

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.25

УДК 618.36-06:577.125.3[616-092.19(577.121+616-002)

Н.А. Ишутина, И.А. Андриевская, М.Н. Герман

## СИГНАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПЛАЦЕНТЕ

Проведен анализ современных достижений о механизмах сигнальной трансдукции жирных кислот (ЖК) в плаценте в базах данных PubMed, Google Scholar. В настоящем обзоре обобщены современные представления о системах сигнальной трансдукции в плаценте, активируемых ЖК. Показано их действие на мембранные и ядерные рецепторы, а также участие в сопряженных с G-протеин-связанными рецепторами (GPCR) процессах децидуализации и модуляции воспаления в плаценте. Описаны эффекты рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (PPAR)  $\gamma$ , опосредованных ЖК в плаценте. Особое внимание уделено Toll-опосредованным воспалительным (TLR) сигнальным путям ЖК в плаценте. Суммированы данные исследований по изучению влияния ЖК на экспрессию генов, вовлеченных в ангиогенез в плаценте.

**Ключевые слова:** липиды, жирные кислоты, рецепторы, сигнальные трансдукторные системы, осложнения беременности.

This review summarizes the current understanding of FA-activated signal transduction systems in the placenta in the data PubMed, Google Scholar. Their effect on membrane and nuclear receptors, as well as their participation in the processes of decidualization and modulation of inflammation in the placenta, associated with G-protein-coupled receptors, have been shown. The effects of peroxisome proliferator-activated receptors mediated FAs in the placenta are described. Particular attention is paid to the Toll-mediated inflammatory signaling pathways of the FAs in the placenta. Research data on the effect of FAs on the expression of genes involved in placenta angiogenesis are summarized.

**Keywords:** lipids, fatty acids, receptors, signal transduction, pregnancy, placenta.

В настоящее время установлено, что жирные кислоты (ЖК) являются не только структурными компонентами клеточных мембран и энергетическими субстратами, но также действуют как сигнальные молекулы, регулирующие функцию клеток. ЖК модифицируют активность фосфолипаз, протеинкиназ, G-белков, аденилат- и гуанилатциклазы, а также ионные каналы и другие биохимические события, участвующие в механизмах взаимодействия стимул-ответ.

Действие ЖК на пути передачи сигнала может быть прямым и/или косвенным (путем катаболического превращения арахидоновой кислоты-АК в эйкозаноиды). Тем не менее, исследования ясно показывают, что ЖК сами по себе являются молекулами мессенджера и модулятора нескольких путей сигнальной трансдукции [14, 25, 34].

ЖК могут функционировать как сигнальные молекулы, действуя через рецепторы в цитозоле или на поверхности клетки. Большинство эффектов ЖК в плаценте опосредуется их ядерными рецепторами, регулирующими транскрипцию. Взаимодействие ядерных рецепторов с лигандом ЖК приводит к формированию комплекса лиганд - рецептор с последующей транслокацией

в ядро и активацией экспрессии специфических генов.

В зависимости от структуры углеводородной цепи ЖК могут выступать в роли ингибиторов или активаторов экспрессии генов путем прямой регуляции активности ядерных рецепторов (PPAR, X-рецептор печени, ядерный фактор гепатоцитов 4 $\alpha$ ) и факторов транскрипции (белки, связывающие стерол-регулирующие элементы (SREBPs), белки, связывающие элементы, чувствительные к углеводам и NF-kB) или косвенно, через физико-химические изменения свойств мембраны и активацию путей передачи сигнала [26]. Изучение сигнальных функций ЖК и их производных в течение длительного времени остается важнейшей областью исследований в медицине и биологии по причине разнообразия и важности функций, выполняемых этими соединениями. Несмотря на наблюдаемый прогресс в данной области исследований, комплексных обзоров, включающих новые данные о механизмах сигнальной трансдукции ЖК в плаценте, до настоящего времени не проводилось.

Проведен поиск научных публикаций в базах данных PubMed, Google Scholar, поиск информации о сигнальной функции ЖК в плаценте. Было сосредоточено внимание на исследованиях сигнальных путей ЖК, опосредованных рецепторами, связанными с G-белками (G-протеиновые рецепторы 120, 41, 43), PPAR  $\gamma$ , Toll-подобных рецепторов (TLR2 и TLR4). Поиск статей производился на английском и русском языках с использованием ключевых слов в различных комбинациях. Все рефераты и полнотекстовые

статьи были рассмотрены, а наиболее актуальные включены в данный обзор. В обзоре литературы использовался аналитический метод исследования.

**Действие жирных кислот через мембранные рецепторы.** Как указывалось выше, ЖК могут оказывать воздействие на клетки через несколько различных механизмов, включая рецепторы на поверхности клетки. В последнее время появляется все больше свидетельств того, что ЖК служат естественными лигандами для группы рецепторов, связанными с G-белками (GPCR), которые назвали рецепторами свободных ЖК, по существу переплетая метаболизм и иммунитет несколькими способами, например, через регуляцию воспаления и секрецию пептидных гормонов. Было идентифицировано и охарактеризовано несколько рецепторов, которые активируются свободными ЖК с различной длиной цепи. Так, А. Hirasawa et al. (2005) идентифицировали G-протеиновый рецептор (GPR) 120 как рецептор для длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦ ПНЖК) [15], который участвует в регуляции различных клеточных и физиологических функций, в том числе при беременности, и опосредует противовоспалительные и инсулиносенсибилизирующие эффекты докозагексаеновой кислоты (ДГК) [10].

