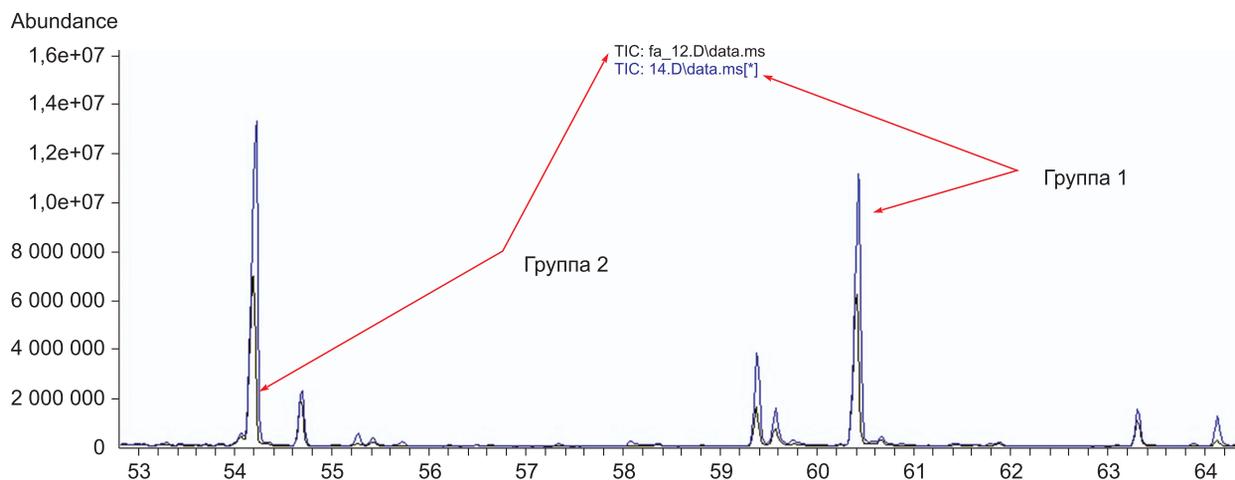


Рис. 1. Пики жирных кислот на типичной хроматограмме, полученной методом ГХ-МС: группа 1 «Здоровые» – синий цвет, группа 2 «Риск» – черный цвет.

Fig. 1. Peaks of fatty acids on typical chromatograms obtained by GC-MS: group 1 «Health» – blue, group 2 «Risk» – black.

0,9%-го раствора NaCl. Далее метиловые эфиры жирных кислот экстрагировали 0,5 мл гексана. Полученную смесь помещали в шейкер на 1 мин, затем центрифугировали 1 мин при 10 тыс. об./мин. Метиловые эфиры жирных кислот отбирали декантацией из супернатанта. Для анализа отбирали 200 мкл.

Гексановый экстракт эфиров ЖК помещали в автосамплер хроматографа «МАЭСТРО» 7820/5975, построенного на базе газового хроматографа Agilent 7820 и масс-спектрометрического детектора 5975 того же производителя. Для разделения использовали капиллярную колонку HP-INNOWax (30 м, 0,25 мм, 0,25 мкм), скорость газа-носителя (гелий) 2 мл/мин. Для ввода пробы объемом 10 мкл использовали лайнер без деления потока, температура инжектора 270 °С. Температурная программа разделения: 40 °С (5 мин); 250 °С (4 °С/мин, 5 мин). Температура линии, соединяющей хроматограф и масс-спектрометр, 270 °С, температура источника ионов – 230 °С, температура детектора – 150 °С. Регистрацию осуществляли по полному ионному току (режим SCAN).

Идентификацию (рис. 1) метиловых эфиров ЖК проводили с использованием набора стандартов метиловых эфиров ЖК фирмы Supelco. 37-Component FAME Mix (кат. номер 18919-1MP).

Были идентифицированы следующие 32 ЖК (по классам): насыщенные (НЖК; C6:0, C8:0, C10:0, C11:0, C12:0, C13:0, C14:0, C15:0, C16:0, C17:0, C18:0, C20:0, C21:0, C22:0, C23:0, C24:0); мононенасыщенные (МНЖК; C14:1, C15:1, C16:1,

C18:1, C20:1, C22:1); цис-*n*-6 полиненасыщенные (ω 6-ПНЖК; C18:2, C18:3, C20:2, C20:3, C20:4, C22:2); и цис-*n*-3 полиненасыщенные (ω 3-ПНЖК; C18:3, C20:3, C20:5). Состав ЖК выражали в процентах от общего количества идентифицированных ЖК и логарифмически преобразовывали по мере необходимости для нормализации.

Статистическая обработка материала произведена с использованием статистической программы «StatPlus 2007» для операционной системы Microsoft Office 2007, а также программного пакета IBM.SPSS.Statistiks.v22. При оценке всей совокупности вычислялись средние значения (M) и значения средних ошибок средних арифметических (m). Оценка значимости различий средних величин сравнивали по критерию Стьюдента для не связанных между собой вариационных рядов (группа 1 – «Здоровые» и группа 2 – «Риск»). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Содержание индивидуальных ЖК в исследуемых группах беременных женщин, постоянно проживающих в условиях Севера, показано в таблице.

Самую большую долю среди всех ЖК занимает C16:0 пальмитиновая НЖК, которая составляет более 48 % в обеих исследуемых группах. Связано это с тем, что C16:0 синтезируется в каждой клетке организма из ацетата без образования промежуточных по длине ЖК, но митохондрии ее использовать активно не способны.

ПРОФИЛЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН КАК БИОМАРКЕР РИСКА

Содержание некоторых жирных кислот в плазме крови беременных женщин
(% от суммы жирных кислот $M \pm m$)

The content of some fatty acids in the blood plasma of pregnant women (% of the total fatty acids $M \pm m$)

Химический класс Chemical class	Жирная кислота Fatty acids	Группа 1 «Здоровые» Group 1 «Healthy»	Группа 2 «Риск» Group 2 «Risk»	
1	2	3	4	5
НЖК SFA	Капроновая Hexanoic acid, C6:0	0,024±0,005	0,010± 0,002	p = 0,012
НЖК SFA	Каприловая Caprylic acid, C8:0	0,010± 0,003	0,003±0,001	p = 0,031
НЖК SFA	Каприновая Capric acid, C10:0	0,007±0,002	0,002±0,001	p = 0,029
НЖК SFA	Ундециловая Undecanoic acid, C11:0	0,002±0,001	0,001±0,001	
НЖК SFA	Лауриновая Lauric acid, C12:0	0,009±0,003	0,004±0,001	p = 0,029
НЖК SFA	Тридекановая Tridecanoic acid, C13:0	0,008±0,003	0,001±0,001	p = 0,031
НЖК SFA	Миристиновая Myristic acid, C14:0	0,004±0,002	0,006±0,002	
ω5-МНЖК ω5-MUSFA	Миростелеиновая Myristoleic acid, C14:1	0,089±0,071	0,055±0,085	
НЖК SFA	Пентадекановая Pentadecanoic acid, C15:0	0,068±0,017	0,025±0,012	p = 0,043
НЖК SFA	Цис-10-пентадекановая cis-10-Pentadecenoic acid, C15:1	0,030±0,009	0,011±0,004	
НЖК SFA	Пальмитиновая Palmitic acid, C16:0	48,938±0,641	48,588±1,895	
ω7-МНЖК ω7-MUSFA	Пальмитолеиновая Palmitoleic acid, C16:1Δ7	14,944±0,265	15,136±0,62	
НЖК SFA	Маргаритиновая Heptadecanoic acid, C17:0	0,163±0,041	0,104±0,073	
ω7-МНЖК ω7-MUSFA	Цис-10-гептадекановая cis-10-Heptadecenoic, C17:1Δ10	0,023±0,006	0,003±0,001	p = 0,002
ω6-ПНЖК ω6-PUSFA	γ-Линоленовая γ-Linolenic acid, C18:3Δ6,9,12	0,032±0,01	0,001±0,001	p = 0,003
ω6-ПНЖК ω6-PUSFA	Линолевая Linoleic acid, C18:2Δ9,12	0,103±0,031	0,125±0,04	
ω9-МНЖК ω9-MUSFA	Олеиновая Oleic acid, C 18:1Δ9	2,364±0,655	2,775±0,676	
ω3-ПНЖК ω3-PUSFA	Альфа-линоленовая Linolenic acid, C18:3Δ3	0,031±0,008	0,013±0,003	p = 0,039
НЖК SFA	Стеариновая Stearic acid, C18:0	31,834±1,008	31,949±2,548	
ω6-ПНЖК ω6-PUSFA	Арахидоновая Arachidonic acid, C20:4Δ5,8,11,14	0,069±0,023	0,042±0,034	
ω3-ПНЖК ω3-PUSFA	Цис-5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая cis-5,8,11,14,17-Eicosapenoic acid, C20:5Δ5,8,11,14,17	0,011±0,004	0,002±0,001	p = 0,034

1	2	3	4	5
ω6-ПНЖК ω6-PUSFA	Цис-8,11,14-эйкозатриеновая cis-8,11,14 -Eicosatrienic acid, C22:3Δ11,14,17	0,022±0,009	0,002±0,001	p = 0,032
ω6- ПНЖК ω6-PUSFA	Цис-11,14-экозодиеновая cis-11-14-Eicosadienoic acid, C20:2Δ11,14	0,003±0,002	0,006±0,003	
ω9-МНЖК ω9-MUSFA	Цис-11-эйкозеновая cis-11-Eicosenoic acid, C 20:1Δ11	0,017±0,003	0,014±0,005	
ω3-ПНЖК ω3-PUSFA	Цис-11,14,17-эйкозатриеновая cis-11-14-17-Eicosatrienic acid, C22:3Δ11,14,17	0,008±0,002	0,002±0,001	p = 0,009
НЖК SFA	Арахидиновая Arachidic acid, C20:0	0,062±0,069	0,044±0,056	
НЖК SFA	Генэкозановая Heneicosanoic acid C21:0	0,007±0,002	0,013±0,005	
ω6-ПНЖК ω6-PUSFA	Цис-13,16-докозодиеновая cis-13,16-Docosadienoic acid, C22:2Δ13,16	1,128±0,315	1,098±0,249	
ω9-МНЖК ω9-MUSFA	Эруковая Erucic acid, C22:1Δ9	0,018±0,005	0,006±0,002	p = 0,049
НЖК SFA	Бегеновая Behenic acid, C22:0	0,008±0,002	0,002±0,001	p = 0,009
НЖК SFA	Трикозановая Tricosanoic acid, C23:0	0,009±0,003	0,002±0,001	p = 0,031
НЖК SFA	Лигноцеридовая Lignoceric acid, C24:0	0,003±0,002	0,002±0,001	

Примечание. НЖК – насыщенные жирные кислоты, МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

Notes. SFA – saturated fatty acid, MUSFA – monounsaturated fatty acid, PUSFA – polyunsaturated fatty acid.

