

БИОХИМИЯ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Михельсон А.А., Никашина А.А., Михельсон А.Ф., Лебедеко Е.Ю.

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ В ПЛАЦЕНТЕ В РАЗНЫЕ СРОКИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344012, Ростов-на-Дону, Россия

С помощью методов спектрофотометрии и ионообменной хроматографии оценена активность ферментов метаболизма аминокислот и содержание свободных аминокислот в ткани плаценты при физиологической беременности и плацентарной недостаточности (ПН). Установлено, что при ПН плацентарная активность ферментов: аланин-, цистеин-, тирозин-, глутаминаминотрансфераз, глутаминсинтетазы, глутаматдегидрогеназы снижается в разные сроки гестации. Противоположные отклонения имеют место для аспаратаминотрансферазы и глутаминазы. Аналогичная направленность изменений характерна и для аминокислот: аспарагиновой, глутаминовой, глутамина, аланина, цистеина, тирозина, аргинина. Между активностью ферментов и содержанием аминокислот выявлена корреляционная зависимость. Разные сроки беременности характеризует разная выраженность изменений, особенно во втором триместре, который отличается наиболее интенсивным ростом и развитием плода в связи с повышенным спросом в трофическом материале. Выявленные изменения, очевидно, имеют патогенетическое значение в формировании и развитии ПН.

Ключевые слова: активность ферментов аминокислотного обмена; свободные аминокислоты; плацента; плацентарная недостаточность.

Для цитирования: Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Михельсон А.А., Никашина А.А., Михельсон А.Ф., Лебедеко Е.Ю.

Активность ферментов аминокислотного обмена плаценты в разные сроки физиологической и осложненной беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(5): 260-264.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-5-260-264>

Pogorelova T.N., Gunko V.O., Mikhelson A.A., Nikashina A.A., Mikhelson A.F., Lebedenko E.Yu.

THE ACTIVITY OF ENZYMES OF AMINO ACID METABOLISM OF THE PLACENTA IN DIFFERENT TERMS OF THE PHYSIOLOGICAL AND COMPLICATED PREGNANCY

Rostov State Medical University, 344022, Rostov-on-Don, Russia

The activity of amino acid metabolism enzymes and the content of free amino acids in the placenta during physiological pregnancy and placental insufficiency (PI) were studied using spectrophotometric methods and ion-exchange chromatography. It was found that in PI placental activity of the studied enzymes: alanine-, cysteine-e, tyrosine-, glutamino- transferase, glutathione synthetase, glutamate dehydrogenase decreases at different periods of gestation. The opposite variations occur for aspartataminotranferase and glutaminase. Similar changes are detected for amino acids synthesized or used in the course of appropriate reactions: aspartic acid, glutamic acid, glutamine, alanine, cysteine, tyrosine, arginine. The correlation between enzyme activity and amino acid content was revealed. Different periods of pregnancy are characterized by varying degrees of change, especially expressed in the second trimester, characterized by the most intense growth and development of the fetus, and its increased needs for trophic material. The revealed changes obviously play a pathogenetic role in the formation and further development of PI.

Key words: activity of amino acid metabolism enzymes; free amino acids; placenta; placental insufficiency.

For citation: Pogorelova T.N., Gunko V.O., Mikhelson A.A., Nikashina A.A., Mikhelson A.F., Lebedenko E.Yu. The activity of enzymes of amino acid metabolism of the placenta in different terms of the physiological and complicated pregnancy. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (5): 260-264 (in Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-5-260-264>

For correspondence: Pogorelova Tatyana Nikolaevna, Doctor of Biological Sciences, Professor, Chief Researcher of Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics; e-mail: tnp.miiap@yandex.ru

Information about authors:

Pogorelova T.N.: <https://orcid.org/0000-0002-0400-0652>

Gunko V.O.: <https://orcid.org/0000-0001-8607-9052>

Mikhelson A.A.: <https://orcid.org/0000-0002-8282-2248>

Mikhelson A.F.: <https://orcid.org/0000-0002-6792-0982>

Nikashina A.A.: <https://orcid.org/0000-0001-8099-9093>

Lebedenko E.Yu.: <https://orcid.org/0000-0003-2602-1486>

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 30.03.2019
Accepted 04.04.2019