Данные, полученные при исследовании плаценты у женщин с ожирением, показали, что GPR120 экспрессируются преимущественно в микроворсинках плаценты человека, и уровень его экспрессии не изменяется в зависимости от индекса массы тела матери. Тем самым, было установлено, что

ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Благовещенск: **ИШУТИНА Наталия Александровна** – д.б.н., в.н.с., ishutina-na@mail.ru, ORCID 0000-0002-1024-1532, **АНДРИЕВСКАЯ Ирина Анатольевна** – д.б.н., проф. РАН, ORCID 0000-0003-0212-0201, **ГЕРМАН Марина Николаевна** – лаборант-исследователь, marina.german.1975@mail.ru, ORCID 0000-0001-9112-5893.

ЖК в материнском кровообращении могут влиять на клеточную передачу сигналов трофобласта, опосредованную активацией рецептора GPR120 [13]. Другие исследователи показали участие GPR120 в процессах децидуализации при беременности. GPR120 стимулирует процессы децидуализации путем усиления поглощения глюкозы и пентозофосфатного пути стромальных клеток эндометрия человека. Усиление децидуализации с помощью GPR120, по мнению исследователей, может быть опосредовано сигнальным путем ERK1/2-МАРК-FOXO1 [29]. Однако функциональное значение и последующие эффекты активации GPR120 в плаценте еще предстоит определить.

Другими изученными в плаценте рецепторами, связанными с G-белком, являются GPR41 и GPR43, которые были идентифицированы как рецепторы короткоцепочечных ЖК (КЦЖК). Проведенные исследования С. Voltolini et al. [4] показали роль экспрессии GPR43 в тканях матки и плаценты человека, а также значение самих КЦЖК в модулировании воспалительных реакций у плода от женщин, родивших в срок и с преждевременными родами. При этом отмечалась повышенная экспрессия GPR41 и GPR43 в миометрии и плодных оболочках у женщин с преждевременными родами. Действие КЦЖК способствовало снижению липополисахарид-индуцированной экспрессии воспалительных генов, включая IL-6, IL-8, COX-2, IL-1 $\alpha$ , молекулу межклеточной адгезии-1 и молекулу-1 адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов. Тем самым, изучая взаимодействие GPR43 - КЦЖК, авторы показали новые пути регуляции воспалительных процессов в период родов.

**Действие жирных кислот через ядерные рецепторы.** Другие механизмы, связанные с эффектами ЖК, касаются их способности связываться с PPAR. Существует три изоформа PPAR: PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  и PPAR $\beta/\delta$ . Несколько исследований продемонстрировали роль PPAR в имплантации, плацентации, дифференцировке трофобластов и ангиогенезе [35]. PPAR $\gamma$ , как и другие ядерные рецепторы, связывает липофильные лиганды и регулирует транскрипцию в активном состоянии. Среди эндогенных лигандов PPAR $\gamma$  выявлены ненасыщенные, окисленные и нитроксилированные ЖК, метаболиты АК: 15-дезоксидекагидро- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J<sub>2</sub>, 15-гидроксиэйкозатетраеновая кислота, 9-гидроксиоктадекадиеновая кислота, 13-оксо-октадекадиеновая

кислота, фосфатидиновая кислота, ненасыщенные жирнокислотные компоненты окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [34]. Некоторые исследования показывают, что PPAR $\gamma$  способны связывать не одну конкретную ЖК, а целые паттерны ЖК, в том числе две молекулы ЖК одновременно. Такое связывание лиганда, по мнению исследователей, свидетельствует о том, что PPAR $\gamma$  – не специфический фактор одной ЖК, а сенсор внутриклеточной смеси ЖК, соотношение между которыми может оказывать влияние на физиологические процессы. Более того показано, что ЖК и их производные (эйкозаноиды) регулируют экспрессию генов посредством прямого взаимодействия с PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$  [22].

Обобщив результаты исследований о роли PPAR $\gamma$  в процессах инвазии трофобласта и развития плаценты человека, F. Wieser, L. Waite, C. Depoix, R.N. Taylor (2008) указывают, что PPAR $\gamma$  в первом триместре беременности экспрессируется в инвазивном трофобласте, тогда как во втором триместре экспрессия PPAR $\gamma$  показана в синцитио и цитотрофобласте якорных ворсин. В третьем триместре PPAR $\gamma$  локализуется преимущественно в экстравиллезном трофобласте и синцитиотрофобласте ворсин, где данный фактор транскрипции осуществляет регуляцию секреции плацентарных гормонов [27].

Важная роль PPAR $\gamma$  в дифференцировке трофобластов и развитии плаценты также подчеркивается исследованиями с использованием агонистов. Основные процессы развития плаценты были оценены V. Garnier et al. (2015) в отсутствие или в присутствии антагонистов прокинетических рецепторов (PROKR) 1 и PROKR2. Как в клетках трофобласта человека, так и в плацентарных эксплантатах исследователи продемонстрировали, что росиглитазон, агонист PPAR $\gamma$ , увеличивал секрецию ингибиторов сосудисто-эндотелиального фактора роста (EG-VEGF), экспрессию мРНК EG-VEGF и его рецепторов, а также повышал процесс васкуляризации плаценты через PROKR1 и PROKR2; однако ингибировал миграцию и инвазию трофобласта через PROKR2 [28].

J. Zhang et al. (2017) показали, что PPAR $\gamma$  оказывает проангиогенное действие на развитие плаценты животных. Данный фактор транскрипции опосредует процесс васкуляризации посредством модуляции изоформ и рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF): VEGF120/VEGFRs,

VEGF188/VEGFRs и PlGF/VEGFRs, усилением экспрессии мРНК ангиопоэтина-1. Кроме того, авторы полагают, что PPAR $\gamma$  может взаимодействовать с индуцируемым гипоксией фактором (HIF) и, тем самым, активировать транскрипцию VEGF. Следовательно, PPAR $\gamma$  может быть вовлечен в процесс ангиогенеза посредством стимуляции адгезии, пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, а также путем усиления образования и стабильности капиллярноподобных канальцев [25]. Тем самым исследователи доказали, что различные изоформы VEGF и подтипы VEGFR могут быть по-разному вовлечены в различные стадии ангиогенного процесса и дифференциально регулировать процессы васкуляризации.

