

ТРАНСПОРТ ЛИПИДОВ В ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОМ БАРЬЕРЕ С ПОМОЩЬЮ ЛИПИДПЕРЕНОСЯЩИХ БЕЛКОВ H-FABP У БЕРЕМЕННЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ**М.Т.Луценко, И.В.Довжихова, И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина, О.П.Бабенко***Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

В работе проанализированы теоретические концепции о транспорте жирных кислот, а также представлены собственные данные. Изучен характер переноса жирных кислот с помощью липидпереносящих белков (H-FABP) в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты при обострении цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности. Обследовано 25 беременных в третьем триместре гестации с обострением цитомегаловирусной инфекции при росте титра антител класса G 1:800 (основная группа), и 20 беременных, не болевших на протяжении всего периода гестации (контрольная группа). Титр антител класса M и G к цитомегаловирусу и индекс авидности определяли иммуноферментным методом, измерение содержания липидпереносящего белка проводили на спектрофотометре. Гистохимическая реакция на определение активности перекисного окисления в синцитиотрофобласте и эндотелии кровеносных сосудов пуповины выполнялась методом Винклера-Шульце. Количественное содержание перекисей проводилось методом компьютерной цитофотометрии. Установлено, что при обострении цитомегаловирусной инфекции у беременных в третьем триместре гестации снижается поступление в синцитиотрофобласт ворсинок плаценты липидпереносящих белков. Отмечается избирательная передача жирных кислот через внутреннюю мембрану синцитиотрофобласта в пуповинную кровь плода. При обострении у беременных цитомегаловирусной инфекции в крови плода снижается количество противовоспалительных жирных кислот семейства ω -3 и, напротив, увеличивается поступление провоспалительных жирных кислот семейства ω -6 и арахидоновой кислоты.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, плацента, липидпереносящие белки, жирные кислоты.

SUMMARY

LIPIDS TRANSPORTATION WITHIN FETOPLACENTAL BARRIER WITH THE HELP OF H-FABP LIPID-TRANSFER PROTEINS IN PREGNANT WOMEN WITH THE EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

M.T.Lutsenko, I.V.Dovzhikova, I.A.Andrievskaya, N.A.Ishutina, O.P.Babenko*Far Eastern Scientific Center of Physiology and**Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The work deals with theoretical conceptions about fat acids transportation as well as personal investigation data. The character of fat acids transportation was studied with the help of lipid-transfer proteins H-FABP in the syncytiotrophoblast of placenta villi at the exacerbation of cytomegalovirus infection in the third trimester of pregnancy. 25 pregnant women in the third trimester of gestation with the exacerbation of cytomegalovirus infection at the growth of antibodies titer of G 1:800 class (the main group) and 20 women who were not sick for the whole period of gestation (the control group) were examined. Antibodies titer of M and G class to cytomegalovirus and avidity index were found by immune-enzyme method; the measurement of lipid-transfer protein content was done at spectrophotometer. The histochemical reaction to find out the activity of peroxidation in the syncytiotrophoblast and umbilical cord blood vessels endothelium was done by Winkler-Schulz method. The quantitative estimation of peroxides was conducted with the computer cytophotometry method. It was found out that at the exacerbation of cytomegalovirus infection in pregnant women in the third trimester of gestation there is a decrease of lipid-transfer proteins into syncytiotrophoblast of placenta villi. There is also a selective transportation of fat acids through inner membrane of syncytiotrophoblast into the fetus umbilical blood. At the exacerbation of cytomegalovirus infection in pregnant women there is a drop of anti-inflammatory fat acids of ω -3 family and vice versa there is an increase of anti-inflammatory acids of ω -6 family and arachidonic acid.

Key words: cytomegalovirus infection, placenta, fatty acid, lipid-transfer proteins.

Транспортные белки участвуют в переносе метаболитов по руслу кровеносных сосудов, а также через наружные мембраны клеток от одной мембраны к другой в пределах клетки. Кроме того, транспортные белки переносят ионы, ферменты, углеводы, а также липиды в виде холестерина и жирных кислот [1, 23, 40, 59, 62]. Они способны переносить липиды и обменивать их между мембранами. Наиболее активно происходит перенос фосфолипидов, в составе которых находятся различные жирные кислоты [62]. Липидпереносящие белки осуществляют перенос путем обмена липидами только одного типа из одной мембраны в другую, и только после этого находящаяся в фосфолипиде жирная кислота может отсоединяться в окружающую

среду. Следовательно, липидпереносящие белки являются участниками обновления мембран, перенося липиды от одного липидного состава клеточной мембраны к другой мембране – от наружной мембраны к внутренней [1, 23, 40, 59, 62].

В работах многих авторов рассматриваются теоретические концепции о передаче липидов от одной мембраны к другой в пределах одной клетки. Некоторые исследователи [2] ограничиваются изучением переноса липидов в пределах периферической крови, беря за основу участие в этом процессе липопротеидов высокой плотности. При обострении цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во время беременности характер транспорта жирных кислот практически не изучен.

Настоящая работа выполнена с целью продемонстрировать подавляющее действие ЦМВИ на перенос липидов с помощью связывающих жирные кислоты белков (FABP) в фетоплацентарном барьере, крайне необходимых для плода в период внутриутробного развития, а также отметить, что некоторые из жирных кислот, вызывающих провоспалительный эффект и формирование перекисей, довольно легко при этих условиях проникают в пуповинную кровь плода.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на базе отделения акушерского патологического беременности клиники ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН. Обследовано 25 беременных в третьем триместре гестации с обострением ЦМВИ с ростом титра антител класса G1:800 и 20 беременных, не болевших на протяжении всего периода гестации (контрольная группа). Исследования осуществлялись с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и нормативных документов «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом МЗ и СР РФ №266 от 19.06.03.

Титр антител класса М и G к цитомегаловирусу и индекс авидности определяли иммуноферментным методом на спектрофотометре Stat-Fax 2100 (США) с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Измерение содержания липидпереносящего белка (Н-FABP) проводили с помощью наборов «Hbt human H-FABP ELISA» (США) на спектрофотометре Stat-Fax 2100.

Содержание Н-FABP и состав жирных кислот определяли в периферической крови у беременных на третьем триместре гестации (как у здоровых пациенток, так и перенесших обострение ЦМВИ). У этих же беременных забирали после родов плаценту и готовили гомогенат, в котором определяли Н-FABP. У новорожденных от этих матерей в пуповинной крови определяли состав жирных кислот методом газовой хроматографии на аппарате Кристалл-2000М (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия).

Гистохимическая реакция на определение активности перекисного окисления в синцитиотрофобласте и эндотелии кровеносных сосудов пуповины выполня-

лась методом Винклера-Шульце (Р.Лили, 1969). Количественное содержание перекисей проводилось методом компьютерной цитофотометрии.

