

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 618.36-008.64-02:547.466

Погорелова Т.Н.¹, Гулько В.О.¹, Никашина А.А.¹, Михельсон А.А.¹, Михельсон А.Ф.¹, Лебедеко Е.Ю.¹, Аллилуев И.А.^{1,2}

ВЛИЯНИЕ ДИСБАЛАНСА АМИНОКИСЛОТ В ОРГАНИЗМЕ МАТЕРИ И ПЛОДА НА ФОРМИРОВАНИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПЛАЦЕНТЫ И ТЕЧЕНИЕ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

¹ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344022, Ростов-на-Дону, Россия;

²ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», 344006, Ростов-на-Дону, Россия

С помощью метода ионообменной хроматографии оценено содержание аминокислот в сыворотке крови матери и в крови пуповины при физиологической беременности и плацентарной недостаточности (ПН). Установлено, что при ПН в сыворотке крови матери снижается содержание аргинина, серина, глутамина, аланина, цистеина, метионина, триптофана, лейцина, фенилаланина и пролина, которые участвуют во многих метаболических процессах, необходимых для поддержания нормального функционирования системы мать–плацента–плод. Противоположные отклонения имеют дикарбоновые аминокислоты, лизин, гистидин, глицин, тирозин и треонин, количество которых повышается, усиливая азотистый дисбаланс. В сыворотке крови пуповины для большинства аминокислот наблюдается сходная направленность изменений, однако степень её более выражена. Противоположная направленность изменений обнаружена для глицина, треонина, тирозина, содержание которых снижено. Результаты работы позволяют расширить представления о механизмах развития ПН и предложить информативные тесты для прогнозирования состояния новорождённых.

Ключевые слова: свободные аминокислоты; сыворотка крови матери и плода; плацентарная недостаточность.

Для цитирования: Погорелова Т.Н., Гулько В.О., Никашина А.А., Михельсон А.А., Михельсон А.Ф., Лебедеко Е.Ю., Аллилуев И.А. Влияние дисбаланса аминокислот в организме матери и плода на формирование недостаточности плаценты и течение неонатального периода. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63 (10): 610-614. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-610-614>

Pogorelova T.N.¹, Gunko V.O.¹, Nikashina A.A.¹, Mikhelson A.A.¹, Mikhelson A.F.¹, Lebedenko E.Yu.¹, Alliluev I.A.^{1,2}

INFLUENCE OF AMINO ACID IMBALANCE IN MATERNAL AND FETAL ORGANISMS ON THE DEVELOPMENT OF PLACENTAL INSUFFICIENCY AND THE COURSE OF THE NEONATAL PERIOD

¹Rostov State Medical University, 344022, Rostov-on-Don, Russia

²Southern State University, 344006, Rostov-on-Don, Russia

The content of amino acids in maternal serum and umbilical cord blood during physiological pregnancy and placental insufficiency (PI) was estimated using ion-exchange chromatography. It was found that the content of arginine, serine, glutamine, alanine, cysteine, methionine, tryptophan, leucine, phenylalanine and proline, which are involved in many metabolic processes necessary to maintain the normal functioning of the mother-placenta-fetus system, decreases in maternal serum at PI. Opposite deviations have dicarboxylic amino acids, lysine, histidine, glycine, tyrosine and threonine, the number of which increases, strengthening the nitrogen imbalance. In the blood serum of the umbilical cord for most amino acids, was a similar direction of changes, but the degree of it is more pronounced. The opposite direction of changes is found for glycine, threonine, tyrosine, the content of which is reduced. The results of the study make it possible to broaden the understanding of the mechanisms of PI development and to offer informative tests for predicting the state of newborns.

Key words: free amino acids, serum of mother and fetus blood, placental insufficiency

For citation: Pogorelova T.N., Gunko V.O., Nikashina A.A., Mikhelson A.A., Mikhelson A.F., Lebedenko E.Yu., Alliluev I.A., 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 (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018; 63 (10): 610-614 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-610-614>

For correspondence: Pogorelova T. N., 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>

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

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

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

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

Alliluev I.A.: <https://orcid.org/0000-0001-7654-0650>

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 31.10.2018
Accepted 03.11.2018