PPAR $\gamma$  также известен своей ролью в содействии накоплению липидов в плаценте. Повышение активности PPAR $\gamma$  увеличивает поглощение и накопление ЖК в первичных клетках трофобласта человека путем регуляции экспрессии белков, связывающих жирные кислоты (FABP). В свою очередь, было показано, что окисленные ЛПНП способны активировать PPAR $\gamma$  в первичных клетках цитотрофобластов и даже ингибировать инвазию трофобластов [21]. Следовательно, авторы делают вывод, что PPAR $\gamma$  регулирует и сам регулируется липидными метаболитами. При этом подчеркивается потенциальная роль PPAR $\gamma$  в регуляции окислительного стресса в плаценте во время беременности. PPAR $\gamma$  играют важную роль во многих метаболических путях во время плацентации и при беременности. К ним относятся дифференциация трофобластов, воспалительные и окислительные реакции, чувствительность к питательным веществам, в частности метаболизм ЖК. Таким образом, одним из механизмов сигнальной трансдукции ЖК в плаценте является регуляция экспрессии генов путем прямой активации ядерного рецептора PPAR $\gamma$ .

**Toll-опосредованные сигнальные пути жирных кислот в плаценте.** ЖК способны стимулировать воспалительный ответ через сигнальный путь Toll-подобных рецепторов (TLR). TLR относятся к паттерн-распознающим рецепторам, реагирующим на составные элементы различных патогенов, так называемые молекулярные паттерны. В частности, они различают молекулярные структуры различных возбудителей инфекционных заболеваний, экспрессируются на поверхности клеток миеломоноцитарного ряда,

эндотелиальных и эпителиальных клеток, а также на поверхности клеток плаценты, эпителиальных клеток матки и трофобласта [17]. Лигандами этих рецепторов являются как компоненты микроорганизмов, так и насыщенные жирные кислоты (НЖК). НЖК представляют собой важный компонент бактериальных эндотоксинов. В состав липида А липополисахарида (ЛПС) входят 6 НЖК и 2 фосфатных остатка. Длина углеродной цепи данных кислот в липиде А варьирует от 12 до 16 атомов углерода. Интересен тот факт, что замена НЖК моно- или ПНЖК снижает провоспалительную активность ЛПС. Показано, что НЖК, ацилированные на липиде А ЛПС или бактериальных липопротеинов, играют важную роль в распознавании лиганда и активации TLR4 и TLR2 [14]. Для TLR4, представляющего собой одноцепочный трансмембранный белок, специфичным лигандом является ЛПС из стенки грамотрицательных бактерий. Специфическим лигандом TLR2 является бактериальный липопротеин. В процессе связывания TLRs с лигандами также участвуют их корецепторы: CD14 (не имеющий внутриклеточной части) и MD-2, повышающие аффинность и стабильность всего комплекса. Проведение активационного сигнала после связывания ЛПС или бактериального липопротеина обеспечивается преимущественно молекулой адаптора MyD88 (миелоидный дифференцированный фактор 88). На конечном этапе внутриклеточных сигнальных цепей находится нуклеарный фактор транскрипции NF- $\kappa$ B, который, перемещаясь из цитозоля в ядро клетки, стимулирует экспрессию генов, кодирующих синтез воспалительных регуляторных субстанций, включая цитокины, хемокины и другие компоненты иммунитета [20]. Однако показано, что TLR4 также могут передавать сигналы независимо от MyD88. Данная передача сигналов происходит через адаптерный белок, содержащий домен рецептора Toll/IL-1, индуцирующий IFN- $\beta$  (TRIF), который не только активирует путь NF- $\kappa$ B, но также приводит к фосфорилированию регуляторного фактора-3 IFN (IRF-3) [17].

В плаценте человека установлена экспрессия мРНК десяти TLR, корецепторов и вспомогательных белков. Однако мы сосредоточили свое внимание на TLR4- и TLR2-опосредованных сигнальных путях ЖК в плаценте.

В настоящее время установлено, что НЖК и ПНЖК по-разному регулируют жизнеспособность плаценты, ан-

тиоксидантную способность, воспаление и действие грамположительных и грамотрицательных эндотоксинов [32].

Совокупность многих исследований показывает активацию TLR4 НЖК и их ингибирование ПНЖК, вызванную как НЖК, так и ЛПС. Однако полученные данные, доказывающие взаимное модулирование активации TLR4 НЖК (лауриновая – ЛК) и ПНЖК (ДГК) путем регуляции димеризации и рекрутирования TLR4 в липидные рафты. Кроме того, было установлено, что димеризация и рекрутирование TLR4 в липидные рафты были сопряженными событиями, опосредованными генерированием NADPH-оксидазозависимых активных форм кислорода. Эти результаты дают новое понимание механизма, с помощью которого ЖК дифференциально модулируют TLR4-опосредованный сигнальный путь и последующие воспалительные реакции, которые участвуют в развитии и прогрессировании многих хронических заболеваний [14]. X. Yang et al. (2015) исследовали влияние ЖК на синтез и секрецию цитокинов в клетках трофобласта, выделенных из плаценты человека. Было продемонстрировано, что НЖК (стеариновая – СК и пальмитиновая – ПК) стимулируют синтез и высвобождение TNF $\alpha$ , IL-6 и IL-8 клетками трофобласта, тогда как ПНЖК (пальмитолеиновая, олеиновая – ОК, линолевая – ЛНК) существенно не влияют на экспрессию провоспалительных цитокинов. При этом авторы отмечают, что индуцированные пальмитатом воспалительные эффекты опосредованы активацией TLR4, фосфорилированием и ядерной транслокацией NF- $\kappa$ B [31]. В экспериментах на животных также показано, что высокая концентрация ПК в эндометрии матки индуцирует развитие окислительного стресса и высокую секрецию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) путем активации сигнального пути NF- $\kappa$ B [24]. Следовательно, активация TLR4 в плаценте приводит к рекрутированию транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B и увеличению синтеза провоспалительных цитокинов, а индукция путей TLR4 под действием ЖК во многом зависит от длины их углеродной цепи и количества двойных связей.