Для корреспонденции: Погорелова Татьяна Николаевна, д-р биол. наук, проф., гл. науч. сотр. отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии; e-mail: tnp.miiap@yandex.ru

Введение. Внутритробный период онтогенеза сопровождаются глубокими биохимическими изменениями не только в организме матери, но и в плаценте, которая во многом обеспечивает реализацию биологической функции гомеостаза в системе мать-плацента-плод, как следствие, нормальное течение беременности и развитие плода. Необходимость обеспечения физиологического роста и развития плода значительно повышает его потребность в пластическом материале, важной частью которого являются свободные аминокислоты. Им принадлежит особая роль в широком спектре метаболических превращений, затрагивающих в том числе и молекулярный уровень регуляции [1]. Многочисленные химические реакции, в которых участвуют аминокислоты, перерабатывая и реализуя внешнюю информацию, осуществимы с помощью разных ферментов, которые нередко объединяют метаболизм аминокислот с реакциями выработки энергии, синтезом АТФ [2]. Важно отметить, что трансплацентарный переход аминокислот от матери к плаценте и от плаценты к плоду влияет на внутритробное программирование постнатальной патологии [3]. Последствия метаболических повреждений в плаценте в процессе гестации обнаруживаются у новорожденных, а также в отдаленные этапы у детей младшего возраста и даже во взрослом возрасте [4].

Возникновение нарушений в течение перинатального периода наиболее часто обусловлено развитием дисфункции плаценты. В ранее проведенной работе по оценке метаболизма аминокислот матери и плода при плацентарной недостаточности (ПН) выявлены значительные изменения относительно аналогичных показателей в норме [5]. Однако представляет интерес оценка состава аминокислот и особенно активности ферментов их метаболизма в самой плаценте, как основном органе, отклонения функционально-метаболического состояния которого приводят к последующим нарушениям во взаимоотношениях между организмами матери и плода. В то же время сведения об активности ферментов метаболизма аминокислот в плаценте весьма малочисленны и касаются лишь обмена одной или двух аминокислот [6]. В связи с этим, целью работы явилось определение активности плацентарных ферментов аминокислот, которые обладают наиболее важными регуляторными функциями, в сопоставлении с содержанием аминокислот при ПН и оценка влияния их модификации на формирование осложненной беременности.

Материал и методы. В исследование мы включали 80 женщин 22–29 летнего возраста. 1 группа – 20 практически здоровых женщин с неосложненной беременностью и своевременными родами (39–40 недель). Во 2-ю группу вошли 17 клинически здоровых женщин с неосложненной беременностью, которая была прервана в результате искусственного аборта по желанию женщины в период с 8 до 12 недель. У 6 женщин неосложненная беременность была прервана в результате острого травматического повреждения матери в 16–20 недель (3-я группа). 4-ю группу составили 16 женщин с ПН, доносившие беременность (39–40 недель). 5-я группа включала 10 пациенток с ПН, беременность которых самопроизвольно прервалась в 8–12 недель, и 6-ю группу составили 11 женщин с диагностированной ПН во время беременности, самопроизвольно прервавшейся в 16–20 недель.

Диагноз ПН был поставлен на основании комплексного клиничко-лабораторного обследования, которое включало ультразвуковую фетометрию, доплерометрию маточно-плацентарно-плодового кровотока, кардиотокографию. По возрасту, индексу массы тела, паритету

беременностей и родов, экстрагенитальной патологии обследуемые группы беременных были сопоставимы. Все женщины дали информированное согласие на расширенный алгоритм обследования. Критериями исключения из исследования служили декомпенсированные формы соматических заболеваний, аутоиммунная патология, многоплодная беременность, применение пациентками препаратов глутаминовой кислоты. Критерии включения в исследование – возраст женщин до 30 лет, отсутствие признаков преэклампсии и задержки роста плода. У пациенток обеих групп питание было полноценным и сбалансированным по основным ингредиентам, в том числе по белковому компоненту.