Результаты исследования и их обсуждение

Прежде чем перейти к анализу собственных данных, необходимо рассмотреть процесс передачи липидов. Механизм поставки жирных кислот в клетку включает в себя три этапа. Первый шаг – диссоциация жирных кислот с белковым комплексом, второй – транспорт через плазматическую мембрану, третий – связывание их с внутриклеточными белками и/или этерификация [21, 54, 55].

Долгие годы продолжалось противостояние двух противоположных точек зрения на транспорт жирных кислот через плазматическую мембрану, в настоящее время экспериментально подтверждено существование обоих его путей. Это пассивный транспорт (*passive flip-flop*), который происходит по градиенту концентрации [32, 33], и транспорт с помощью специальных белков [17, 39]. Считают, что в обычных условиях транслокация происходит предпочтительно за счет простой диффузии [21], а специальные белки используются, в основном, когда повышается необходимость в жирных кислотах. Подробнее о механизме такого транспорта будет сказано ниже.

Растет число сообщений о том, что липидные рафты (плоты) облегчают транспорт жирных кислот [21] (липидные рафты представляют собой плотноупакованные участки мембраны, плавающие на поверхности «жидкого фосфолипида» и имеющие особые биофизические свойства [9, 46, 52]). К этому выводу пришли на основании следующих фактов. При разрушении липидных рафтов детергентами значительно снижается транспорт жирных кислот [44]. В липидных рафтах обнаружена локализация белка – транслоказы жирных кислот [45, 61].

В транспорт жирных кислот, по мнению ряда авторов [21, 54], вовлечены кавеолы. Последние представляют собой небольшие вогнутые участки мембраны, содержащие большое количество липидных рафтов [36]. Гипотеза основывается на ряде фактов. Установлено, что белок кавеолин-1, локализованный в кавеолах, связывается с жирными кислотами с большой активностью [58]. Обнаружены мутации, при которых кавеолин-1 не образуется, в таких случаях отмечается отсутствие транспорта жирных кислот. Эксперименты с использованием флуоресценции и электронной микроскопии позволили прийти к выводу, что кавеолы могут косвенно регулировать транспорт жирных кислот в качестве резервуара липидных рафтов [21].

Механизм транспорта с использованием специальных белков

В последние годы исследователи прилагают огромные усилия для идентификации и клонирования белков, участвующих в транспорте жирных кислот. К ним относят; транслоказу жирных кислот (*fatty acid translocase*) – FAT/CD36, семейство белков, переносящих жирные кислоты (*fatty acid transport protein*) – FATP,

семейство белков, связывающих жирные кислоты (*fatty acid binding protein*) – FABP [48, 49, 54].

Транслоказа – специальный мембранный белок, облегчающий перенос веществ через мембрану [15, 31]. Молекулярная масса составляет 88 кДа. Транслоказы в процессе взаимодействия с лигандом и переноса его через мембрану претерпевают конформационные изменения. Кинетически перенос веществ облегченной диффузией напоминает ферментативную реакцию. Скорость транспорта веществ в этом случае зависит не только от градиента концентраций переносимой кислоты, но и от количества белков-переносчиков в мембране. ФАТ состоит из двух трансмембранных доменов с короткими цитоплазматическими концами и большой гликозилированной петлей, обращенной во внеклеточное пространство. Транслоказа жирных кислот была идентифицирована N.A. Abumrad et al. [3, 4] при изучении жирнокислотного транспорта в адипоцитах. Белок связывает длинноцепочечные жирные кислоты с высоким сродством и переносит их через плазматические мембраны (так называемая ФАТ-катализируемая облегченная диффузия). Аминокислотная последовательность белка гомологична белку CD36 [30], который является также рецептором липопротеинов. ФАТ преимущественно располагается в липидных рафтах. Экспрессия его мРНК имеет ткань-специфичное распределение и находится под метаболическим контролем [3].

Совершенствование методов молекулярной биологии позволило J.E. Schaffer, H.F. Lodish [49] успешно идентифицировать новый белок, участвующий в транспорте – ФАТР. Белки-переносчики жирных кислот ФАТР представляют собой интегральные мембранные белки. Молекулярная масса их составляет 15 кДа. Специальный анализ аминокислотной последовательности ФАТР предсказал шесть потенциальных трансмембранных доменов [30]. В настоящее время установлено, что ФАТР имеют консервативный домен (С-конец), обращенный в цитозоль и различные N-концы (на основании чего их разделяют на группы) [24]. На сегодняшний день известно 6 изоформ этого семейства [21, 54], имеющих четкое ткань-специфичное распределение. Наиболее изучены ФАТР1 и ФАТР4 изоформы. ФАТР1 – переносчик длинноцепочечных жирных кислот (ДЦЖК), инсулинозависимый, обнаружен в основном в сердце и жировой ткани, отсутствует в печени. Экспрессия его гена регулируется $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 , эндотоксином [43]. ФАТР4 принимает участие в транспорте докозагексаеновой кислоты (в том числе и в плаценте), инсулиннезависим [35], он является единственным белком семейства, обнаруженным в энтероцитах.

В настоящее время идет постоянная дискуссия, возникшая после обнаружения гомологичности аминокислотных последовательностей белков ФАТР длинноцепочечной КоА-синтазе жирных кислот. Существует три теории, касающиеся ацил-КоА-синтетазной активности белков ФАТР [21, 32, 55]. Первая – транспорт жирных кислот с помощью ФАТР позволяет увеличить образование ацил-КоА. Вторая – белки ФАТР сами являются ацил-КоА-синтетазами. Согласно

третьей модели, при действии ФАТР повышается вектор ациляции, то есть транспорт жирных кислот через липидный бислой связан с эстерификацией [21]. Однако наиболее распространенной точкой зрения является следующая: для перехода жирных кислот на другие метаболические пути требуется активация их ацил-КоА при участии ФАТР [54].

В семействе FABP можно отдельно выделить белок, расположенный на плазматической мембране – FABPrm. Этот белок впервые идентифицирован на плазматической мембране гепатоцитов [55]. Молекулярная масса FABPrm составляет 40 кДа. Он имеет гидрофобный конец, погруженный в мембрану, и длинный хвост, обращенный во внеклеточное пространство. Данный белок имеет сходство по аминокислотной последовательности с аспартат-аминотрансферазой [30]. Остальные белки FABP – цитозольные.

Как только свободные жирные кислоты попадают на сторону мембраны, обращенную в цитозоль, они связываются и транспортируются белками FABP (или с белком кавеоллин-1) [54]. FABP являются членами семейства внутриклеточных липид-связывающих белков (iLBP) [28]. Они имеют широкую специфичность и способны связываться с (C16-C20) жирными кислотами, эйкозаноидами, желчными кислотами, отрицательными ионами и небольшими молекулами [53]. В настоящее время известно 12 изоформ, получивших свое название по месту их выявления, а именно: L-FABP – печеночный (*liver*), кодируется геном FABP-1; I-FABP – кишечный (*intestinal*), кодируется геном FABP-2; H(C)-FABP – сердечный (*heart/cardiac*), кодируется геном FABP-3; A-FABP – адипоцитарный (*adipose*), кодируется геном FABP-4; E-FABP – эпидермальный (*epidermal*), кодируется геном FABP-5; IL-FABP – тонкокишечный (*ileal*), кодируется геном FABP-6; B-FABP – мозговой (*brain*), кодируется геном FABP-7; M-FABP – периферическая нервная система (*myelin*), кодируется геном FABP-8; T-FABP – яички (*testis*); 11-FABP – обнаружен у рыб; 12-FABP – менее изучен, выявлен в ретинобластоме и некоторых других клеточных линиях [53].