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

Введение. Течение гестационного периода, процессы роста и развития плода во многом определяет аминокислотный баланс в системе мать–плацента–плод. Помимо участия в биосинтезе белков, аминокислоты выполняют многочисленные функции, в частности, как предшественники биоактивных соединений, нейромедиаторов, индукторы пролиферативных реакций, интенсивно протекающих в течение пренатального онтогенеза, регуляторы иммунного ответа и ионного равновесия в клетках [1]. Обеспечение плода этими важными компонентами во многом зависит от функционально-метаболического состояния плаценты, осуществляющего взаимосвязь между организмами матери и плода. Плацентарная недостаточность (ПН), являющаяся одной из серьёзных причин перинатальной заболеваемости и смертности, занимает значительное место среди осложнений беременности [2, 3]. В международную классификацию болезней ПН включена как основной диагноз патологического состояния плода (МКБ10 O36.5). Несмотря на большое число исследований, посвящённых этой акушерской патологии, биохимические аспекты её развития остаются не полностью выясненными.

Цель работы – определить аминокислотный состав сыворотки матери и крови пуповины при физиологической беременности и ПН для выяснения возможной роли выявленных нарушений в развитии данной патологии и оценить их влияние на состояние плода и развитие новорождённого в неонатальном периоде.

Материал и методы. В исследование включены 57 женщин в возрасте 24–32 лет, составивших две группы. В контрольную группу вошли 28 клинически здоровых женщин с неосложнённым течением беременности и своевременными родами (в 39–40 нед). Основную группу составили 29 женщин, беременность которых осложнилась ПН, верифицированной после родов. Диагноз ПН был поставлен на основании комплексного клиничко-лабораторного обследования, включающего ультразвуковую фетометрию, доплерометрию маточно-плацентарно-плодового кровотока, кардиотокографию и определение активности специфического плацентарного изофермента глутаматдегидрогеназы. По возрасту, индексу массы тела, анамнезу, паритету беременностей и родов, экстрагенитальной и гинекологической патологии 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. Критериями включения в исследование были: возраст женщин до 35 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. До наступления беременности их масса тела была нормальной, во время беременности наблюдали адекватное увеличение массы тела. Материалом для исследования служили сыворотка крови рожениц и сыворотка крови вены пуповины. Содержание свободных аминокислот определяли на автоматическом анализаторе модели ААА-400 (Microtechno, Чехия). Подготовку проб и анализ проводили согласно инструкции к анализатору по стандартной программе с использованием трёх натрий-цитратных буферных растворов с рН 3,25, 4,25, 5,28. На каждую хроматографическую колонку анализатора нанесли 0,3 мл пробы.

Скорость тока 70 мл/ч. Идентификация аминокислот, расчёт площадей пиков и определение концентрации осуществляли по результатам анализа соответствующих стандартных образцов (Sigma-Aldrich, США) для калибровки прибора.

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. Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента (*t*-критерий). Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнен с использованием критерия Пирсона с расчётом коэффициента корреляции (*r*).

Результаты. Проведённые исследования выявили существенные отклонения в аминокислотном составе сыворотки крови матери и пуповины при ПН (см. таблицу). У пациенток основной группы обнаружено увеличение содержания ряда аминокислот: лизина, гистидина, глицина, тирозина, треонина, аспарагиновой и глутаминовой кислот. Содержание аргинина, серина, глутамина, аланина, цистеина, метионина, триптофана, лейцина, фенилаланина и пролина, напротив, снижается по сравнению с аналогичными величинами в контрольной группе. В сыворотке крови вены пуповины для большинства аминокислот обнаружена сходная направленность изменений, однако степень её отличается от таковой в сыворотке крови матери. Кроме того, противоположная направленность обнаружена для глицина, треонина, тирозина.

Среди аминокислот, уровень которых повышается в сыворотке крови матери при ПН, наибольшая степень увеличения относительно нормальных величин отмечена для глутаминовой кислоты – на 38%. В то же время для её амида – глутамина установлено снижение содержания на 31%. Следует отметить, что между этими изменениями имеет место обратная корреляционная зависимость: коэффициент корреляции (*r*) равен $-0,87$ ($p < 0,01$), что подтверждает взаимозависимость данных показателей. Для второй дикарбоновой аминокислоты – аспарагиновой, установлено повышение концентрации на 30%. Уровень лизина и гистидина также повышается, в среднем на 30%. Дисбаланс диаминокислот усиливается в результате разнонаправленных изменений содержания аминокислот, о чем свидетельствует снижение количества аргинина на 32%. Содержание гидрофильных аминокислот треонина и тирозина в сыворотке крови матери повышается в среднем на 30%. Менее значимые, но достоверные отклонения отмечены для гидрофобной аминокислоты – глицина, содержание которого повышается на 19%. Проведённый корреляционный анализ выявил прямую взаимосвязь между изменением концентрации глицина и треонина ($r = 0,85$, $p < 0,01$).