Материалом для исследования служила ткань плаценты. Образцы плаценты получали сразу после родов при соблюдении холодового режима ($t=+2+4^{\circ}\text{C}$). Для проведения исследования брали центральную часть макроскопически нормальных участков плацентарного диска, включая плодовую и материнскую поверхность (без кровоизлияний, кальцификации, некроза, отложенной фибрина), не затрагивая крупных сосудов. Вырезанные образцы (10 г) промывали охлажденным физиологическим раствором для удаления остатков крови и амниотической жидкости, затем гомогенизировали (при $t=+2+4^{\circ}\text{C}$) с помощью гомогенизатора Ultra-Turrax (IKA, Германия) в PBS-буфере.

В экстрактах, полученных из плацентарной ткани, определяли активность аспаргат- (АСТ, КФ 2.6.1.1), аланин- (АЛТ, КФ 2.6.1.2), цистеин- (Цис-Т, КФ 2.6.1.3), тирозин- (Тир-Т, КФ 2.6.1.5) аминотрансфераз по приросту содержания глутаминовой кислоты после инкубации соответствующей аминокислоты с α -кетоглутаровой кислотой. Инкубационные смеси содержали 10 мМ фосфатный буфер (рН 7,4), 0,5 мМ α -кетоглутаровую кислоту, 1,0 мМ концентрации соответствующей аминокислоты, 100 мкг белка. Активность глутамин-кетокислотной аминотрансферазы (ГКТ, КФ 2.6.1.15) определяли по накоплению количества аммиака, оцененного спектрофотометрическим методом с помощью классической реакции неселеризации (при 430 нм). В состав инкубационной смеси входили: 1,0 мМ глутамин, 1,0 мМ щавелевоуксусная кислота, 10 мМ фосфатный буфер (рН 8,3), 100 мкг белка. Об активности фосфат-активируемой глутаминазы (ФАГ; КФ 3.5.1.2) судили по снижению количества глутамина. Инкубационная смесь содержала 1,0 мМ глутамин, 10 мМ калий-фосфатный буфер (рН 8,1), 100 мкг белка. Активность глутаминсинтетазы (ГС; КФ 6.3.1.2) оценивали по приросту содержания глутамина. Основные компоненты инкубационной смеси: 2,0 мМ глутамат натрия, 0,5 мМ АТФ, 1,5 мМ трис-НСl буфер (рН 7,2), 1,0 мМ NH_4Cl , 100 мкг белка. Активность глутаматдегидрогеназы (ГДГ, КФ 1.4.1.3) определяли по приросту восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (NAD) при 340 нм. Инкубационная смесь содержала 10 мМ фосфатный буфер (рН 7,8), 5 мМ глутамат натрия, 0,5 мМ NAD, 100 мкг белка. Содержание образовавшихся глутаминовой кислоты и ее амида – глутамина, как и уровень свободных аминокислот, измеряли на автоматическом анализаторе ААА-400 («Microtechno», Чехия). Подготовку проб и анализ проводили согласно инструкции к анализатору по стандартной программе с использованием трех натрий-цитратных буферных растворов с рН: 3,25, 4,25, 5,28. На каждую хроматографическую колонку анализатора наносили 0,3 мл пробы. Скорость тока 70 мл/час. Идентификация

Активность ферментов метаболизма аминокислот плаценты в разные сроки физиологической беременности и при плацентарной недостаточности