Другие авторы показали, что НЖК (ЛК, ПК и СК) могут индуцировать экспрессию циклооксигеназы-2 (COX-2) через NF- $\kappa$ B-зависимые механизмы в клеточной линии макрофагов. При этом отмечалось, что ЛК обладала наибольшей способностью активации

COX-2 через TLR4. В отличие от НЖК, мононенасыщенные и ПНЖК не способствовали активации сигнала TLR4. Кроме того, указывается, что предварительная обработка клеток *in vitro* ДГК и ОК значительно снижала провоспалительный эффект, вызванный ЛК, и способствовала снижению воспаления [30]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что сигнальный путь TLR4 может модулироваться ПНЖК.

Есть данные, показывающие участие TLR2 в индукции COX-2 и простагландина E2 в клетках трофобласта через пути NF- $\kappa$ B и MAPK [33]. Таким образом, НЖК и бактериальные продукты (ЛПС) вызывают провоспалительные реакции путем связывания с TLR, активируя передачу сигналов JNK и p38 MAPK и нижестоящие факторы транскрипции.

Другими вариантами того, что ЖК могут функционировать в качестве модуляторов сигнального пути TLR, являются исследования S. Lager, F. Gaccioli, V.I. Ramirez (2013), которые показали, что ОК регулирует клеточную сигнализацию и плацентарный транспорт аминокислот через TLR4, путем повышения фосфорилирования сигнального белка JNK и активатора транскрипции 3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3) [18]. Позже было установлено, что ДГК, ОК и ПК ЖК дифференциально регулируют транспорт аминокислот трофобласта. ДГК способствует ингибированию клеточной передаче сигналов трофобласта (p38 MAPK, STAT3 и механическая мишень рапамицина (mTOR)) и активности транспорта аминокислот. Напротив, ОК повышает транспорт аминокислот и фосфорилирование ERK, mTOR, S6 киназы 1 и pS6. Комбинация ДГК с ОК увеличивает транспорт аминокислот и фосфорилирование pS6. ПК не оказывает влияние на транспорт аминокислот, однако способствует уменьшению экспрессии Ik-B $\alpha$  [19].

Таким образом, ЖК опосредуют воспалительный ответ в плаценте через сигнальный путь TLR. Однако точные молекулярные механизмы, регулирующие провоспалительные реакции в плаценте, предстоит еще выяснить.

В последнее время большой интерес представляют исследования, посвященные изучению TLR-опосредованного апоптоза трофобласта. Показано, что некоторые патогенные микроорганизмы могут вызывать апоптоз в трофобласте, а TLR опосредуют данный процесс. В трофобласте

процесс апоптоза может быть активирован через TLR2 и TLR4 [3].

Было идентифицировано три микроРНК (miR), которые регулируют TLR2-опосредованные ответы в клетках трофобласта человека: miR-329, miR-23a и let-7c. Активация TLR2 с помощью бактериального пептидогликана (PDG) индуцирует экспрессию miR-329, играющего ключевую роль в регуляции апоптоза трофобласта и ингибировании экспрессии IL-6 путем нацеливания на субъединицу NF-κB, p65. Другие исследователи указывают, что гиперэкспрессия TLR6 приводит к блокировке апоптоза, выработке IL-6 и IL-8 клетками трофобласта [3].

Получены результаты, свидетельствующие о высокой экспрессии TLR10 в клетках трофобласта на ранних сроках беременности, а также о важной роли TLR10 в стимулировании апоптоза, вызванного PDG. Имеются публикации, в которых показано, что клетки трофобласта отвечают на вирусный лиганд через систему TLR3. TLR3 способен распознавать мРНК вирусов, находящийся в половых путях женщины – вируса простого герпеса, вируса папилломы человека, вируса гепатитов В и С, цитомегаловируса, ВИЧ. Также представлены данные о роли TLR2 в идентификации вируса простого герпеса I типа и цитомегаловируса [3].

Апоптоз трофобласта, связанный с инфекцией, привлекает к себе пристальное внимание в качестве альтернативного механизма патологии плаценты. На сегодняшний день имеется достаточно сведений о роли ЖК в реализации апоптоза в клетках трофобласта. Показано, что ЖК могут выступать как индукторами апоптоза в случае высокого содержания во внеклеточном пространстве, так и ингибировать данный процесс в плаценте [8]. Нами была установлена цитомегаловирус-зависимая индукция окислительного стресса и дисбаланс ЖК, запускающих апоптоз клеток трофобласта [1]. Однако следует указать, что молекулярные механизмы реализации апоптоза клеток определяются не только действием свободнорадикальных молекул, но и сигнал-передающей системой липидной природы, включающей АА и ПК. Индукция апоптоза плаценты при вирусной инфекции, по-видимому, является результатом действия ПК на мембрану эндоплазматического ретикула, что вызывает, как показывают исследования, модуляцию липидных компонентов и создает неблагоприятную среду для правильной конформа-