При использовании в качестве основного субстрата пальмитиновой ЖК возможности митохондрий нарабатывать аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ) ниже, чем при использовании олеиновой кислоты, которая относится к классу ω-9-МНЖК. В то же время, олеиновую кислоту митохондрии способны поглощать активно, нарабатывая максимальное количество АТФ [13–15]. В обеих исследуемых группах процентное содержание пальмитиновой кислоты выше, чем олеиновой (см. таблицу). У беременных женщин 2 группы «Риск» отношение содержания пальмитиновой ЖК к олеиновой МНЖК (пальмитиновая, С16:0/ олеиновая, С 18:1Δ9) ниже, чем в 1 группе «Здоровые» (рис. 2).

Данное соотношение ЖК определяется, прежде всего, поступлением ЖК с пищей: НЖК по-

ступают при поедании пищи животного происхождения, а МНЖК и ПНЖК при преобладании в рационе растительной пищи и растительных масел. И, во-вторых, вероятно, большей необходимостью поступления у беременных энергетического субстрата (С16:0) в организм интенсивно растущего плода.

Известно, что чем выше данное отношение, тем ниже риск формирования атероматоза интимы артерий, развития ишемической болезни сердца и других патологий сердечно-сосудистой системы, системы кровоснабжения органов и тканей, включая кровоснабжение растущего плода. Следовательно, более низкая величина данного параметра в группе «Риск» обуславливает некоторое ухудшение кровоснабжения растущего организма [13, 17, 18].

ПРОФИЛЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН КАК БИОМАРКЕР РИСКА

Суммарное (Σ) содержание НЖК в плазме крови беременных женщин на Севере составляет в группе «Здоровые» 81,1 %, в группе «Риск» 80,6 % (рис. 3), что выше, чем у беременных женщин в других регионах и небеременных практически здоровых людей на Севере, на 10–30 % [19–20]. Содержание короткоцепочечных и длинноцепочечных ЖК в группе «Риск» в 2,51 раза ниже, чем у женщин группы «Здоровые» (см. табл. 1). Недавние исследования показали, что короткоцепочечные и среднецепочечные ЖК играют важную роль в материнско-эмбриональном метаболизме [14]. В диетах женщин, которые родили недоношенных детей (35–37 недель), или тех, кто родил в срок, но с низкой массой тела, было выявлено меньшее потребление среднецепочечных и короткоцепочечных ЖК, по сравнению с женщинами, которые родили здоровых новорожденных.

В плазме крови беременных женщин (см. таблицу) группы «Риск» процентное содержание α -линоленовой ЖК в 2,4 раза ниже, чем в группе «Здоровые» ($p = 0,039$). Данная кислота относится к незаменимым, поскольку не синтезируется в организме. Основная роль незаменимых ЖК в организме человека состоит в том, что они являются предшественниками физиологически значимых длинноцепочечных ПНЖК с 20–22 атомами углерода [21, 22].

Содержание ПНЖК в плазме крови в обеих исследуемых группах беременных женщин в усло-

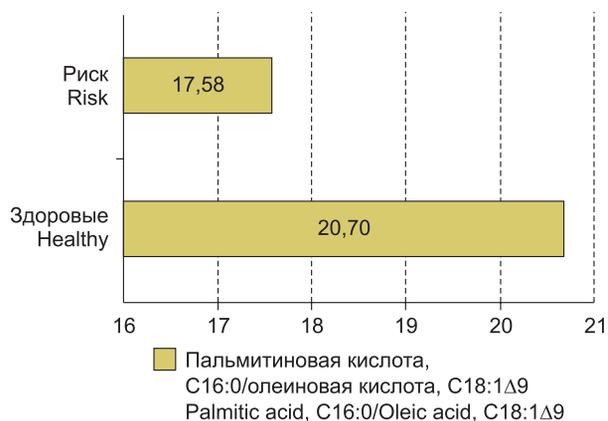


Рис. 2. Соотношения концентраций пальмитиновой кислоты C16:0 к олеиновой (C18:1Δ9) ω9-МНЖК в исследованных группах беременных женщин (ед.).

Fig. 2. The ratio of the content of palmitic acid C16:0 SFA to oleic acid C18: 1 ω9-MUSFA in the studied groups of pregnant women (units).

виях Севера практически не различается и составляет примерно 1,4 % (см. рис. 3). Но при анализе различных классов ПНЖК (рис. 4, а) выявляется достоверно более низкое суммарное (Σ) содержание ω3-ПНЖК в группе «Риск» ($p = 0,049$).