К числу аминокислот, количество которых снижается в сыворотке крови матери при ПН в среднем на 25–30%, относятся ароматические кислоты – пролин, триптофан, фенилаланин. Следует отметить негативную корреляционную связь между уровнем тирозина и фенилаланина, который является субстратом для синтеза тирозина ($r = -0,89$, $p < 0,01$). Снижение содержания в среднем на 27% отмечено также для метаболически взаимосвязанных метионина и серина. Уменьшение на 28% и 30% характерно для цистеина и аланина; они относятся к разным

Содержание аминокислот в сыворотке крови матери и крови пуповины при физиологической беременности и плацентарной недостаточности

Показатель	Содержание аминокислот в крови матери		p_1	Содержание аминокислот в крови пуповины		p_2
	Физиологическая беременность	Плацентарная недостаточность		Физиологическая беременность	Плацентарная недостаточность	
Лизин	0,75 ± 0,05 (0,65 - 0,85)	0,96 ± 0,07 (0,82 - 1,10)	0,019	1,14 ± 0,09 (0,96 - 1,32)	1,48 ± 0,11 (1,37 - 1,70)	0,021
Гистидин	0,65 ± 0,04 (0,57 - 0,73)	0,85 ± 0,06 (0,73 - 0,97)	0,008	0,86 ± 0,08 (0,70 - 1,02)	1,22 ± 0,12 (1,10 - 1,46)	0,016
Аргинин	0,87 ± 0,07 (0,73-1,01)	0,59 ± 0,04 (0,51-0,67)	0,001	1,2 ± 0,11 (0,98-1,42)	0,84 ± 0,07 (0,77-0,98)	0,001
Аспарагиновая кислота	0,91±0,07 (0,77 - 1,05)	1,17±0,08 (1,01 - 1,33)	0,038	1,12±0,07 (0,98 - 1,26)	1,35±0,09 (1,26 - 1,53)	0,050
Треонин	0,80 ± 0,06 (0,68 - 0,92)	1,0 6± 0,09 (0,88 - 1,24)	0,020	1,19 ± 0,08 (1,03 - 1,35)	0,85 ± 0,05 (0,80 - 0,95)	0,002
Серин	0,90 ± 0,07 (0,76 - 1,04)	0,65 ± 0,08 (0,49 - 0,81)	0,023	1,34 ± 0,12 (1,10 - 1,58)	0,83 ± 0,06 (0,77 - 0,95)	0,003
Глутаминовая кислота	1,05 ± 0,11 (0,83 - 1,27)	1,45 ± 0,13 (1,20 - 1,70)	0,023	1,63 ± 0,12 (1,39 - 1,87)	2,13 ± 0,16 (1,97 - 2,44)	0,016
Глутамин	1,24 ± 0,08 (1,08 - 1,40)	0,86 ± 0,05 (0,76 - 0,96)	0,001	1,98 ± 0,18 (1,63 - 2,33)	1,09 ± 0,09 (1,00 - 1,27)	0,001
Глицин	0,95 ± 0,05 (0,85 - 1,05)	1,13 ± 0,07 (0,99 - 1,27)	0,042	1,51 ± 0,14 (1,24 - 1,78)	1,06 ± 0,09 (0,97 - 1,24)	0,009
Аланин	1,35 ± 0,10 (1,15 - 1,55)	0,98 ± 0,08 (0,82 - 1,14)	0,005	2,03 ± 0,16 (1,72 - 2,34)	1,24 ± 0,10 (1,14 - 1,44)	0,002
Цистеин	0,64 ± 0,04 (0,56 - 0,72)	0,45 ± 0,03 (0,39 - 0,51)	0,001	0,79 ± 0,06 (0,67 - 0,91)	0,49 ± 0,04 (0,45 - 0,57)	0,001
Валин	0,78±0,08 (0,62 - 0,94)	0,75±0,07 (0,61 - 0,89)	0,778	1,12±0,10 (0,92 - 1,32)	1,08±0,09 (0,99 - 1,26)	0,767
Метионин	0,60 ± 0,05 (0,50 - 0,07)	0,44 ± 0,03 (0,38 - 0,50)	0,008	0,76 ± 0,06 (0,64 - 0,88)	0,47 ± 0,05 (0,42 - 0,57)	0,001
Триптофан	0,72 ± 0,05 (0,62 - 0,82)	0,48 ± 0,04 (0,40 - 0,56)	0,002	0,95 ± 0,09 (0,77 - 1,13)	0,56 ± 0,05 (0,51 - 0,66)	0,002
Изолейцин	0,47 ± 0,04 (0,39 - 0,55)	0,43 ± 0,04 (0,35 - 0,51)	0,483	0,72 ± 0,07 (0,58 - 0,86)	0,78 ± 0,08 (0,70 - 0,94)	0,576
Лейцин	0,93 ± 0,06 (0,81 - 1,05)	0,70 ± 0,05 (0,60 - 0,80)	0,005	1,27 ± 0,11 (1,05 - 1,49)	0,84 ± 0,06 (0,78 - 0,96)	0,001
Тирозин	0,96 ± 0,06 (0,84 - 1,08)	1,22 ± 0,09 (1,04 - 1,40)	0,020	1,33 ± 0,08 (1,17 - 1,49)	0,95 ± 0,06 (0,89 - 1,07)	0,001
Фенилаланин	0,87 ± 0,06 (0,75 - 0,99)	0,65 ± 0,05 (0,55 - 0,75)	0,007	1,24 ± 0,09 (1,06 - 1,42)	0,85 ± 0,05 (0,80 - 0,95)	0,001
Пролин	0,45 ± 0,03 (0,39 - 0,51)	0,31 ± 0,03 (0,25 - 0,37)	0,002	0,63 ± 0,06 (0,51 - 0,75)	0,39 ± 0,03 (0,36 - 0,45)	0,001