Показатель (нмоль/мин×мг белка)	Физиологическая беременность, нед			Плацентарная недостаточность, нед			p
	8–12	16–20	39–40	8–12	16–20	39–40	
АСТ	6,02±0,36 [5,31-6,73]	9,14±0,54 [8,08-10,20]	6,01±0,43 [5,17-6,85]	7,28±0,46 [6,38-8,18]	13,1±0,81 [11,51-14,69]	8,31±0,51 [7,31-9,31]	$p_1=0,042$ $p_2=0,004$ $p_3=0,001$
АЛТ	1,05±0,06 [0,93-1,17]	2,07±0,17 [1,74-2,40]	1,45±0,11 [1,23-1,67]	0,86±0,05 [0,76-0,96]	1,38±0,09 [1,2-1,56]	0,99±0,07 [0,85-1,13]	$p_1=0,040$ $p_2=0,001$ $p_3=0,002$
ЦитТ	0,34±0,02 [0,30-0,38]	0,64±0,05 [0,54-0,74]	0,40±0,03 [0,34-0,46]	0,26±0,02 [0,22-0,3]	0,48±0,04 [0,4-0,56]	0,31±0,02 [0,27-0,35]	$p_1=0,014$ $p_2=0,028$ $p_3=0,024$
ГКТ	0,61±0,04 [0,53-0,69]	1,22±0,11 [1,10-1,44]	0,92±0,06 [0,8-1,04]	0,49±0,03 [0,43-0,55]	0,81±0,05 [0,71-0,91]	0,72±0,05 [0,62-0,82]	$p_1=0,046$ $p_2=0,001$ $p_3=0,018$
ФАГ	1,36±0,09 [1,18-1,54]	1,64±0,11 [1,42-1,86]	1,36±0,09 [1,18-1,54]	1,72±0,12 [1,48-1,96]	2,37±0,17 [2,04-2,70]	1,85±0,13 [1,60-2,10]	$p_1=0,023$ $p_2=0,010$ $p_3=0,003$
ГС	1,62±0,10 [1,42-1,82]	2,36±0,18 [2,01-2,71]	1,84±0,14 [1,57-2,11]	1,31±0,08 [1,15-1,77]	1,55±0,12 [1,31-1,79]	1,41±0,09 [1,23-1,59]	$p_1=0,042$ $p_2=0,002$ $p_3=0,020$
ГДГ	4,71±0,29 [4,14-5,28]	6,82±0,55 [5,74-7,90]	5,12±0,39 [4,36-5,88]	3,84±0,23 [3,39-4,29]	4,51±0,32 [3,88-5,14]	3,63±0,27 [3,1-4,16]	$p_1=0,048$ $p_2=0,001$ $p_3=0,005$

Примечание. Здесь и в табл. 2: p_1 – достоверность различий между показателями при физиологической беременности и плацентарной недостаточности в 8-12 недель; p_2 – достоверность различий между показателями при физиологической беременности и плацентарной недостаточности в 16-20 недель; p_3 – достоверность различий между показателями при физиологической беременности и плацентарной недостаточности в 39-40 недель. Данные представлены в виде средней величины ± ошибка среднего (в скобках – 95% доверительный интервал).

аминокислот, расчет площадей пиков и определение концентрации осуществляли по результатам анализа соответствующих стандартов (“Sigma-Aldrich”, США) для калибровки прибора. Об активности аргиназы (КФ 3.5.3.1) судили по её способности превращать аргинин в мочевины. Инкубационная смесь содержала: 10 мМ фосфатный буфер (рН 9,5), 100 мМ $MnCl_2$, 10 мМ аргинин, 100 мкг белка. Содержание образовавшейся мочевины оценивали с помощью коммерческих наборов “Новокарб” (“Вектор-Бест”, Россия). Один из основных субстратов в контрольные пробы добавляли после окончания инкубации. Время инкубации 30 мин. Результаты относили к 1 мг белка. Содержание белка определяли с помощью коммерческого набора (“Bio-Rad”, США).