Если НЖК и некоторые МНЖК (например, олеиновая кислота) могут синтезироваться в организме развивающегося плода, то ПНЖК, особенно длинноцепочечные, плод получает только из организма матери [13]. Длинноцепочечные ПНЖК оказывают влияние на многие клеточные

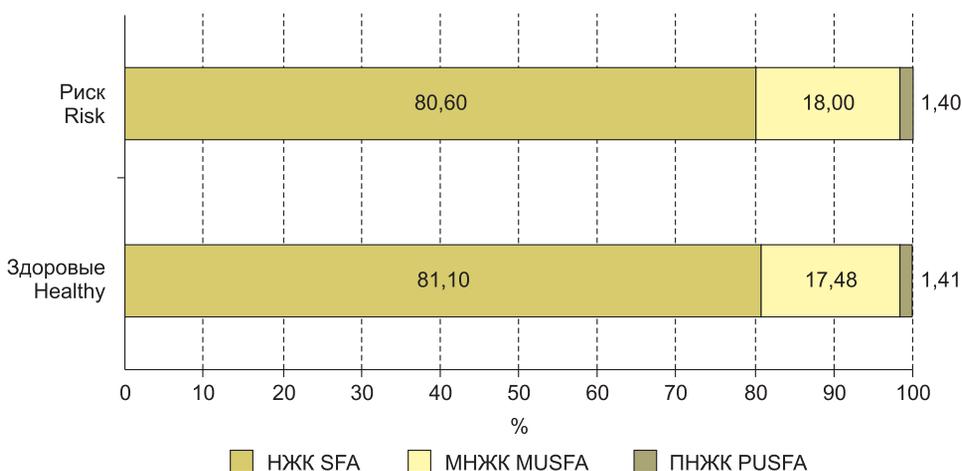


Рис. 3. Процентное распределение разных классов жирных кислот (НЖК, МНЖК, ПНЖК) в плазме крови беременных женщин группы «Риск» и «Здоровые».

Fig. 3. The percentage of different classes of fatty acids (SFA, MUSFA, PUSFA) in the blood plasma of pregnant women of the «Risk» and «Health» groups.

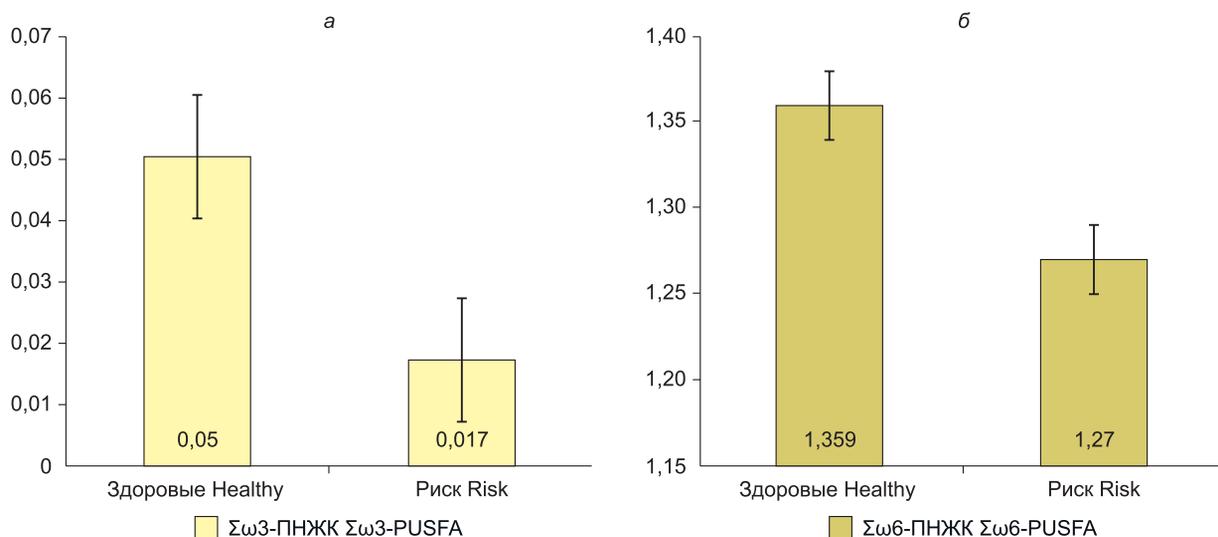


Рис. 4. Процентное содержание различных классов жирных кислот $\Sigma\omega 3$ -ПНЖК (а) и $\Sigma\omega 6$ -ПНЖК (б) в плазме крови беременных женщин группы «Риск» и «Здоровые».

Fig. 4. Percentage of different classes of fatty acids $\Sigma\omega 3$ -PUSFA (a) and $\Sigma\omega 6$ -PUSFA (б) in the blood plasma of pregnant women of the «Risk» and «Health» groups.

и физиологические процессы развивающегося плода, поскольку служат мембранными компонентами, предшественниками эйкозаноидов и активаторов ядерных рецепторов.

Экспериментальные исследования показали, что дефицит $\omega 3$ -ЖК вызывает уменьшение раз-

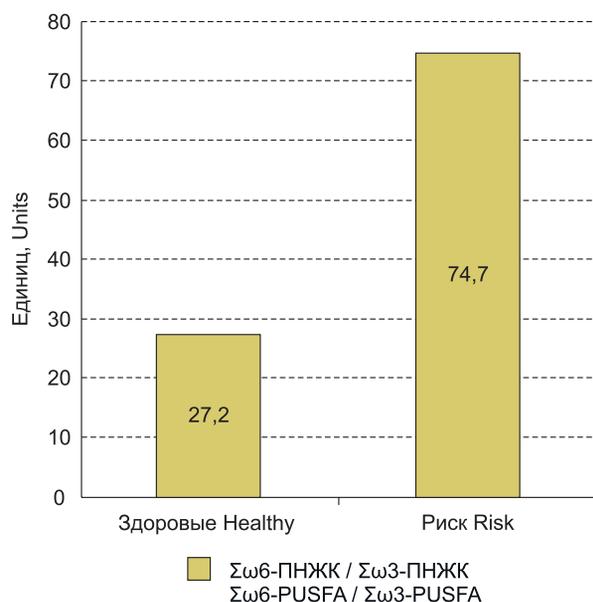


Рис. 5. Соотношение суммарного содержания $\Sigma\omega 6$ -ПНЖК / $\Sigma\omega 3$ -ПНЖК в изученных группах беременных женщин (ед.).