Примечание. p_1 – достоверность различий между показателями при физиологической беременности и плацентарной недостаточности в крови матери; p_2 – между показателями при физиологической беременности и плацентарной недостаточности в крови пуповины. Данные представлены в виде средней величины ± ошибка среднего (в скобках – 95% доверительный интервал).

группам аминокислот (полярным и неполярным) и в то же время одинаково взаимодействуют с ацетил-КоА через пируват [4].

Что касается аминокислотного состава сыворотки крови вены пуповины, по которой плоду поступает кровь из плаценты, то при ПН для многих аминокислот изменения более выражены. Так, содержание глутамин в крови плода снижается на 45%. Большая степень уменьшения (на 35–40%) относительно показателей в крови матери имеет место и для количества аргинина, аланина, цистеина, метионина, триптофана, фенилаланина и пролина. В отличие от материнской крови, в которой содержание глицина, тирозина, и треонина повышено относительно контроля, в крови плода показатели этих аминокислот снижаются (в среднем на 30–35%). Подобно взаимосвязям между аминокислотами в крови матери, в крови плода также обнаружена прямая корреляция

между изменением количества треонина и глицина ($r = 0,85, p < 0,01$).

Обсуждение. Нарушение баланса свободных аминокислот, учитывая их важные функции, может сопровождаться серьезными повреждениями метаболических процессов в биологической системе мать – плацента – плод, приводя к развитию ПН. Как показали результаты наших исследований, при ПН в крови как матери, так и плода обнаружены разнонаправленные изменения содержания аминокислот.

Увеличение содержания ряда аминокислот может быть вызвано усилением активности пептидгидролаз при ПН. Для дикарбоновых аминокислот повышение содержания, вероятно, связано также с уменьшением их использования в реакциях трансминирования, декарбоксилирования, амидирования в условиях осложненной гестации. Так, снижение активности глутаминазы,

установленное при ПН [5], сопровождается накоплением глутаминовой кислоты и уменьшением количества глутамината. В свою очередь нарушение баланса этих важных компонентов приводит к негативным последствиям в фетоплацентарной системе, учитывая их влияние не только на азотистый, но и энергетический метаболизм, во взаимосвязи между которыми участвуют дикарбоновые аминокислоты. Накопление последних отражается и на состоянии буферных систем, в которых они выполняют функции анионов. Определённый вклад в развитие ПН, по-видимому, вносит снижение содержания аланина, так как это может отразиться как на интенсивности энергетического обмена (в результате модификации активности его трансминирования), так и на синтезе биоактивных соединений, в частности ансерина и карнозина [4].