Статистическую обработку данных проводили, используя лицензионный пакет программ Statistica 6.0. (“StatSoft Inc.”). Степень соответствия данных нормальному распределению оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Однородность дисперсий проверяли по критерию Фишера. Статистическую значимость различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента (t-критерий). Корреляционный анализ выполнен с использованием критерия Пирсона с расчётом коэффициента корреляции (r). Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют, что развитие ПН происходит на фоне измененной активности ферментов метаболизма аминокислот плаценты уже с первого триместра беременности (табл. 1). Среди оцененных ферментов увеличение активности при ПН обнаружено только для АСТ и ФАГ, причем наибольшая степень отклонения имеет место в 16-20 нед беременности. Если в этот период активность АСТ

при осложненной беременности возрастает на 43,3%, то в первом триместре (8-12 нед) – только на 16,1%. При доношенной беременности на фоне ПН степень увеличения равна 38,2%. Для ФАГ увеличение в первом триместре составляет 16,2%, во втором – 35,4%, в третьем – 25,2% относительно контрольных величин. Активность остальных изученных ферментов снижается в различной степени, однако наиболее выраженные отклонения также имеют место в середине гестации. В 8-12 нед активность АЛТ уменьшается на 18,6%, Цит-Т – на 23,0%, Тир-Т – на 18,5%, ГКТ – на 18,8%, ГС – на 19,2%, ГДГ – на 29,1%. В 16-20 недель активность этих ферментов при ПН снижается примерно одинаково на 33-34%. В доношенной плаценте уменьшение активности ферментов более выражено, чем в I триместре, но менее, чем в середине беременности и составляет для АЛТ – 31,7%, Цит-Т – 22,5%. Тир-Т – 27,2%, ГКТ – 21,7%, ГС – 23,4% и ГДГ – 29,1%. Следует отметить, что не только при ПН, но и при нормальной беременности в 16-20 нед установлена наиболее высокая ферментативная активность. Что касается аргиназы, то ее активность определяли в плаценте лишь в 39-40 недель. В этот период осложненной беременности она была ниже относительно физиологического показателя на 29,2%.

Чтобы оценить влияние нарушения активности ферментов на состав аминокислот плаценты, определено содержание свободных аминокислот, которые синтезируются или используются как субстраты в ходе реакций, катализируемых указанными ферментами (табл. 2). Уже в сроки 8-12 недель содержание этих аминокислот в плаценте при ПН отличается от таковых при физиологической беременности. Для глутаминовой и аспарагиновой кислот имеет место повышение их количества

Таблица 2

Содержание свободных аминокислот в плаценте в разные сроки физиологической беременности и при плацентарной недостаточности

Аминокислоты (мкмоль/г ткани)	Физиологическая беременность, недели			Плацентарная недостаточность, недели			p
	8-12	16-20	39-40	8-12	16-20	39-40	
Глутаминовая кислота	1,72±0,09 [1,54-1,90]	3,94±0,28 [3,39-4,49]	2,15±0,15 [1,86-2,44]	2,05±0,12 [1,81-2,29]	5,38±0,32 [4,75-6,01]	2,70±0,17 [2,37-3,03]	p ₁ =0,036 p ₂ =0,009 p ₃ =0,021
Аспарагиновая кислота	0,93±0,03 [0,87-0,99]	2,36±0,17 [2,03-2,69]	1,25±0,08 [1,09-1,41]	1,12±0,06 [1,0-1,24]	3,33±0,21 [2,92-3,74]	1,65±0,09 [1,47-1,83]	p ₁ =0,004 p ₂ =0,007 p ₃ =0,002
Аланин	0,52±0,03 [0,46-0,58]	1,15±0,11 [0,93-1,37]	0,92±0,06 [0,8-1,04]	0,42±0,03 [0,36-0,48]	0,75±0,05 [0,65-0,85]	0,66±0,05 [0,56-0,76]	p ₁ =0,037 p ₂ =0,002 p ₃ =0,003
Тирозин	0,38±0,02 [0,34-0,42]	0,69±0,05 [0,59-0,79]	0,43±0,03 [0,37-0,49]	0,29±0,02 [0,25-0,33]	0,47±0,04 [0,39-0,55]	0,32±0,02 [0,28-0,36]	p ₁ =0,007 p ₂ =0,004 p ₃ =0,007
Цистеин	0,48±0,03 [0,42-0,54]	0,76±0,08 [0,60-0,92]	0,52±0,04 [0,44-0,60]	0,37±0,03 [0,31-0,43]	0,44±0,04 [0,36-0,52]	0,33±0,03 [0,27-0,39]	p ₁ =0,023 p ₂ =0,001 p ₃ =0,003
Глутамин	0,53±0,03 [0,47-0,59]	1,24±0,10 [1,04-1,44]	0,61±0,04 [0,53-0,69]	0,42±0,03 [0,36-0,48]	0,81±0,06 [0,69-0,93]	0,44±0,04 [0,36-0,52]	p ₁ =0,023 p ₂ =0,001 p ₃ =0,005
Аргинин	0,39±0,02 [0,35-0,43]	0,86±0,09 [0,68-1,04]	0,47±0,04 [0,39-0,55]	0,31±0,02 [0,27-0,35]	0,47±0,06 [0,35-0,59]	0,29±0,03 [0,23-0,35]	p ₁ =0,014 p ₂ =0,002 p ₃ =0,002