ции белка, как по протеасомным, так и непротеасомным путям. Согласно Т. Liu et al. [24], ПК может вызывать эндоплазматический ретикулум стресс, связанный с повышенной экспрессией проапоптотического транскрипционного фактора CHOP и активацией Akt. По данным Y. Zhang et al. (2011), ПК индуцирует каспазу-3 и апоптоз [12], что также подтверждается нашими исследованиями [2]. Механизм, с помощью которого ПК вызывает эндоплазматический ретикулум стресс, может быть связан с TNF-индуцированным апоптозом, реализуемым через активацию ядерного фактора транскрипции NK-κB [23]. Представленные данные подчеркивают необходимость дальнейшего исследования для выяснения подробных молекулярных механизмов, лежащих в основе сигнальной трансдукции ЖК в плаценте.

#### **Жирные кислоты и экспрессия генов, вовлеченных в ангиогенез.**

Был проведен ряд исследований по изучению влияния ЖК на экспрессию генов, вовлеченных в ангиогенез. G.M. Johnsen et al. (2011) на клеточной линии трофобласта HTR8/SVneo исследовали влияние ПНЖК (АК, эйкозапентаеновой – ЭПК, ДГК и ОК) на формирование трубки (как мера ангиогенеза) и на экспрессию генов, вовлеченных в ангиогенез (VEGF и ангиопоэтин-подобный белок 4 – ANGPTL4). Было показано, что только ДГК способствовала повышению уровня экспрессии мРНК VEGF, тогда как остальные ПНЖК стимулировали экспрессию мРНК ANGPTL4. Данное исследование продемонстрировало, что ПНЖК избирательно влияют на процесс плацентации посредством проангиогенного действия [11]. Доказательством избирательного действия различных ЖК на ангиогенез, экспрессию липидных метаболических генов на клеточной модели явилось исследование S. Basak, A.K. Duttaroy (2013), в котором показана зависимость ангиогенных свойств ЖК (АК, ЭПК, ДГК, ОК) от уровня их насыщения. Было продемонстрировано, что наибольшими ангиогенными свойствами обладает ДГК, далее ангиогенный эффект ЖК уменьшается в следующем порядке: ЭПК>АК>ОК [7]. Также было подтверждено, что ДГК и конъюгированная линолевая кислота (ЛНК) опосредуют ангиогенез в клетках плаценты первого триместра через стимуляцию экспрессии генов не только основных ангиогенных факторов (VEGF и ANGPTL4), но и путем повышения экспрессии внутриклеточных белков, связывающих ЖК (FABP),

FABP4 и FABP3, которые, как известно, непосредственно модулируют ангиогенез [5].

На проангиогенную роль FABP4 в клетках плацентарного трофобласта первого триместра указывают также исследования S. Basak, A. Sarkar, S. Mathapati, A.K. Duttaroy (2018), которые показали эффекты экзогенно добавленного FABP4 (Exo-FABP4) и его ингибитора (BMS309403) на клеточный рост, пролиферацию и образование трубок (как мера ангиогенеза *in vitro*) в HTR8/SVneo. Был отмечен дозозависимый проангиогенный эффект FABP4. Exo-FABP4 стимулировал экспрессию генов таких проангиогенных медиаторов, как тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ-1 (TIMP1), инсулинподобный фактор роста (IGF1), а также прокинетин 2 (PROK2) [9].

Следует указать, что экспрессия FABP4 в клетках трофобласта повышается под действием ОК и VEGF [36]. Также показано, что регуляция экспрессии FABP1, FABP3, FABP4 и FATP2 осуществляется HIF-1α и/или HIF-2α в плацентах женщин с преэклампсией [16]. Кроме того, было установлено, что изомер с9, t11-цисЛНК может регулировать ангиогенные процессы во время ранней плацентации посредством повышенной экспрессии и других проангиогенных факторов, таких как COX-2 и белок, связанный с дифференцировкой жировой ткани (ADRP), с сопутствующим увеличением поглощения ДГК в этих клетках [6]. Следовательно, ПНЖК стимулируют ангиогенез в плаценте посредством экспрессии генов как основных ангиогенных факторов (VEGF, ANGPTL4), так и других проангиогенных медиаторов (FABPs, эйкозаноиды, COX-2, ADRP).

**Заключение.** Таким образом, в настоящее время ученые уделяют большое внимание механизмам сигнальной трансдукции ЖК в плаценте. Вопреки достаточно большому количеству исследований, многие регулирующие механизмы и компоненты сигнальных систем в плаценте, связанные с ЖК и их производными, остаются неизвестными. Однако, несмотря на нерешенные вопросы, убедительные данные свидетельствуют о том, что ЖК представляют собой отдельный класс липидных медиаторов, действующий на PPARγ, TLR1, TLR2, GPR120, GPR41, GPR43 рецепторы, активирующих различные системы сигнальной трансдукции и имеющий широкий диапазон регуляторных эффектов в плаценте. PPARγ, TLR, GPR и другие рецепторы ЖК ока-

зались задействованы в процессах имплантации, плацентации, дифференцировке трофобластов и ангиогенезе, модулировании воспалительных реакций, апоптоза в плаценте, патогенезе наиболее распространенных нарушений во время беременности. Данный факт обеспечивает устойчивый интерес к исследованиям рецепторов ЖК как со стороны фундаментальной науки, так и фармакологической индустрии. Представленные данные расширяют представления о механизмах сигнальной трансдукции ЖК и подчеркивают необходимость дальнейшего целенаправленного изучения уникальных аспектов сигнальных функций ЖК в плаценте, что позволит перейти от фундаментально-поисковых работ к практическим аспектам применения данных веществ в акушерстве и перинатологии.