Fig. 5. The ratio of the total content of $\Sigma\omega 6$ -PUSFA / $\Sigma\omega 3$ -PUSFA in the studied groups of pregnant women (units).

меров нейронов и ветвления дендритов [23]. Оптимальное содержание и соотношение ПНЖК обеспечивает правильное физическое развитие плода, а также развивающихся структур ЦНС.

Исследовано соотношение $\Sigma\omega 6$ -ПНЖК/ $\Sigma\omega 3$ -ПНЖК в обследуемых группах (рис. 5).

Выявлено повышение этого параметра у беременных женщин, постоянно проживающих в условиях Севера, по сравнению с нормой (при нормально протекающей беременности в других регионах составляет 10:1) [17, 24]. В группе «Здоровые» соотношение $\Sigma\omega 6$ -ПНЖК/ $\Sigma\omega 3$ -ПНЖК в 2,72 раза превышает норму (27,2:1), а группе «Риск» увеличивается в 7,47 раза (74,7:1). Согласно литературным данным, повышение соотношения $\Sigma\omega 6$ -ПНЖК/ $\Sigma\omega 3$ -ПНЖК сопровождается снижением антиоксидантной активности и интенсификацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) [17]. Возможно увеличение количества МНЖК в группе «Риск» по сравнению с группой «Здоровые» (см. рис. 3) может быть связано с их защитной или адаптивной ролью против окисления клеточной мембраны, имеющей место у беременных женщин данной группы. Известно, что по сравнению с ПНЖК, МНЖК более устойчивы к окислительному стрессу [17, 24, 25].

Заключение

Таким образом, результаты исследований профиля ЖК плазмы крови у беременных женщин в

первом триместре беременности (8–12 неделя), постоянно проживающих в регионе высоких широт на Севере, свидетельствуют о наличии особенностей в содержании у них индивидуальных ЖК. Различные классы ЖК плазмы крови беременных женщин в условиях Севера выполняют тройную нагрузку, обеспечивая оптимальную адаптацию организма к экстремальным климатогеофизическим условиям, участвуя в сложнейших перестройках, происходящих в организме женщин в этот период и обеспечивая питание, рост и развитие плода. Специфические экологические условия Севера, сопряженные с повышенными энергетическими тратами, определяют высокое содержание НЖК (80,0 % от суммы ЖК) уже в первый триместр беременности в группе женщин с нормально протекающей беременностью. Вероятно также, что повышение содержания НЖК в плазме крови беременных женщин способствует адекватному поступлению высокоэнергетических субстратов и оптимальному питанию плода.

В группе «Здоровые» у 92 % женщин беременность завершилась родами в срок, у 8 % проведена экстренная или плановая операция. В группе «Риск» беременность завершилась родами в срок у 54 % женщин, у 24 % проведена экстренная или плановая операция и у 22 % – произошел выкидыш. Следовательно изменение содержания в плазме крови индивидуальных жирных кислот может привести к неблагоприятным последствиям для плода. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что особенности содержания индивидуальных жирных кислот плазмы крови беременных женщин в первом триместре могут служить биомаркерами риска невынашивания беременности на Севере: 1) соотношение содержания пальмитиновой/олеиновой МЖК ниже 17,6 ед.; 2) содержание короткоцепочечных и длинноцепочечных ЖК в 2,51 раза ниже, чем у женщин с нормально протекающей беременностью; 3) процентное содержание α -линоленовой ЖК в 2,4 раза более ниже, чем у здоровых беременных женщин; 4) более низкое суммарное (Σ) содержание ω 3-ПНЖК (ниже 0,02%), чем у здоровых беременных женщин; 5) соотношение суммарного содержания $\Sigma\omega$ 6-ПНЖК/ $\Sigma\omega$ 3-ПНЖК, равное или больше 74:1. Используя соответствующие биологически активные добавки или корректируя рацион питания беременных женщин в первом триместре в

соответствии с индивидуальным профилем ЖК, вероятно, можно повысить долю вынашивания беременности и рождения здоровых детей в условиях Севера.