Транспорт жирных кислот через плаценту

Материнские жирные кислоты переходят к плоду в виде комплексов с альбумином (свободные жирные кислоты) или в форме триглицеридов (в составе липопротеидов). Интактные (целые) триглицериды не транспортируются через плаценту [56].

Следовательно, они должны гидролизироваться в свободные жирные кислоты ферментом липазой, расположенной в мембране микроворсинок плаценты. В плаценте обнаружено несколько видов триглицерид-липаз [41, 60]. Эти ферменты исследованы. Выявлено, что на их активность влияют эстрогены, инсулин, кортизол, $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 [37, 42].

Неэстерифицированные жирные кислоты попадают в плаценту двумя способами [19]. Первый – диффузия по градиенту концентрации (*passive flip-flop*) [32]. Этот градиент создается высокой концентрацией фетального альбумина и плод получает третью часть от всех

свободных жирных кислот, связанных с альбумином матери [26]. Второй – с помощью специальных белков, к которым относятся: FAT/CD36, FATP и FABP [10, 15, 34].

Транспорт жирных кислот в плаценте имеет свои особенности. Многие исследования [5, 7, 19, 25, 29, 38, 50] показали, что существует разница между содержанием полиненасыщенных жирных кислот плазмы периферической крови матери и плазмы пуповины. Так, например, количество арахидоновой и докозагексаеновой кислоты в два раза выше в плазме пуповины (то есть, если у матери содержание арахидоновой кислоты составляет 5% от общего числа жирных кислот, то у плода – 10%). Концентрация линолевой кислоты, наоборот, в плазме крови матери выше, чем в плазме плода. Концентрация же эйкозопентаеновой кислоты у плода и матери примерно одинакова. Такое различие наблюдается только в плаценте, в других органах подобная разница отсутствует. Также выявлено отличие концентрации полиненасыщенных жирных кислот в плазме периферической крови матери и в межворсинчатом пространстве плаценты [6]. Наличие избирательности транспорта ДЦЖК над остальными кислотами выявлено в моделях клеточных культур (*BeWo cells*, *human placental choriocarcinoma cell line*) [11, 19, 57], а также при использовании модели двусторонней перфузии через плаценту [26, 27] и с помощью стабильных изотопов [38].

Поскольку способность плода синтезировать ДЦЖК ограничена [14], а плацентарная ткань лишена активности Δ^6 - и Δ^5 -дезатураз и, следовательно, любая ДЦЖК должна быть «поставлена» от матери, то для объяснения данной ситуации было предложено несколько гипотез, которые на сегодняшний день сводятся к следующему. Преимущественное поступление ДЦЖК к плоду является результатом комбинированных процессов, протекающих у матери и в фетоплацентарном комплексе. Предполагается, что белки FAT/CD36, FATP, pFABPpm по отдельности или в тандеме могут участвовать в избирательном транспорте жирных кислот.

Прежде всего, важную роль играет плацентарный FABPpm (pFABPpm/GOT2) [13]. Несмотря на аналогичный размер и локализацию на мембране, по ряду показателей он отличается от FABPpm других органов, например, у него другая аминокислотная последовательность, величина изоэлектрической точки (pI), отсутствует трансаминазная активность [19]. Было установлено, что данный белок локализуется только на материнской стороне плаценты, в микроворсинках синцитиотрофобласта [12]. Это было доказано при проведении ряда экспериментов *in vitro* – pFABPpm преимущественно связывался с докозагексаеновой и арахидоновой кислотой, наименьшая степень связывания была установлена с олеиновой кислотой [19]. На основании этих, а также других опытов, предположено, что именно pFABPpm выступает в качестве регулятора избирательного транспорта материнских жирных кислот [16].

К следующему моменту, способствующему пре-

имущественному поступлению ДЦЖК, относится отмеченное в третьем триместре беременности предпочтительное включение докозагексаеновой кислоты во фракцию триглицеридов. Считают, что триглицериды могут играть важную роль в плацентарном транспорте докозагексаеновой кислоты к плоду [32].

Транслоказа жирных кислот и FATP обнаружены на обеих сторонах плацентарного барьера, что, по мнению исследователей, допускает двунаправленный поток всех жирных кислот (эссенциальных, полиненасыщенных и неэссенциальных) через плаценту, тогда как ДЦЖК транспортируются, в основном, от матери к плоду [15].

Относительно белков FATP на сегодняшний день у некоторых исследователей имеются сомнения: непонятно, функционируют ли они в плаценте как «истинные» транспортеры или способствуют накоплению жирных кислот [37]. Такие вопросы возникли из-за гомологичности этих протеинов ацилКоА-синтетазе и являются продолжением дискуссии, о которой упоминалось выше. В синцитиотрофобласте выявлены изоформы FATP-1,3,4,6 [22, 35, 39, 47]. Наиболее изучены изоформы FATP-1 и 4, установлено, что они могут участвовать в избирательном транспорте докозагексаеновой кислоты и являются наиболее важными для переноса докозагексаеновой кислоты к плоду [11, 39]. Экспрессия мРНК этих белков в плацентарной ткани коррелирует с концентрацией докозагексаеновой кислоты у матери и в пуповине [39]. Изоформы FATP1 и 4 могут регулироваться PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) [47].

Свободные жирные кислоты, попадая в цитозоль, связываются и транспортируются специальными белками семейства FABP. FABP направляют жирные кислоты в различные точки внутри синцитиотрофобласта [51] и/или ведут их к плоду. В плаценте обнаружены 4 изоформы: L-FABP, H-FABP, A-FABP, E-FABP [8, 37], имеются сведения о присутствии B-FABP. Экспрессия генов FABP-1, 3, 4, известных также как L-FABP, H(C)-FABP и A-FABP в трофобласте повышается при гипоксии [8].

Из семейства белков FABP в плаценте наиболее изучены изоформы H-FABP и L-FABP, их функция и регуляция отличаются от таковых в других органах [18, 20, 39]. H-FABP связывает только ДЦЖК, тогда как L-FABP может связываться с различными веществами, среди которых соли желчных кислот, гемм, пролифераторы пероксисом, селен, лизофосфатидная кислота, эйкозаноиды. На основании последнего было предположено, что L-FABP может принимать участие в синтезе эйкозаноидов в фетоплацентарной системе [19].