## Литература

1. Взаимосвязь окислительного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза в плаценте при цитомегаловирусной инфекции в первом триместре беременности / Н.А. Ишутина, И.А. Андриевская, И.В. Довжихова [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2019. Vol. 4, № 2. – P. 16-22. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.2.
2. Effect of Oxidative Stress and Fatty Acids Disbalance on the Development of Apoptosis in the Placenta with Cytomegalovirus Infection in the First Trimester / N.A. Ishutina, I.A. Andrievskaya, I.V. Dovzhikova [et al.] // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2019. – Vol. 4, №2. – 16-22. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.2.
3. Ишутина Н.А. Роль пальмитиновой кислоты в реализации апоптоза при цитомегаловирусной инфекции / Н.А. Ишутина, М.Т. Луценко, Н.Н. Дорофиев // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2017. – № 1. – С. 11-14.
4. Ishutina N.A. The role of Pamitic acid in implementation of apoptosis in cytomegalovirus infection in the gestation period / N.A. Ishutina, M.T. Lutsenko, N.N. Dorofienko // *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. – 2017. – №1. – P. 11-14.
5. Роль рецепторов врожденного иммунитета (TLRs) в поддержании гомеостаза генитального тракта женщин, в развитии беременности и при внутриутробной инфекции. Инфекция и иммунитет / А.В. Караулов, С.С. Афанасьев, В.А.Алешкин [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. – 2018. – Т.8, №3. – С.251-262. doi:10.15789/2220-7619-2018-3-251-262.
6. The role of innate immunity receptors (TLRs) in maintaining the homeostasis of the female genital tract in developing pregnancy and intrauterine infection / A.V. Karaulov, S.S. Afanasiev, V.A. Aleshkin [et al.] // *Russian Journal of Infection and Immunity*. – 2018. – Vol. 8, №3. – P. 251-262. doi:10.15789/2220-7619-2018-3-251-262.
7. A novel antiinflammatory role for the short-chain fatty acids in human labor / C. Voltolini, S. Battersby, S.L. Etherington [et al.] // *Endocrinology*. – 2012. – Vol. 153, №1. – P. 395-403. doi:10.1210/en.2011-1457.
8. Basak S. Fatty acid-induced angiogenesis in first trimester placental trophoblast cells: possible roles of cellular fatty acid-binding proteins / S. Basak, M.K. Das, A.K. Duttaroy // *Life Sci*. – 2013. –Vol. 93, №21. – P.755-762. doi:10.1016/j.lfs.2013.09.024.
9. Basak S. Cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid stimulates expression of angiopoietin like-4 in the placental extravillous trophoblast cells / S. Basak, A.K. Duttaroy // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2013. – Vol. 1831, №4. – P. 834-843. doi:10.1016/j.bbali.2013.01.012.
10. Basak S. Effects of fatty acids on angiogenic activity in the placental extravillous trophoblast cells / S. Basak, A.K. Duttaroy // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. – 2013. –Vol. 88, №2. – P. 155-162. doi:10.1016/j.plefa.2012.10.001.
11. CD36 Mediated Fatty Acid-Induced Podocyte Apoptosis via Oxidative Stress / W. Hua, H.Z. Huang, L.T. Tan [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 22, № 10(5). – e0127507. doi: 10.1371/journal.pone.0127507.
12. Cellular growth and tube formation of HTR8/SVneo trophoblast: effects of exogenously added fatty acid-binding protein-4 and its inhibitor / S. Basak, A. Sarkar, S. Mathapat [et al.] // *Mol. Cell. Biochem*. – 2018. –Vol. 437, №1-2. – P. 55-64. doi:10.1007/s11010-017-3095-9.
13. Docosahexaenoic acid inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced cell migration via the GPR120/PP2A/ERK1/2/eNOS signaling pathway in human umbilical vein endothelial cells / C.Y. Chao, C.K. Lii, S.Y. Ye [et al.] // *J. Agric. Food. Chem*. – 2014. – Vol. 62, №18. – P. 4152-4158. doi:10.1021/jf5007165.
14. Docosahexaenoic acid stimulates tube formation in first trimester trophoblast cells, HTR8/SVneo / G.M. Johnsen, S. Basak, M.S. Weedon-Fekjær [et al.] // *Placenta*. – 2011. – Vol. 32, №9. – P. 626-632. doi:10.1016/j.placenta.2011.06.009.
15. Effect of  $\alpha$ -linolenic acid on endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis of palmitic acid lipotoxicity in primary rat hepatocytes / Y. Zhang, X. Yang, H. Shi [et al.] // *Lipids Health Dis*. – 2011. – №10:P. 122-127. doi: 10.1186/1476-511X-10-122.
16. Expression and localization of the omega-3 fatty acid receptor GPR120 in human term placenta / S. Lager, V.I. Ramirez, F. Gaccioli [et al.] // *Placenta*. – 2014. – Vol. 35, №7. – P. 523-525. doi:10.1016/j.placenta.2014.04.017.
17. Fatty acids modulate Toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner / S.W. Wong, M.J. Kwon, A.M. Choi [et al.] // *J. Biol. Chem*. – 2009. – Vol. 284, №40. – P. 27384-27392. doi:10.1074/jbc.M109.044065.
18. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120 / A. Hirasawa, K. Tsumaya, T. Awaji [et al.] // *Nat. Med*. – 2005. – Vol. 11, №1. – P. 90-94. doi: 10.1038/nm1168.
19. Jadoon A. Regulation of fatty acid binding proteins by hypoxia inducible factors 1 $\alpha$  and 2 $\alpha$  in the placenta: relevance to preeclampsia / A. Jadoon, P. Cunningham, L.C. McDermott // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. – 2015. – №93. – P. 25-29. doi:10.1016/j.plefa.2014.09.004.
20. Koga K. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders / K. Koga, G. Mor // *Am. J. Reprod. Immunol*. – 2010. – Vol. 63, №6. – P. 587-600. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00848.x.
21. Lager S. Oleic acid stimulates system A amino acid transport in primary human trophoblast cells mediated by toll-like receptor 4 / S. Lager, F. Gaccioli, V.I. Ramirez // *J. Lipid. Res*. – 2013. – Vol. 54, №3. – P. 725-733. doi:10.1194/jlr.M033050.
22. Lager S. Differential regulation of placental amino acid transport by saturated and unsaturated fatty acids / S. Lager, T. Jansson, T.L. Powell // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol*. – 2014. – Vol. 307, №8. – P. 738-C744. doi:10.1152/ajpcell.00196.2014.
23. LPS enhances TLR4 expression and IFN  $\gamma$  production via the TLR4/IRAK/NF  $\kappa$ B signaling pathway in rat pulmonary arterial smooth muscle cells / P. Wang, X. Han, B. Mo [et al.] // *Mol. Med. Rep*. – 2017. – Vol. 16, №3. – P. 3111-3116. doi: 10.3892/mmr.2017.6983.
24. Maternal High-Fat Feeding Increases Placental Lipoprotein Lipase Activity by Reducing SIRT1 Expression in Mice / L. Qiao, Z. Guo, C. Bosco [et al.] // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 64, №9. – P. 3111-3120. doi: 10.2337/db14-1627.
25. Omega-3 fatty acids prevent hepatic steatosis, independent of PPAR- $\alpha$  activity, in a murine model of parenteral nutrition-associated liver disease / E. Prince, F.B. Lazare, W.R. Treem [et al.] // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr*. – 2014. – Vol. 38, №5. – P. 608-616. doi: 10.1177/0148607113491436.
26. Palmitic Acid and  $\beta$ -Hydroxybutyrate Induce Inflammatory Responses in Bovine Endometrial Cells by Activating Oxidative Stress-Mediated NF- $\kappa$ B Signaling / P. Li, L. Li, C. Zhang [et al.] // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, №13. P. 2421. doi:10.3390/molecules24132421.
27. Palmitic Acid-Induced Podocyte Apoptosis via the Reactive Oxygen Species-Dependent Mitochondrial Pathway / T. Liu, X.M. Chen, J.Y. Sun [et al.] // *Kidney Blood Press. Res*. – 2018. – Vol. 43, №1. – P. 206-219. doi: 10.1159/000487673.
28. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  mediates porcine placental angiogenesis through hypoxia inducible factor-, vascular endothelial growth factor-and angiopoietin mediated signaling / J. Zhang, X. Peng, A. Yuan [et al.] // *Mol. Med. Rep*. – 2017. – Vol. 16, №3. – P. 2636-2644. doi:10.3892/mmr.2017.6903.
29. Placental DNA and mRNA levels of PPAR $\gamma$  and LXR $\alpha$  and their relationship to birth weight / A.P. Meher, N. Wadhvani, K. Randhir [et al.] // *J. Clin. Lipidol*. – 2016. – Vol. 10, №4. – P. 767-774. doi:10.1016/j.jacl.2016.02.004.
30. PPAR Action in Human Placental Development and Pregnancy and Its Complications / F. Wieser, L. Waite, C. Depoix [et al.] // *PPAR Res*. – 2008. – №2008. – P. 527048. doi:10.1155/2008/527048.
31. PPAR $\gamma$  controls pregnancy outcome through activation of EG-VEGF: new insights into the mechanism of placental development / V. Garnier, W. Troubousi, A. Salomon [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. – 2015. – Vol. 309, №4. – e357-e369. doi:10.1152/ajpendo.00093.2015.
32. Protective role of GPR120 in the maintenance of pregnancy by promoting decidualization via regulation of glucose metabolism / J. Huang, M. Xue, J. Zhang [et al.] // *EBioMedicine*. – 2019. – № 39. – P. 540-551. doi:10.1016/j.ebiom.2018.12.019.
33. Rogero M.M. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids / M.M. Rogero // *Nutrients*. – 2018. –Vol. 10, №4. –P. 432. doi:10.3390/nu10040432.
34. Saturated fatty acids enhance TLR4 immune pathways in human trophoblasts / X. Yang, M. Haghiac, P. Glazebrook [et al.] // *Hum. Reprod*. – 2015. – Vol. 30, №9. – P. 2152-2159. doi:10.1093/humrep/dev173.
35. Saturated and unsaturated fatty acids differentially regulate in vitro and ex vivo placental antioxidant capacity / C.R. Manuel, M.J. Charron, C. Ashby [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol*. 2018.