Литература

1. Бойко Е.П. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. Екатеринбург: УрО РАН, 2005. 190 с.
2. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации. Л.: Медицина, 1978. 189 с.
3. Коробицын А.А., Банникова Р.В., Гудков А.Б., Вязьмин А.М., Шахова В.А. Медико-экологические аспекты образа жизни северян // Экология человека. 1999. № 2. С. 46–48.
4. Людина А.Ю., Потолицына Н.Н., Есева Т.В. и др. Влияние образа жизни и характера питания на профиль жирных кислот плазмы крови уроженцев европейского Севера // Известия Самарского НЦ РАН. 2012. Т. 14, № 5. С. 557–560.
5. Voortman T., Tielemans M.J., Stroobant W., Schoufour J.D., Kieft-de Jong J.C., Steenweg-de Graaff J., van den Hooven E.H., Tiemeier H., Jaddoe V. W.V., Franco O.H. Plasma fatty acid patterns during pregnancy and child's growth, body composition, and cardiometabolic health: The Generation R Study // Clinical Nutrition. 2018. Vol. 37, Iss. 3. P. 984–992.
6. Jensen C.L. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 83, No. 6. P.1452–1457.
7. Owen C.G., Martin R.M., Whincup P.H., Smith G.D., Cook D.G. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence // Pediatrics. 2005. Vol. 115 (5). P. 1367–1377.
8. Much D., Brunner S., Vollhardt C., Schmid D., Sedlmeier E.M., Bruderl M. Effect of dietary intervention to reduce the n-6/n-3 fatty acid ratio on maternal and fetal fatty acid profile and its relation to offspring growth and body composition at 1 year of age // Eur. J. Clin. Nutr. 2013. Vol. 67, No. 3. P. 282–290.
9. Simopoulos A.P. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development // Am. J. Clin. Nutr. 1991. Vol. 54 (3). P. 438–463.
10. Moon J., Harvey C., Robinson S.M., Ntani G., Davies J.H., Inskip H.M. Maternal plasma polyunsaturated fatty acid status in late pregnancy is associated with offspring body composition in childhood // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98 (1). P. 299–307.
11. Sun Q., Ma J., Campos H., Hankinson S.E., Hu F.B. Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women // Am. J. Clin. Nutr. 2007. Vol. 86. P. 74–81.
12. Ullah R., Murphy B., Dorich B., Richter B., Srinivasan K. Fat extraction from acid- and base-hydro-

lyzed food samples using accelerated solvent extraction // *J. Agric. Food Chem.* 2011. Vol. 59. P. 2169–2174.

13. *Ишутина Н.А.* Роль жирных кислот в эмбриональном развитии (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып. 69. С. 107–114.

14. *Рожкова Т.А., Ариповская А.В., Яровая Е.Б., Каминная В.И., Кухарчук В.В., Титов В.Н.* Индивидуальные жирные кислоты плазмы крови: биологическая роль субстратов, параметры количества и качества, диагностика атеросклероза и атероматоза // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017. Т. 62, № 11. С. 655–665.

15. *Arab L., Akbar J.* Biomarkers and the measurement of fatty acids // *Public Health Nutr.* 2002. Vol. 5. P. 865–871.

16. *Vidakovic A.J., Gishti O., Voortman T., Felix J.F., Williams M.A., Hofman A.* Maternal plasma PUFA concentrations during pregnancy and childhood adiposity: the Generation R Study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2016. Vol. 103. P. 1017–1025.

17. *Ишутина Н.А.* Жирные кислоты как источники энергии при беременности и их метаболизм в условиях герпес-вирусной инфекции // *Фундаментальные исследования.* 2012. № 4-2. С. 278–282.

18. *Luan H., Meng N., Liu P., Fu J., Chen X., Rao W., et al.* Non-targeted metabolomics and lipidomics LC-MS data from maternal plasma of 180 healthy pregnant women // *GigaScience.* 2015. Vol. 4(1). P. 1–10.

19. *Люденина А.Ю., Потопицына Н.Н., Солонин Ю.Г., Осадчук Л.В., Гуторова Н.В., Петрова П.Г., Троев И.П., Остобунаев В.В., Бойко Е.П.* Липидный

профиль у мужчин коми и якутской этнической принадлежности с избыточной массой тела и ожирением // *Экология человека.* 2014. № 1. С. 13–19.

20. *Савельев В.В., Винокуров М.М., Колосова О.Н., Кершенгольц Б.М., Хлебный Е.С.* Некоторые особенности изменений липидного состава крови у больных панкреонекрозом в свете ранней диагностики заболевания // *Дальневосточный медицинский журнал.* 2018. № 2. С. 38–44.

21. *Campos H., Baylin A., Willett W.C.* α -Linolenic acid and risk of nonfatal acute myocardial infarction // *Circulation.* 2008. Vol. 118. P. 339–345.

22. *Del Gobbo L.C., Imamura F., Aslibekyan S., Marklund M., Virtanen J.K., Wennberg M., Yakoob M.Y., Chiuve S.E., Dela Cruz L., Frazier-Wood A.C.* Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Biomarkers and coronary heart disease: Pooling Project of 19 Cohort Studies // *JAMA Int. Med.* 2016. Vol. 176. P. 1155–1166.

23. *Baylin A., Kim M.K., Donovan-Palmer A., Siles X., Dougherty L., Tocco P., Campos H.* Fasting whole blood as a biomarker of essential fatty acid intake in epidemiologic studies: Comparison with adipose tissue and plasma // *Am. J. Epidemiol.* 2005. Vol. 162. P. 373–381.

24. *Jensen C.L.* Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 83, No. 6. P. 1452–1457.

25. *Pranger I.G., Joustra M.L., Corpeleijn E., Muskiet F.A.J., Kema I.P., Oude Elferink S., Singh-Povel C., Bakker S.J.L.* Fatty acids as biomarkers of total dairy and dairy fat intakes: A systematic review and meta-analysis // *Nutr. Rev.* 2019. Vol. 77. P. 46–63.

Поступила в редакцию 28.08.2020

Принята к публикации 22.10.2020

Об авторах

КОЛОСОВА Ольга Николаевна, профессор, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН, 677013, Якутск, ул. Ойунского, 27, Россия,

<https://orcid.org/0000-0002-6965-2600>, kololgonik@gmail.com;

ХЛЕБНЫЙ Ефим Сергеевич, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН, 677013, Якутск, ул. Ойунского, 27, Россия,

<https://orcid.org/0000-0003-1119-7235>, chicloon@gmail.com;

БАИШЕВА Нюргюяна Васильевна, старший преподаватель, Медицинский институт, Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, 677013, Якутск, ул. Ойунского, 27, Россия, kosmos80-80@mail.ru.