Существует гипотеза, основанная на регуляции работы FABP-1, 3, 4 HIF (индуцируемым при гипоксии фактором), что данные белки участвуют в защите плода от гипоксии [16].

FABP способны взаимодействовать с несколькими метаболическими процессами, в которых участвуют жирные кислоты: клеточный рост, клеточная система передачи информации, регуляция генной экспрессии. Таким образом, цитоплазматические FABP могут отве-

чать за трансплазматическое перемещение свободных жирных кислот к месту их этерификации, β -окисления или к плоду минуя плацентарные мембраны [37]. Именно связавшись с FABP, жирные кислоты транспортируются в плазму пуповины.

Наличие избирательного транспорта жирных кислот проверено различными методами: на моделях клеточных культур, при перфузии плаценты, продемонстрировано с помощью радиоизотопного анализа.

Изменение транспорта жирных кислот в плаценте при обострении ЦМВИ

Исследования, проведенные нами, показали, что у здоровых беременных на третьем триместре гестации в периферической крови содержалось $24,0 \pm 3,1$ нг/мл Н-FABP, в гомогенате плаценты – $25,10 \pm 2,7$ нг/мл. У беременных, перенесших обострение ЦМВИ, содержание Н-FABP в гомогенате плаценты уменьшилось до $22,63 \pm 1,7$ нг/мл. Таким образом, при обострении ЦМВИ наблюдалось подавление процесса переноса жирных кислот в фетоплацентарном барьере ворсинок плаценты, поскольку содержание Н-FABP в гомогенате плаценты резко сократилось.

Таким образом, при обострении ЦМВИ у беременных в третьем триместре гестации подавлялся транспорт липидов в плаценте, что грозит снижением доставки липидов, необходимых для нормального течения метаболических процессов в период внутриутробного развития, дайте, в кровь плода. Так же следует отметить и другие возможные последствия

данной патологии. Наружная мембрана синцитиотрофобласта является легко повреждаемой и доступной для проникновения большого количества Н-FABP и различных веществ, поскольку у здоровых беременных их количество в гомогенате плаценты не ниже, чем в периферической крови. Исследования показали, что во внешней мембране синцитиотрофобласта при обострении ЦМВИ у беременных выявлялась интенсивная гистохимическая реакция на перекиси жирных кислот (рис. 1 а). Средние значения цитофотометрического показателя в этой группе составили $28,0 \pm 0,12$ усл. ед. У беременных, не болевших в период гестации, интенсивность реакции на перекиси жирных кислот была значительно ниже – $8,5 \pm 0,15$ усл. ед. (рис. 1 б).

Н-FABP, заполняя цитозоль синцитиотрофобласта ворсинок плаценты, приносят в него при обострении ЦМВИ на 17% больше ненасыщенных жирных кислот (табл.). В гомогенате плаценты при ЦМВИ увеличилось содержание олеиновой кислоты на 35% по сравнению с показателями контрольной группы (табл.). Возможно, увеличение концентрации олеиновой кислоты в гомогенате плаценты явилось результатом селективного транспорта этих жирных кислот, связанных с Н-FABP, который в первую очередь переносит докозагексаеновую, арахидоновую, линолеовую и линоленовую жирные кислоты. Олеиновая кислота является помощником селективного поглощения полиненасыщенных жирных кислот в составе жирных кислот, поступающих в синцитиотрофобласт.

Таблица

Жирно-кислотный состав плазмы пуповинной крови новорожденных от матерей, не болевших в период гестации (контрольная группа) и с обострением ЦМВИ (% от суммы)

Кислота	Контрольная группа	Титр антител IgG к ЦМВ 1:800
Миристиновая (C _{14:0})	1,10±0,05	1,48±0,06*
Пентадекановая (C _{15:0})	0,26±0,04	0,49±0,04*
Пальмитиновая (C _{16:0})	18,50±1,10	24,0±0,86*
Пальмолеиновая (C _{16:1})	2,34±0,12	1,82±0,10*
Маргариновая (C _{17:0})	1,30±0,10	1,67±0,12*
Стеариновая (C _{18:0})	11,0±0,90	15,10±0,83*
Олеиновая (C _{18:1})	9,10 ±0,70	7,40±0,60
Линолевая (C _{18:2})	5,60±0,42	7,30±0,51*
Линоленовая (C _{18:3})	0,43±0,04	0,29±0,05*
Эйкозатриеновая (C _{20:3})	0,67±0,05	0,81±0,08*
Арахидоновая (C _{20:4})	5,24±0,21	6,63±0,34*
Эйкозапентаеновая (C _{20:5})	1,36±0,12	0,83±0,06*
Докозагексаеновая (C _{22:6})	3,82±0,35	2,37±0,30*

Примечание: * – различия статистически значимы при $p(t) < 0,05$, $p(F) < 0,05$.

Очень важно знать, каков характер переноса жирных кислот через внутреннюю мембрану синцитиотрофобласта в пуповинную кровь плода. При обострении ЦМВИ в пуповинной крови повышалось количество ненасыщенных жирных кислот на 25%, при одновременном снижении содержания низконенасыщенных жирных кислот на 10% по сравнению с показателями материнской крови (табл.). Данный факт свидетельствует об изменении транспорта жирных кислот в сторону увеличения содержания низконенасыщенных жирных кислот.

Снижение содержания низконенасыщенных жирных кислот происходило преимущественно за счет уменьшения олеиновой и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, тогда как концентрация жирных кислот семейства ω -6 (линолевой и арахидоновой) в пуповинной крови увеличивалась. В гомогенате плаценты при обострении ЦМВИ увеличивалась активность фосфолипазы A2 в сравнении с показателями в контрольной группе ($0,80 \pm 0,06$ и $0,30 \pm 0,06$ нг/мл, соответственно, $p < 0,001$). Это связано с повышением интенсивности процесса расщепления липидов, поступающих в синцитиотрофобласт. Однако, как показывают данные, приведенные в таблице, не все жирные кислоты пересекали внутреннюю мембрану синцитиотрофобласта в равной степени. Мы предлагаем рассматривать структуру синцитиотрофобласта как сложную барьерную систему, в которой внешняя его часть, постоянно подвергается вредным воздействиям со стороны элементов, находящихся в лакунарной крови плаценты, и поэтому интенсивно нарушается.

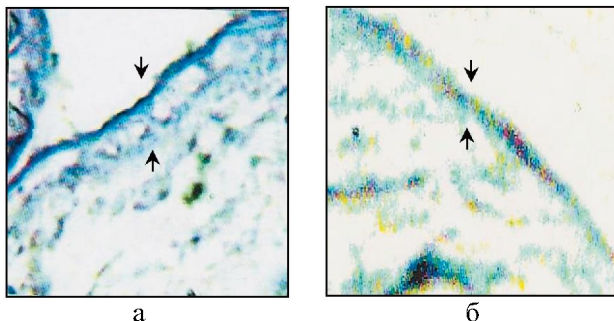


Рис. 1. Синцитиотрофобласт ворсинок плаценты. (↓) – наружная мембрана, (↑) – внутренняя мембрана. Реакция на перекиси жирных кислот по методу Винклера-Шульце. Увеличение: 15×90 .