транспорта аминокислот, изменением катаболизма и анаболизма белков [2] важное значение может иметь модификация активности ферментов. Повышение активности АСТ сопровождается увеличением количества аспарагиновой кислоты при ПН. Снижение активности ГДГ, катализирующей окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты, является основной причиной избыточного накопления глутаминовой кислоты в плаценте в разные периоды беременности. Еще одной реакцией, в результате изменения которой может увеличиваться количество глутаминовой кислоты, является повышение

в среднем на 20%. Снижение содержания в пределах 18–22% установлено для остальных измеренных аминокислот, причем наибольшее отклонение характерно для цистеина, наименьшая – для аланина. В 16–20 недель направленность изменений сохраняется, но они значительно выше, чем в I триместре беременности. Так, содержание глутаминовой и аспарагиновой кислот возрастает на 36,7% и 41,3%, соответственно, уменьшение уровня остальных аминокислот варьирует от 31,7% (для тирозина) до 44,5% (для аргинина). В конце беременности (39–40 нед) при ПН степень изменения аминокислотного состава в плаценте занимает промежуточное положение между I и II триместрами. Концентрация глутаминовой кислоты повышена на 25,6%, а аспарагиновой – на 32,2%, размах степени снижения уровня остальных аминокислот – от 25,4% до 36,1%.

Взаимозависимость между показателями активности ферментов и содержанием свободных аминокислот при ПН подтверждают результаты корреляционного анализа. Позитивная корреляционная зависимость выявлена между активностью АСТ и содержанием аспарагиновой кислоты ($r=0,79; 0,85; 0,82$, соответственно в I, II и III триместрах гестации, во всех случаях $p<0,01$). Негативная корреляционная зависимость я во все сроки беременности установлена для глутаминовой кислоты и активности ГДГ ($r=-0,80; -0,86; -0,83$, во всех случаях $p<0,01$). Между содержанием глутаминина и активностью глутаминазы также обнаружена негативная зависимость: $r=-0,82$ ($p<0,01$); $-0,85$ ($p<0,01$); $-0,84$ ($p<0,01$) в I, II и III триместрах соответственно. Для остальных аминокислот на протяжении осложненной беременности имеет место прямая корреляция с активностью соответствующих ферментов их обмена. Причем степень ее достаточно высока: коэффициенты корреляции находятся в пределах 0,79–0,87, достоверность корреляционной связи $p<0,01$.

Обсуждение. Среди причин, которые способны вызвать дисбаланс в метаболизме аминокислот в плаценте при осложненной беременности, наряду с нарушением

активности глутаминазы (ФАГ), параллельно с уменьшением содержания глутаминина. Помимо этого фермента в регуляции содержания глутаминина принимают участие реакции, связанные с синтезом и реакцией трансаминирования. Для обоих ферментов: ГС и ГКТ установлено снижение активности, что дополняет возможность уменьшения количества глутаминина в плаценте при ПН, наряду с вышеуказанным увеличением интенсивности его дезаминирования при действии глутаминазы (ФАГ).