Информация для цитирования

Колосова О.Н., Хлебный Е.С., Баишева Н.В. Профиль жирных кислот плазмы крови беременных женщин как биомаркер риска невынашивания беременности в условиях Севера // *Природные ресурсы Арктики и Субарктики.* 2020, Т. 25, № 4. С. 100–110. <https://doi.org/10.31242/2618-9712-2020-25-4-8>

Fatty acid profile in the blood plasma of pregnant women as a biomarker of the risk of miscarriage in the North

O.N. Kolosova^{1,*}, E.S. Khlebny¹, N.V. Baisheva²

¹Institute for Biological Problems of Cryolithozone SB RAS, Yakutsk, Russia

²Medical Institute of the North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

*kolosova.olga8@nbox.ru

Abstract. Different classes of fatty acids (FA) in the blood plasma of pregnant women in the North perform a triple load, ensuring optimal adaptation of the body to extreme climatic and geophysical conditions, participating in the most complex rearrangements in the body of women during this period and providing nutrition, growth and development of the fetus. The aim of this work was to study the FA profile of the blood plasma of pregnant women in order to identify biomarkers of the risk of miscarriage in the North. The blood plasma of 56 female volunteers in the first trimester of pregnancy was studied. According to the criterion of the degree of obstetric risk, all the subjects were divided into 2 groups: group 1 «Healthy» (n = 24), group 2 «Risk» (n = 32). The identification and determination of the concentration of fatty acids in the samples of blood plasma were carried out by gas-liquid chromatography with mass spectrometry. 32 plasma fatty acids were identified. A high content of saturated fatty acids (more than 80 % of the total fatty acids) was revealed in both study groups. It was established that the features of the content of individual FAs in the blood plasma of pregnant women in the first trimester can serve as biomarkers of the risk of miscarriage in the North: 1) the ratio of the content of palmitic/oleic FA is lower than 17.6 units; 2) 2.51 times lower content of short-chain and long-chain fatty acids than in women with normal pregnancy; 3) the percentage of α -linolenic PSFA is 2.4 times lower than that of healthy pregnant women; 4) lower (below 0.02 %) total (Σ) content of ω 3-polyunsaturated FA (ω 3-PUSFA) than in healthy pregnant women; 5) the ratio of the total content of $\Sigma\omega$ 6-PUSFA / $\Sigma\omega$ 3-PUSFA equal to or higher than 74:1. By using appropriate dietary supplements or by adjusting the diet of pregnant women in the first trimester in accordance with the individual FA profile, it is possible to increase the percentage of healthy pregnancy and the birth of healthy children in the North.

Key words: Adaptation, North, individual fatty acids, biomarkers, gas-liquid chromatography with mass spectrometry, pregnant women, risk of miscarriage, 1 trimester, nutrition.

Acknowledgements. The study was carried out within the framework of project VI.62.1.8. "Development of biological products from tissues of plants and animals of Yakutia based on the study of the peculiarities of their biochemical composition and mechanisms of adaptation to the conditions of the North" (No. 0376-2019-0005 registration number AAAA-A17-117020110055-3) of the Institute of Biological Problems of Cryolithozone, Federal Research Center of YSC SB RAS and the project No. 0297-2020-0013 "Study of psychophysiological, functional and biorhythmological mechanisms of human adaptation (indigenous and newcomers) in the Arctic and Subarctic" state order No. 0297-2020-0013.

References

1. Bojko E.R. Fiziologo-biohimicheskie osnovy zhiznedejatel'nosti cheloveka na Severe. Ekaterinburg: UrO RAN, 2005. 190 p.
2. Panin L.E. Energeticheskie aspekty adaptatsii. L.: Medicina, 1978. 189 p.
3. Korobicyn A.A., Bannikova R.V., Gudkov A.B., Vyaz'min A.M., SHahova V.A. Mediko-ekologicheskie aspekty obraza zhizni severyan // Ekologiya cheloveka. 1999. No. 2. P. 46–48.
4. Lyudinina A.Yu., Potolicyna N.N., Eseva T.V. i dr. Vliyaniye obraza zhizni i haraktera pitaniya na profil' zhirnykh kislot plazmy krovi urozhencev evropejskogo Severa // Izv. Samarskogo NC RAN. 2012. Vol. 14, No. 5. P. 557–560
5. Voortman T., Tielemans M.J., Stroobant W., Schoufour J.D., Kieft-de Jong J.C., Steenweg-de Graaff J., van den Hooven E.H., Tiemeier H., Jaddoe V. W.V., Franco O.H. Plasma fatty acid patterns during pregnancy and child's growth, body composition, and cardiometabolic health: The Generation R Study // Clinical Nutrition. 2018. Vol. 37, Iss. 3. P. 984–992.
6. Jensen C.L. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 83, No. 6. P. 1452–1457.