а – роженица, перенесшая обострение ЦМВИ в период гестации. Интенсивная реакция на перекиси жирных кислот во внешней мембране.

б – роженица, не болевшая во время гестации.

В наружной мембране ярко проявлялись продукты гистохимической реакции на перекиси жирных кислот (рис. 1 а), следовательно, она подвергалась их сильному воздействию и становилась доступной для прохождения крупномолекулярных структур. В тоже время внутренняя мембрана синцитиотрофобласта выступает более защищенной системой, в которой при равных условиях не выявлялась интенсивная реакция на перекиси жирных кислот (рис. 1 б). Поэтому через нее проникают в кровь пуповины только низкомолеку-

лярные образования, часть из которых, к сожалению, при ЦМВИ у беременной становятся повреждающими. Это подтверждается нашими исследованиями, показывающими, что в эндотелии сосудов пуповины новорожденных от матерей, перенесших обострение ЦМВИ во время гестации, при повышенном содержании арахидоновой кислоты, проникающей через фетоплацентарный барьер, резко усиливалась реакция на перекиси жирных кислот (рис. 2 а, б).

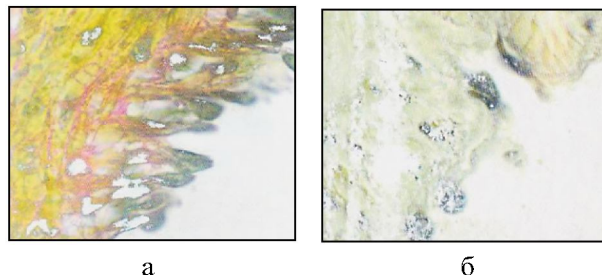


Рис. 2. Эндотелий артерии пуповины новорожденного. Реакция на перекиси жирных кислот по методу Винклера-Шульце. Увеличение: 15×90 .

а – новорожденный от матери, перенесшей обострение ЦМВИ в период гестации. Интенсивность реакции резко усилена;

б – новорожденный от матери, не болевшей в период гестации.

Заключение

Плацента способна избирательно передавать плоду жирные кислоты с помощью специальных белков, связывающих и переносящих липиды, что обеспечивает адекватное поступление высокоэнергетических продуктов, необходимых для метаболических процессов развивающегося плода. Тогда как активация ЦМВИ в период гестации с тяжелым по агрессивности течением (повышение титра антител IgG к цитомегаловирусу – $1:800$) подавляет процесс переноса липидов из периферической крови матери через фетоплацентарный барьер вследствие сниженной активности липидпереносящего белка, что будет являться причиной уменьшенной доставки липидов в кровь плода. Одновременно при обострении ЦМВИ через фетоплацентарный барьер в пуповинную кровь проникает большое количество арахидоновой кислоты и жирных кислот группы ω -6, что способствует увеличению активности реакции на перекиси жирных кислот в эндотелии сосудов пуповины, содействуя тем самым формированию плацентарной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Котык А., Яначек К. Мембранный транспорт: пер. с англ. М.: Мир, 1980. 341 с.
2. Титов В.Н. С-реактивный белок – вектор переноса жирных кислот к клеткам, которые непосредственно реализуют синдром системного воспалительного ответа // Клини. лаб. диагностика. 2008. №6. С.3–12
3. Cloning of a rat adipocyte membrane protein implicated in binding or transport of long-chain fatty acids that is induced during preadipocyte differentiation. Homology

with human CD36 / N.A.Abumrad [et al.] // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol.268, №24. P.17665–17668.

4. Abumrad N.A., Park J.H., Park C.R. Permeation of long-chain fatty acid into adipocytes. Kinetics, specificity, and evidence for involvement of a membrane protein // *J. Biol. Chem.* 1984. Vol.259, №14. P.8945–8953.

5. Biochemical EFA status of mothers and their neonates after normal pregnancy / M.D.Al [et al.] // *Early Hum. Dev.* 1990. Vol.24, №3. P.239–248.

6. High polyunsaturated fatty acid, thromboxane A2, and alpha-fetoprotein concentrations at the human fetomaternal interface / C.Benassayag [et al.] // *J. Lipid Res.* 1997. Vol.38, №2. P.276–286.

7. Berghaus T.M., Demmelmair H., Koletzko B. Fatty acid composition of lipid classes in maternal and cord plasma at birth // *Eur. J. Pediatr.* 1998. Vol.157, №9. P.763–768.

8. Hypoxia regulates the expression of fatty acid-binding proteins in primary term human trophoblasts / T.Biron-Shental [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol.197, №5. P.511–516.

9. Brown D.A., London E. Functions of lipid rafts in biological membranes // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 1998. Vol.14. P.111–136.

10. Detection and cellular localization of plasma membrane-associated and cytoplasmic fatty acid-binding proteins in human placenta / F.M.Campbell [et al.] // *Placenta.* 1998. Vol.19, №5-6. P.409–415.

11. Uptake of long chain fatty acids by human placental choriocarcinoma (BeWo) cells: role of plasma membrane fatty acid-binding protein / F.M.Campbell [et al.] // *J. Lipid Res.* 1997. Vol.38, №12. P.2558–2568.

12. Campbell F.M., Dutta-Roy A.K. Plasma membrane fatty acid-binding protein (FABPpm) is exclusively located in the maternal facing membranes of the human placenta // *FEBS Lett.* 1995. Vol.375, №3. P.227–230.

13. Plasma membrane fatty-acid-binding protein in human placenta: identification and characterization / F.M.Campbell [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995. Vol.209, №3. P.1011–1017.

14. Essential fatty-acids interconversion in the human-fetal liver / J.Chambaz [et al.] // *Biol. Neonate.* 1985. Vol.47, №3. P.136–140.

15. Role of CD36 in membrane transport and utilization of long-chain fatty acids by different tissues / C.T.Coburn [et al.] // *J. Mol. Neurosci.* 2001. Vol.16, №2-3. P.117–121.

16. Cunningham P., McDermott L. Long chain PUFA transport in human term placenta // *J. Nutr.* 2009. Vol.139, №4. P.636–639.

17. Dutta-Roy A.K. Cellular uptake of long-chain fatty acids: role of membrane-associated fatty-acid-binding: transport proteins // *Cell. Mol. Life Sci.* 2000. Vol.57, №10. P.1360–1372.

18. Dutta-Roy A.K. Fatty acid transport and metabolism in the fetoplacental unit and the role of fatty acid-binding proteins // *J. Nutr. Biochem.* 1997. Vol.8, №10. P.548–557.

19. Dutta-Roy A.K. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol.71, №1(Suppl.). P.315S–322S.

20. Transport of long chain polyunsaturated fatty acids across the human placenta: role of fatty acid-binding proteins / A.K.Dutta-Roy [et al.] // In: Y.S.Huang, D.Mills (eds.). *g-Linolenic acid: metabolism and its role in nutrition and medicine.* New York: AOCS Press, 1996. P.42–53.