– Vol. 80, №3. – e12868. doi:10.1111/aji.12868.

33. Schistosome egg antigens elicit a proinflammatory response by trophoblast cells of the human placenta / E.A. McDonald, J.D. Kurtis, L. Acosta [et al.] // *Infect. Immun.* – 2013. – Vol. 81, №3. – P. 704-712. doi: 10.1128/IAI.01149-12.

34. Shimizu T. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic

targets for the regulation of immunity and inflammation / T. Shimizu // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2009. – № 49. – P.123-50. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.011008.145616.

35. The peroxisome proliferator-activated receptors under epigenetic control in placental metabolism and fetal development / A. Lendvai, M.J. Deutsch, T. Plösch [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 310, №10. – e797-e810. doi:10.1152/ajpendo.00372.2015.

36. Tube formation in the first trimester placental trophoblast cells: Differential effects of angiogenic growth factors and fatty acids / D. Pandya, M.K. Das, A. Sarkar [et al.] // *Cell. Biol. Int.* – 2016. – Vol. 40, №6. – P. 652-661. doi:10.1002/cbin.10601.

О.В. Кочетова, З.А. Шангареева, Т.В. Викторова,  
Г. Ф. Корытина

## РОЛЬ ГЕНОВ ЛЕПТИНА И РЕЦЕПТОРА ЛЕПТИНА ПРИ РАЗВИТИИ ДЕТСКОГО ОЖИРЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.20201.73.26

УДК - 575.113.2

Проведена оценка роли полиморфных вариантов генов лептина (*LEP rs2167270*) и рецептора лептина (*LEPR rs1137100*) при развитии детского ожирения и пищевого поведения. Ассоциации с развитием ожирения при сравнении детских групп между собой не выявлено. Вместе с тем установлена ассоциация полиморфного локуса гена *LEP (rs2167270)* по следующим шкалам опросника CEBQ: «удовольствие от еды, EF», «медлительность в приеме пищи, SE» и уровнем глюкозы. Для локуса *rs1137100* гена *LEPR* ассоциации показаны с такими антропометрическими показателями, как масса тела при рождении, в настоящее время, Z-score, с уровнем перцентилей.

**Ключевые слова:** ожирение у детей, пищевое поведение, CEBQ, полиморфизм, лептин, рецептор лептина.

The role of polymorphic variants of leptin (*LEP rs2167270*) and leptin receptor (*LEPR rs1137100*) genes in the development of child obesity and eating behavior was estimated. There was no association with the development of obesity when comparing children's groups with each other. At the same time, the association of *LEP (rs2167270)* was established according to the following scales of the CEBQ questionnaire: "pleasure of eating, EF", "slowness in eating, SE" and glucose level. For the *rs1137100* locus of the *LEPR* gene, the associations are shown with such anthropometric parameters as birth weight, weight at present, Z-score, and percentile level.

**Keywords:** obesity in children, eating behavior, CEBQ, polymorphism, leptin, leptin receptor.

**Введение.** По данным ВОЗ, количество случаев детского ожирения достигло тревожного уровня во многих странах и продолжает расти (<https://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/ru/>). Исследования российских авторов отмечают рост числа детей с ожирением, особенно у мальчиков в возрасте 11 лет [4]. Установлено, что лишь 60% обследуемых школьников имели нормальную массу тела, тогда как 40% имели избыточную массу тела с ожирением, а 10% относились к группе детей с недостаточной массой [4]. Известно, что основной причиной детского ожирения является энергетический дисбаланс, при котором калорийность рациона превышает энергетические потребности организма (ВОЗ <https://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/ru/>). Однако только изменениями физической активности и высоким потреблением жирной пищи нельзя объяснить случаи семейного

ожирения, к тому же известно более 79 синдромов, связанных с ожирением. Выявление генов морбидного ожирения позволит проводить корректирующую терапию начиная с детства [9].

Одним из наиболее известных генов ожирения является ген пептидного гормона лептина, отвечающего за анорексигенное действие или подавление аппетита. Лептин, с одной стороны, снижает образование инсулина, с другой - повышает чувствительность клеток к инсулину. В свою очередь это может способствовать развитию резистентности к инсулину и формированию СД2 (сахарного диабета 2-го типа) у обладателей повышенного уровня лептина. Полиморфный маркер *rs2167270* гена *LEP* коррелирует с уровнями лептина, а также ассоциирован с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа и является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [5, 14, 16]. Полиморфный маркер, обуславливающий замену А на G в положении -2548 выше стартового сайта АТГ в 5'-области промотора гена лептина, отвечает за измененную экспрессию. Так, по сравнению с аллелем G аллель А ассоциирован с повышенной в два раза экспрессией гена [18]. Независимо от механизмов, участвующих в возникновении резистент-

ности к лептину у лиц с ожирением, важно отметить наличие как высоких концентраций лептина в крови, так и очень низких. Высокая концентрация может быть причиной резистентности к лептину. И отвечает за активацию молекулярных механизмов, лежащих в основе резистентности к лептину. С другой стороны, известный дефект лептина, приводящий к нарушению структуры, и снижение уровня лептина приводят к постоянному чувству голода у больных, соответственно ожирению.

Проявление лептина также опосредовано связыванием с соответствующим рецептором (*LEPR*), расположенным на мембране гипоталамических клеток [12]. *LEPR* принадлежит к семейству рецепторов цитокинов класса [13]. Известны функционально значимые полиморфные варианты гена рецептора лептина с возможным биологическим воздействием на метаболическую регуляцию. Полиморфный маркер *rs1137100* гена *LEPR* расположен в 4-м экзоне и приводит к замене аминокислоты в белковой последовательности (K109R). В нашем исследовании была выявлена ассоциация локуса *rs1137100* этого гена с уровнем ИМТ в популяции татар с СД2 [1]. Лептин действует с рецепторами гипо-

**КОЧЕТОВА Ольга Владимировна** – к.б.н., н.с. Института биохимии и генетики Уфимского ФИЦ РАН, [olga\\_mk78@mail.ru](mailto:olga_mk78@mail.ru); **ШАНГАРЕЕВА Зилья Асгатовна** – к.м.н., доцент Башкирского ГМУ; **ВИКТОРОВА Татьяна Викторовна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой БГМУ, **КОРЫТИНА Гульназ Фаритовна** – д.б.н., с.н.с., зав. лаб. ИБГ УФИЦ РАН.