7. Owen C.G., Martin R.M., Whincup P.H., Smith G.D., Cook D.G. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence // *Pediatrics*. 2005. Vol. 115 (5). P. 1367–1377.
8. Much D., Brunner S., Vollhardt C., Schmid D., Sedlmeier E.M., Bruderl M. Effect of dietary intervention to reduce the n-6/n-3 fatty acid ratio on maternal and fetal fatty acid profile and its relation to offspring growth and body composition at 1 year of age // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 67, No. 3. P. 282–290.
9. Simopoulos A.P. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development // *Am J Clin Nutr.* 1991. Vol. 54 (3). P. 438–463.
10. Moon J., Harvey C., Robinson S.M., Ntani G., Davies J.H., Inskip H.M. Maternal plasma polyunsaturated fatty acid status in late pregnancy is associated with offspring body composition in childhood // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98 (1). P. 299–307.
11. Sun Q., Ma J., Campos H., Hankinson S.E., Hu F.B. Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 86. P. 74–81.
12. Ullah R., Murphy B., Dorich B., Richter B., Srinivasan K. Fat extraction from acid- and base-hydrolyzed food samples using accelerated solvent extraction // *J. Agric. Food Chem.* 2011. Vol. 59. P. 2169–2174.
13. Ishutina N.A. Rol' zhirnyh kislot v embrional'nom razvitii (obzor literatury) // *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya*. 2018. Iss. 69. P. 107–114.
14. Rozhkova T.A., Aripovskaya A.V., Yarovaya E.B., Kaminnaya V.I., Kuharchuk V.V., Titov V.N. Individual'nye zhirnye kisloty plazmy krovi: biologicheskaya rol' substratov, parametry kolichestva i kachestva, diagnostika ateroskleroza i ateromatoza // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017. Vol. 62, No. 11. P. 655–665.
15. Arab L., Akbar J. Biomarkers and the measurement of fatty acids // *Public Health Nutr.* 2002. Vol. 5. P. 865–871.
16. Vidakovic A.J., Gishti O., Voortman T., Felix J.F., Williams M.A., Hofman A. Maternal plasma PUFA concentrations during pregnancy and childhood adiposity: the Generation R Study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2016. Vol. 103. P. 1017–1025.
17. Ишутина Н.А. Жирные кислоты как источники энергии при беременности и их метаболизм в условиях герпес-вирусной инфекции // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 4-2. С. 278–282
18. Luan H., Meng N., Liu P., Fu J., Chen X., Rao W., et al. Non-targeted metabolomics and lipidomics LC-MS data from maternal plasma of 180 healthy pregnant women // *GigaScience*. 2015. Vol. 4(1). P. 1–10.
19. Lyudinina A.Y., Potolicyna N.N., Solonin Yu.G., Osadchuk L.V., Gutorova N.V., Petrova P.G., Troev I.P., Ostobunayev V.V., Bojko E.R. Lipidnyj profil' u muzhchin komi i yakutskoj etnicheskoj prinadlezhnosti s izbytochnoj massoj tela i ozhireniem // *Ekologiya cheloveka*. 2014. No. 1. P. 13–19.
20. Savel'ev V.V., Vinokurov M.M., Kolosova O.N., Kershengol'c B.M., Hlebnyj E.S. Nekotorye osobennosti izmenenij lipidnogo sostava krovi u bol'nyh pankreonekrozom v svete rannej diagnostiki zabolevaniya // *Dal'nevostochnyj Medicinskij Zhurnal*. 2018. No. 2. P. 38–44.
21. Campos H., Baylin A., Willett W.C. α -Linolenic acid and risk of nonfatal acute myocardial infarction // *Circulation*. 2008. Vol. 118. P. 339–345.
22. Del Gobbo L.C., Imamura F., Aslibekyan S., Marklund M., Virtanen J.K., Wennberg M., Yakoob M.Y., Chiuve S.E., Dela Cruz L., Frazier-Wood A.C. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Biomarkers and coronary heart disease: Pooling Project of 19 Cohort Studies // *JAMA Int. Med.* 2016. Vol. 176. P. 1155–1166.
23. Baylin A., Kim M.K., Donovan-Palmer A., Siles X., Dougherty L., Tocco P., Campos H. Fasting whole blood as a biomarker of essential fatty acid intake in epidemiologic studies: Comparison with adipose tissue and plasma // *Am. J. Epidemiol.* 2005. Vol. 162. P. 373–381.
24. Jensen C.L. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 83, No. 6. P. 1452–1457.
25. Pranger I.G., Joustra M.L., Corpeleijn E., Muskiet F.A.J., Kema I.P., Oude Elferink S., Singh-Povel C., Bakker S.J.L. Fatty acids as biomarkers of total dairy and dairy fat intakes: A systematic review and meta-analysis // *Nutr. Rev.* 2019. Vol. 77. P. 46–63.

About the authors

KOLOSOVA Olga Nikolaevna, professor, doctor of biological sciences, chief researcher, Institute for Biological Problems of Cryolithozone SB RAS, 41 Lenina pr., Yakutsk 677980, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6965-2600>, kololgonik@gmail.com;

KHLEBNY Efim Sergeevich, candidate of biological sciences, leading researcher, Institute for Biological Problems of Cryolithozone SB RAS, 41 Lenina pr., Yakutsk 677980, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1119-7235>, chicloon@gmail.com;

BAISHEVA Nurgujana Vasiljevna, senior lecturer, Medical Institute of the North-Eastern Federal University, 27 Oiunsky str., Yakutsk, 677013, Russia; kosmos80-80@mail.ru.

Citation

Kolosova O.N., Hlebny E.S., Baisheva N.V. Fatty acid profile of blood plasma of pregnant women as a biomarker of the risk of miscarriage in the North // *Arctic and Subarctic Natural Resources*. 2020, Vol. 25, No. 4. pp. 100–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.31242/2618-9712-2020-25-4-8>