21. Translocation of long chain fatty acids across the plasma membrane - lipid rafts and fatty acid transport proteins / R.Ehehalt [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* 2006. Vol.284, №1-2. P.135–140.

22. Insulin and fatty acids regulate the expression of the fat droplet-associated protein adipophilin in primary human trophoblasts / U.Elchalal [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol.193, №5. P.1716–1723.

23. Edidin M. Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003. Vol.4, №5. P.414–418.

24. Gimeno R.E. Fatty acid transport proteins // *Curr. Opin. Lipidol.* 2007. Vol.18, №3. P.271–276.

25. Haggarty P. Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol.58, №12. P.1559–1570.

26. Effect of maternal polyunsaturated fatty acid concentration on transport by the human placenta / P.Haggarty [et al.] // *Biol. Neonate.* 1999. Vol.75, №6. P.350–359.

27. Long-chain polyunsaturated fatty acid transport across the perfused human placenta / P.Haggarty [et al.] // *Placenta.* 1997. Vol.18, №8. P.635–642.

28. Haunerland N.H., Spener F. Fatty acid-binding proteins—insights from genetic manipulations // *Prog. Lipid Res.* 2004. Vol.43, №4. P.328–349.

29. Fatty acid composition of umbilical arteries and veins: possible implication for the fetal EFA-status / G.Hornstra [et al.] // *Lipids.* 1989. Vol.24, №6. P.511–517.

30. Hui T.Y., Bernlohr D.A. Fatty acid transporters in animal cells // *Front. Biosci.* 1997. Vol.2. P.222–231.

31. Ibrahimi A., Abumrad N.A. Role of CD36 in membrane transport of long-chain fatty acids // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2002. Vol.5, №2. P.139–145.

32. Kamp F., Hamilton J.A. How fatty acids of different chain length enter and leave cells by free diffusion // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2006. Vol.75, №3. P.149–159.

33. Kampf J.P., Cupp D., Kleinfeld A.M. Different mechanisms of free fatty acid flip-flop and dissociation revealed by temperature and molecular species dependence of transport across lipid vesicles // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol.281, №30. P.21566–21574.

34. Klemens C.M., Salari K., Mozurkewich E. Assessing Omega-3 Fatty Acid Supplementation During Pregnancy and Lactation to Optimize Maternal Mental Health and Childhood Cognitive Development // *Clin. Lipidology.* 2012. Vol.7, №1. P.93–109.

35. Koletzko B., Larqué E., Demmelmair H. Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) // *J. Perinat. Med.* 2007. Vol.35, Suppl.1. P.S5–11.

36. Kurzchalia T.V., Parton R.G. Membrane microdomains and caveolae // *Curr. Opin. Cell Biol.* 1999. Vol.11, №4. P.424–431.

37. Lager S. Cytokine and lipids in pregnancy – effects

on developmental programming and placental nutrient transfer: Doctoral thesis. Gothenburg, Sweden, 2010. 68 p.

38. *In vivo* investigation of the placental transfer of (13)C-labeled fatty acids in humans / E.Larqué [et al.] // *J. Lipid Res.* 2003. Vol.44, №1. P.49–55.

39. Docosahexaenoic acid supply in pregnancy affects placental expression of fatty acid transport proteins / E.Larqué [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol.84, №4. P.853–861.

40. Lev S. Non-vesicular lipid transport by lipid-transfer proteins and beyond // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010. Vol.11, №10. P.739–750.

41. Placental triglyceride accumulation in maternal type 1 diabetes is associated with increased lipase gene expression / M.L.Lindegaard [et al.] // *J. Lipid Res.* 2006. Vol.47, №11. P.2581–2588.

42. Gestational and hormonal regulation of human placental lipoprotein lipase / A.L.Magnusson-Olsson [et al.] // *J. Lipid Res.* 2006. Vol.47, №11. P.2551–2561.

43. Regulation of fatty acid transport protein and fatty acid translocase mRNA levels by endotoxin and cytokines / R.A.Memon [et al.] // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol.274, №2 (Pt 1). P.210–217.

44. Long-chain fatty acid uptake into adipocytes depends on lipid raft function / J.Pohl [et al.] // *Biochemistry.* 2004. Vol.43, №4. P.4179–4187.

45. FAT/CD36-mediated long-chain fatty acid uptake in adipocytes requires plasma membrane rafts / J.Pohl [et al.] // *Mol. Biol. Cell.* 2005. Vol.16, №1. P.24–31.

46. Rietveld A., Simons K. The differential miscibility of lipids as the basis for the formation of functional membrane rafts // *Biochim. Biophys. Acta.* 1998. Vol.1376, №3. P.467–479.

47. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ and retinoid X receptor signaling regulate fatty acid uptake by primary human placental trophoblasts / W.T.Schaiff [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90, №7. P.4267–4275.

48. Schaffer J.E. Fatty acid transport: the roads taken // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol.282, №2. P.E239–E246.

49. Schaffer J.E., Lodish H.F. Expression cloning and characterization of a novel adipocyte long chain fatty acid transport protein // *Cell.* 1994. Vol. 79, №3. P.427–436.

50. Fatty acid composition of serum lipids of mothers and their babies after normal and hypertensive pregnancies / Y.T.van der Schouw [et al.] // *Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids.* 1991. Vol.44, №4. P.247–252.

51. Human placenta metabolizes fatty acids: implications for fetal fatty acid oxidation disorders and maternal liver diseases / P.Shekhawat [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol.284, №6. P.E1098–E1105.

52. Simons K., Eehalt R. Cholesterol, lipid rafts, and disease // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol.110, №5. P.597–603.

53. Smathers R.L., Petersen D.R. The human fatty acid-binding protein family: evolutionary divergences and functions // *Hum. Genomics.* 2011. Vol.5, №3. P.170–191.

54. A new concept of cellular uptake and intracellular trafficking of long-chain fatty acids / W.Stremmel [et al.] // *Lipids.* 2001. Vol.36, №9. P.981–989.

55. Isolation and partial characterization of a fatty acid binding protein in rat liver plasma membranes / W.Stremmel [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985. Vol.82, №1. P.4–8.

56. Thomas C.R., Lowy C. The interrelationships between circulating maternal esterified and non-esterified fatty acids in pregnant guinea pigs and their relative contributions to the fetal circulation // *J. Dev. Physiol.* 1987. Vol.9, №3. P.203–214.

57. Long-chain polyunsaturated fatty acid transport across human placental choriocarcinoma (BeWo) cells / K.A.Tobin [et al.] // *Placenta.* 2009. Vol.30, №1. P.41–47.

58. Trigatti B.L., Anderson R.G., Gerber G.E. Identification of caveolin-1 as a fatty acid binding protein // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999. Vol.255, №1. P.34–39.