Изменение содержания дикарбоновой глутаминовой кислоты, ее амида и второй дикарбоновой аминокислоты – аспарагиновой, которые участвуют в синтезе иных аминокислот, нуклеиновых кислот, биоактивных соединений, в регуляции ферментативных реакций. Эти реакции сопряжены с циклом трикарбоновых кислот и, несомненно, оказывают воздействие на функциональную активность фетоплацентарного комплекса при ПН. Роль нарушения метаболизма глутаминовой кислоты повышается также в связи с ее влиянием на процессы дыхания в митохондриях, четвертую часть которых от общего уровня обеспечивает именно эта аминокислота [7].

При ПН в течение всех триместров беременности снижается активность АЛТ. Этот фермент осуществляет трансаминирование аланина; последний задействован во многих метаболических процессах [8]. Кроме того, он занимает третье место среди всех аминокислот по содержанию в плаценте, не считая глутаминина. Это усиливает значимость уменьшения его содержания в развитии негативных метаболических последствий. Тесная корреляционная связь между уровнем аланина и активностью АЛТ подтверждает и их взаимозависимость. Аналогичное по степени снижение активности Тир-Т приводит к уменьшению количества тирозина, обладающего антиоксидантными свойствами, что сопровождается нарушениями окислительно-восстановительных процессов. Изменение содержания тирозина также может приводить к снижению продукции важных гормональных производных этой

аминокислоты, необходимых для полноценного развития плода. Опосредованное влияние на многие метаболические процессы в плаценте при ПН оказывает уменьшение активности Цис-Т и коррелирующее с ним снижение уровня цистеина. Важным путем влияния изменения этих параметров является понижение продукции таурина, в которой участвует цистеин. Эта аминокислота не входит в состав белков, но влияет на различные метаболические функции клеток: регулирует антиоксидантные реакции, обладает мембрано-протекторными свойствами, усиливает анаболические процессы [9,10]. Негативное воздействие снижения уровня цистеина в плаценте усугубляется изменением количества глутатиона, в синтезе которого также участвует цистеин.

Еще одним ферментом с важными регуляторными функциями, является аргиназа. Снижение ее активности является основной причиной уменьшения содержания аргинина, частично заменимой аминокислоты и, в определенной мере, незаменимой для плода, особенно в условиях осложненной беременности [11]. Аргинин является субстратом при синтезе вазодилататора – оксида азота; нарушение его синтеза может нарушать гемодинамику в плаценте и приводить к ухудшению фетоплацентарного кровотока. В настоящее время получены данные о регуляции аргинином экспрессии генов, ответственных за синтез ферментов, которые влияют на соотношение про- и антиоксидантных процессов в биологической реакции воспаления [12]. Очевидно, что аргинин разными путями может изменять соотношение окислительно-восстановительных реакций, и уменьшение его концентрации способно усиливать внутриутробную гипоксию при ПН.

Наиболее выраженную модификацию метаболизма аминокислот во II триместре беременности, по сравнению с другими триместрами, мы наблюдали не только при ПН, но и при физиологической беременности, когда отмечена значительная лабильность количественных показателей. Это, очевидно, связано с наиболее интенсивным ростом и развитием плода, а также активными морфофункциональными изменениями в плаценте, которые необходимы для обеспечения повышенных потребностей плода. Сопоставление показателей свободных аминокислот в плаценте при ПН с ранее полученными результатами в сыворотке крови матери и крови плода [5] позволило установить, что по степени и направленности изменения содержания аминокислот плацентарная ткань более близка к крови плода. Это подтверждает ведущую роль плаценты в формировании аминокислотного состава плода по сравнению с ролью материнского организма.

Подытоживая причины дисбаланса аминокислотного состава плаценты при ПН, можно еще раз отметить особенно важную роль в этом дисбалансе изменения активности ферментов. Что касается самих ферментов, то модификация их активности прежде всего связана с нарушением разных уровней структуры апофермента и количества коферментов, что можно наблюдать при ПН [13].