59. Toll A.R. Plasma lipid transfer proteins // *J. Lipid Res.* 1986. Vol.27. P. 361–367.

60. Further characterization of a novel triacylglycerol hydrolase activity (pH 6.0 optimum) from microvillous membranes from human term placenta / I.J.Waterman [et al.] // *Placenta.* 2000. Vol.21, №8. P.813–823.

61. Zeng Y., Tao N., Chung K.N., Heuser J.E., Lublin D.M. Endocytosis of oxidized low density lipoprotein through scavenger receptor CD36 utilizes a lipid raft pathway that does not require caveolin-1 // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol.278, №46. P.45931–45936.

62. Zilversmit D., Hughes M. Phospholipid exchange between membranes / In: E.D.Korn (ed.). *Methods in membrane biology.* New York: Plenum Publishing Corp., 1976. Vol.7. P.211–259.

REFERENCES

1. Kotyk A., Yanachek K. *Membranny transport* [Membrane transportation]. Moscow: Mir, 1980.

2. Titov V.N. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2008; 6:3–12.

3. Abumrad N.A., el-Maghrabi M.R., Amri E.Z., Lopez E., Grimaldi P.A. Cloning of a rat adipocyte membrane protein implicated in binding or transport of long-chain fatty acids that is induced during preadipocyte differentiation. Homology with human CD36 *J. Biol. Chem.* 1993; 268(24):17665–17668.

4. Abumrad N.A., Park J.H., Park C.R. Permeation of long-chain fatty acid into adipocytes. Kinetics, specificity, and evidence for involvement of a membrane protein. *J. Biol. Chem.* 1984; 259(14):8945–8953.

5. Al M.D., Hornstra G., van der Schouw Y.T., Bulstra-Ramakers M.T., Huisjes H.J. Biochemical EFA status of mothers and their neonates after normal pregnancy. *Early Hum. Dev.* 1990; 24(3):239–248.

6. Benassayag C., Mignot T.M., Haourigui M., Civel C., Hassid J., Carbonne B., Nunez E.A., Ferre F. High polyunsaturated fatty acid, thromboxane A₂, and alpha-fetoprotein concentrations at the human feto-maternal interface. *J. Lipid Res.* 1997; 38(2):276–286.

7. Berghaus T.M., Demmelmair H., Koletzko B. Fatty acid composition of lipid classes in maternal and cord plasma at birth. *Eur. J. Pediatr.* 1998; 157(9):763–768.

8. Biron-Shental T., Schaiff W.T., Ratajczak C.K.,

Bildirici I., Nelson D.M., Sadovsky Y. Hypoxia regulates the expression of fatty acid-binding proteins in primary term human trophoblasts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197(5):e511–516.

9. Brown D.A., London E. Functions of lipid rafts in biological membranes. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 1998; 14:111–136.

10. Campbell F.M., Bush P.G., Veerkamp J.H., Dutta-Roy A.K. Detection and cellular localization of plasma membrane-associated and cytoplasmic fatty acid-binding proteins in human placenta. *Placenta* 1998; 19(5-6):409–415.

11. Campbell F.M., Clohessy A.M., Gordon M.J., Page K.R., Dutta-Roy A.K. Uptake of long chain fatty acids by human placental choriocarcinoma (BeWo) cells: role of plasma membrane fatty acid-binding protein. *J. Lipid Res.* 1997; 38(12):2558–2568.

12. Campbell F.M., Dutta-Roy A.K. Plasma membrane fatty acid-binding protein (FABPpm) is exclusively located in the maternal facing membranes of the human placenta. *FEBS Lett.* 1995; 375(3):227–230.

13. Campbell F.M., Taffesse S., Gordon M.J., Dutta-Roy A.K. Plasma membrane fatty-acid-binding protein in human placenta: identification and characterization. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 209(3):1011–1017.

14. Chambaz J., Ravel D., Manier M.C., Pepin D., Muliez N., Bereziat G. Essential fatty-acids interconversion in the human fetal liver. *Biol. Neonate* 1985; 47(3):136–140.

15. Coburn C.T., Hajri T., Ibrahim A., Abumrad N.A. Role of CD36 in membrane transport and utilization of long-chain fatty acids by different tissues. *J. Mol. Neurosci.* 2001; 16(2-3):117–121.

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

17. Dutta-Roy A.K. Cellular uptake of long-chain fatty acids: role of membrane-associated fatty-acid-binding: transport proteins. *Cell. Mol. Life Sci.* 2000; 57 (10):1360–1372.

18. Dutta-Roy A.K. Fatty acid transport and metabolism in the feto-placental unit and the role of fatty acid-binding proteins. *J. Nutr. Biochem.* 1997; 8(10):548–557.

19. Dutta-Roy A.K. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(1Suppl.):315S–322S.

20. Dutta-Roy A.K., Campbell F.M., Taffesse S., Gordon M.J. Transport of long chain polyunsaturated fatty acids across the human placenta: role of fatty acid-binding proteins. In: Huang Y.S., Mills D., editors. *g-Linolenic acid: metabolism and its role in nutrition and medicine*. New York: AOCS Press; 1996:pp.42–53.

21. Ehehalt R., Füllekrug J., Pohl J., Ring A., Herrmann T., Stremmel W. Translocation of long chain fatty acids across the plasma membrane – lipid rafts and fatty acid transport proteins. *Mol. Cell. Biochem.* 2006; 284(1-2):135–140.

22. Elchalal U., Schaiff W.T., Smith S.D., Rimón E., Bildirici I., Nelson D.M., Sadovsky Y. Insulin and fatty acids regulate the expression of the fat droplet-associated protein adipophilin in primary human trophoblasts. *Am. J.*

Obstet. Gynecol. 2005; 193(5):1716–1723.

23. Edidin M. Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003; 4(5):414–418.

24. Gimeno R.E. Fatty acid transport proteins. *Curr. Opin. Lipidol.* 2007; 18(3):271–276.

25. Haggarty P. Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004; 58(12):1559–1570.

26. Haggarty P., Ashton J., Joynson M., Abramovich D.R., Page K. Effect of maternal polyunsaturated fatty acid concentration on transport by the human placenta. *Biol. Neonate* 1999; 75(6):350–359.

27. Haggarty P., Page K., Abramovich D.R., Ashton J., Brown D. Long-chain polyunsaturated fatty acid transport across the perfused human placenta. *Placenta* 1997; 18(8):635–642.

28. Haunerland N. H., Spener F. Fatty acid-binding proteins—insights from genetic manipulations. *Prog. Lipid Res.* 2004; 43(4):328–349.

29. Hornstra G., van Houwelingen V.A.C., Simonis M., Gerrard J.M. Fatty acid composition of umbilical arteries and veins: possible implication for the fetal EFA-status. *Lipids* 1989; 24(6):511–517.

30. Hui T.Y., Bernlohr D.A. Fatty acid transporters in animal cells. *Front. Biosci.* 1997; 2:d222–231.

31. Ibrahim A., Abumrad N.A. Role of CD36 in membrane transport of long-chain fatty acids. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2002; 5(2):139–145.