Заключение. Развитие ПН происходит на фоне нарушения активности ферментов метаболизма аминокислот и количественного состава аминокислот в плаценте, которые служат субстратами (продуктами) оцененным нами ферментативных реакций. Выявленные изменения сопровождаются нарушениями разных сторон плацентарного метаболизма: азотистого, энергетического, углеводного, усиливают прооксидантные процессы и, как следствие, развитие

внутриутробной гипоксии, а также снижение фетоплацентарного кровотока. Все эти отклонения, очевидно, приводят к дисфункции плаценты, которая характеризуется метаболическими, структурными, функциональными изменениями в плацентарной ткани и фетоплацентарной системе в целом, что отражается на процессах роста и развития плода.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-4,7-12 см. REFERENCES)

5. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А., Михельсон А.А., Михельсон А.Ф., Лебедеко Е.Ю. и др. Влияние дисбаланса аминокислот в организме матери и плода на формирование недостаточности плаценты и течение неонатального периода. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63(10): 610-4.
6. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Линде В.А. Дисбаланс системы глутамин-глутаминовая кислота в плаценте и околоплодных водах при плацентарной недостаточности. *Биомедицинская химия*. 2014; 60(5): 596-601.
13. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А., Аллилуев И.А., Боташева Т.Н. Посттрансляционная модификация и дифференциальная экспрессия белков при плацентарной недостаточности. *Проблемы репродукции*. 2016; 6: 115-9.

REFERENCES

1. Bröer S., Bröer A. Amino acid homeostasis and signaling in mammalian cells and organisms. *Biochem. J.* 2017; 474(12): 1935-63.
2. Wu G. Functional amino acids in nutrition and health. *Amino Acids*. 2013; 45(3):407-11.
3. Jansson T., Powell T.L. Role of placental nutrient sensing in developmental programming. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2013; 56(3): 591-601.
4. Barker D.J., Thornburg K.L. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: a review. *Placenta*. 2013; 34(10): 841-5.
5. Pogorelova T.N., Gunko V.O., Nikashina A.A., Mikhelson A.A., Mikhelson A.F., Lebedenko E.Yu. et al. Influence of amino acid imbalance in maternal and fetal organisms on the development of placental insufficiency and the course of the neonatal period. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2018; 63 (10): 610-4. (in Russian)
6. Pogorelova T.N., Gunko V.O., Linde V.A. Imbalance of system of glutamin – glutamic acid in the placenta and amniotic fluid at placental insufficiency. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2014; 60(5): 596-601. (in Russian)
7. Wu X., Xie C., Zhang Y., Fan Z., Yin Y., Blachier F. Glutamate-glutamine cycle and exchange in the placenta-fetus unit during late pregnancy. *Amino Acids*. 2015; 47(1): 45-53.
8. D'Mello J.P.F., ed. Amino acids in human nutrition and health. Wallingford; CAB International; 2012.
9. Lambert I.H., Kristensen D.M., Holm J.B., Mortensen O.H. Physiological role of taurine from organism to organelle. *Acta Physiol. (Oxf.)* 2015; 213(1): 191-212.
10. Desforgues M., Parsons L., Westwood M., Sibley C.P., Greenwood S.L. Taurine transport in human placental trophoblast is important for regulation of cell differentiation and survival. *Cell Death Dis.* 2013; 4: e559.
11. Khalil A., Hardman L., O'Brien P. The role of arginine, homoarginine and nitric oxide in pregnancy. *Amino Acids*. 2015; 47(9): 1715-27.
12. Lei X., Feng C., Liu C., Wu G., Meiningner C.J., Wang F. et al. Regulation of protein expression by L-arginine in endothelial cells. *Front. Biosci. (Schol. Ed.)*. 2011; 3: 655-61.
13. Pogorelova T.N., Gunko V.O., Nikashina A.A., Alliluev I.A., Botashева T.L. Post-translational modifications and differential expression of proteins in placental insufficiency. *Problemy reproduktivnoy*. 2016; 6: 115-9. (in Russian)

Поступила 30.03.19

Принята к печати 04.04.19