32. Kamp F., Hamilton J.A. How fatty acids of different chain length enter and leave cells by free diffusion. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2006; 75(3):149–159.

33. Kampf J.P., Cupp D., Kleinfeld A.M. Different mechanisms of free fatty acid flip-flop and dissociation revealed by temperature and molecular species dependence of transport across lipid vesicles. *J. Biol. Chem.* 2006; 281(30):21566–21574.

34. Klemens C.M., Salari K., Mozurkewich E. Assessing Omega-3 Fatty Acid Supplementation During Pregnancy and Lactation to Optimize Maternal Mental Health and Childhood Cognitive Development. *Clin. Lipidology* 2012; 7(1):93–109.

35. Koletzko B., Larqué E., Demmelmair H. Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA). *J. Perinat. Med.* 2007; 35(Suppl.1): S5–11.

36. Kurzchalia T.V., Parton R.G. Membrane microdomains and caveolae. *Curr. Opin. Cell Biol.* 1999; 11(4):424–431.

37. Lager S. Cytokine and lipids in pregnancy – effects on developmental programming and placental nutrient transfer: Doctoral thesis. Gothenburg, Sweden; 2010.

38. Larqué E., Demmelmair H., Berger B., Hasbargen U., Koletzko B. In vivo investigation of the placental transfer of (13)C-labeled fatty acids in humans. *J. Lipid Res.* 2003; 44(1):49–55.

39. Larqué E., Krauss-Etschmann S., Campoy C., Hartl D., Linde J., Klingler M., Demmelmair H., Caño A., Gil A., Bondy B., Koletzko B. Docosahexaenoic acid supply in pregnancy affects placental expression of fatty acid transport proteins. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84(4): 853–

861.

40. Lev S. Non-vesicular lipid transport by lipid-transfer proteins and beyond. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010;11(10):739–750.

41. Lindegaard M.L., Damm P., Mathiesen E.R., Nielsen L.B. Placental triglyceride accumulation in maternal type 1 diabetes is associated with increased lipase gene expression. *J. Lipid Res.* 2006; 47(11):2581–2588.

42. Magnusson-Olsson A.L., Hamark B., Ericsson A., Wennergren M., Jansson T., Powell T.L. Gestational and hormonal regulation of human placental lipoprotein lipase. *J. Lipid Res.* 2006; 47(11):2551–2561.

43. Memon R.A., Feingold K.R., Moser A.H., Fuller J., Grunfeld C. Regulation of fatty acid transport protein and fatty acid translocase mRNA levels by endotoxin and cytokines. *Am. J. Physiol.* 1998; 274(2 Pt 1):E210–217.

44. Pohl J., Ring A., Ehehalt R., Schulze-Bergkamen H., Schad A., Verkade P., Stremmel W. Long-chain fatty acid uptake into adipocytes depends on lipid raft function. *Biochemistry* 2004; 43(4):4179–4187.

45. Pohl J., Ring A., Korkmaz U., Ehehalt R., Stremmel W. FAT/CD36-mediated long-chain fatty acid uptake in adipocytes requires plasma membrane rafts. *Mol. Biol. Cell* 2005; 16(1): 24–31.

46. Rietveld A., Simons K. The differential miscibility of lipids as the basis for the formation of functional membrane rafts. *Biochim. Biophys. Acta* 1998; 1376(3):467–479.

47. Schaiff W.T., Bildirici I., Cheong M., Chern P.L., Nelson D.M., Sadovsky Y. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and retinoid X receptor signaling regulate fatty acid uptake by primary human placental trophoblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(7):4267–4275.

48. Schaffer J.E. Fatty acid transport: the roads taken. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002; 282(2):E239–246.

49. Schaffer J.E., Lodish H.F. Expression cloning and characterization of a novel adipocyte long chain fatty acid transport protein. *Cell* 1994; 79(3):427–436.

50. van der Schouw Y.T., Al M.D., Homstra G., Bulstra-Ramakers M.T., Huisjes H.J. Fatty acid composition of serum lipids of mothers and their babies after normal and hypertensive pregnancies. *Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids* 1991; 44(4):247–252.

51. Shekhawat P., Bennett M.J., Sadovsky Y., Nelson D.M., Rakheja D., Strauss A.W. Human placenta metabolizes fatty acids: implications for fetal fatty acid oxidation disorders and maternal liver diseases. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 284(6):E1098–1105.

52. Simons K., Ehehalt R. Cholesterol, lipid rafts, and disease. *J. Clin. Invest.* 2002; 110(5):597–603.

53. Smathers R.L., Petersen D.R. The human fatty acid-binding protein family: evolutionary divergences and functions. *Hum. Genomics* 2011; 5(3):170–191.

54. Stremmel W., Pohl L., Ring A., Herrmann T. A new concept of cellular uptake and intracellular trafficking of long-chain fatty acids. *Lipids* 2001; 36(9):981–989.

55. Stremmel W., Strohmeyer G., Borchard F., Shaul K., Berk P.D. Isolation and partial characterization of a fatty acid binding protein in rat liver plasma membranes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1985; 82(1):4–8.

56. Thomas C.R., Lowy C. The interrelationships between circulating maternal esterified and non-esterified fatty acids in pregnant guinea pigs and their relative contributions to the fetal circulation. *J. Dev. Physiol.* 1987; 9(3):203–214.

57. Tobin K.A., Johnsen G.M., Staff A.C., Dutta-Roy A.K. Long-chain polyunsaturated fatty acid transport across human placental choriocarcinoma (BeWo) cells. *Placenta* 2009; 30(1):41–47.

58. Trigatti B.L., Anderson R.G., Gerber G.E. Identification of caveolin-1 as a fatty acid binding protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 255(1):34–39.

59. Toll A.R. Plasma lipid transfer proteins. *J. Lipid Res.* 1986; 27:361–367.

60. Waterman I.J., Emmison N., Sattar N., Dutta-Roy A.K. Further characterization of a novel triacylglycerol hydrolase activity (pH 6.0 optimum) from microvillous membranes from human term placenta. *Placenta* 2000; 21(8):813–823.

61. Zeng Y., Tao N., Chung K.N., Heuser J.E., Lublin D.M. Endocytosis of oxidized low density lipoprotein through scavenger receptor CD36 utilizes a lipid raft pathway that does not require caveolin-1. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(46): 45931–45936.

62. Zilversmit D., Hughes M. Phospholipid exchange between membranes. In: Korn E.D., editor. *Methods in membrane biology*. New York: Plenum Publishing Corp.; 1976; 7:211–259.

Поступила 30.01.2013

Контактная информация

Михаил Тимофеевич Луценко,

доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, руководитель лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: Lucenkomt@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Mikhail T. Lutsenko,

MD, PhD, Professor, Academician RAMS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Pulmonary Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: Lucenkomt@mail.ru