Значительное влияние на азотистый дисбаланс и гемодинамику в системе мать – плацента – плод оказывает уменьшение концентрации аргинина, участвующего в регуляции процессов пролиферации клеток, апоптоза, ангиогенеза и являющегося источником вазодилататора – оксида азота [6]. Увеличение количества гистидина в сыворотке крови матери может сопровождаться усилением продукции гистамина, обладающего сосудосуживающими свойствами и, следовательно, ухудшающего маточно-плацентарный кровоток. Выявленное повышение содержания лизина, очевидно, является результатом нарушения его использования в любом из метаболических процессов, в которых он участвует: обеспечение митохондриального окисления жирных кислот, синтез карнитина и гемоглобина [7] с последующим накоплением самой аминокислоты и уменьшением концентрации продуктов его обмена с соответствующим снижением интенсивности их действия.

На развитие ПН и внутриутробной гипоксии, которая имеет место при этом осложнении беременности, вероятно, будет влиять снижение содержания аминокислот с антиоксидантными свойствами: триптофана, фенилаланина и цистеина [8, 9]. Последний участвует в синтезе активного антиоксиданта – глутатиона, нарушение продукции которого вследствие уменьшения количества цистеина дополняет падение общей антиоксидантной активности при ПН. Несомненный интерес для суждения о роли аминокислотного дисбаланса в сыворотке крови женщин основной группы представляют метионин и серин. Эти аминокислоты являются участниками так называемого одноуглеродного метаболизма, как источники метильных групп для синтеза пуриновых нуклеотидов, фосфолипидов и других соединений [10]. Особенно важная роль в этих процессах принадлежит метионину, который участвует в метилировании ДНК, белков, биогенных аминов [11]. Серин, в свою очередь, может метаболизироваться в ацетил-КоА, связываясь, таким образом, с циклом трикарбоновых кислот [12]. В связи с изложенными выше функциями не вызывает сомнения значение уменьшения количества аминокислот в развитии ПН. Ещё одной аминокислотой, для которой характерно уменьшение содержания в крови матери при ПН, является пролин. Его участие в синтезе коллагена – важного компонента сосудистой стенки, объясняет возможные последствия такого изменения для состояния эндотелия сосудов [13].

Тот факт, что степень изменения содержания многих аминокислот в крови плода превышает таковую в крови матери, объясняется не только метаболическими изме-

нениями в организме матери, но и влиянием нарушения обменных процессов в плаценте. Резкое снижение поступления глутамината из плаценты при ПН весьма отрицательно влияет на развитие плода, поскольку этот амид необходим плоду для роста клеток больше, чем любая другая аминокислота [14]. С учётом метаболических функций аминокислот, содержание которых значительно уменьшается в крови плода, можно полагать, что такие отклонения по сравнению с контрольными данными будут сопровождать выраженное снижение антиоксидантных процессов в организме плода, нарушение гемодинамики, клеточной дифференцировки, изменение структуры макромолекул в результате посттрансляционных модификаций, в частности метилирования.

Изменение метаболизма в плаценте при её недостаточности особенно сказывается на содержании аланина в крови пуповины, так как основную часть этой аминокислоты, доставляемой плоду, синтезирует плацента [15]. Однонаправленные изменения содержания глицина и треонина, вероятно, можно объяснить участием треонина в синтезе глицина [16]. В связи с этим снижение количества треонина может сопровождаться последующим уменьшением в крови пуповины содержания глицина [17].

Снижение уровня тирозина, наряду с таковым триптофана и фенилаланина, увеличивает сдвиг баланса про- и антиоксидантов, усиливая хроническую внутриутробную гипоксию. В ряде случаев большую информативность значения аминокислотного дисбаланса имеет соотношение аминокислот, а не их абсолютные значения. Так, эффективным прогностическим маркёром пост- и неонатальной энцефалопатии может служить коэффициент отношения глутаминовой кислоты – возбуждающего нейромедиатора и глицина – тормозного нейромедиатора [18]. Величина этого отношения в сыворотке крови пуповины при ПН в 1,8 раза превышает аналогичный показатель при неосложнённой беременности. Ещё одним прогностическим тестом развития неонатальных повреждений у новорождённых служит отношение аргинина и гистидина, которое в крови пуповины в основной группе в 2,3 раза меньше, чем в контрольной группе. Такая направленность изменения данного показателя, с учётом воздействия этих аминокислот на сосудистые реакции и гемодинамику, может сопровождать последующее развитие кардиомиопатии. Информативность указанных коэффициентов подтверждается наблюдениями за новорождёнными основной группы, которые находились в отделении патологии новорождённых НИИАП. Если в крови пуповины коэффициент отношения глутаминовая кислота/глицин составлял 2,0 и более (в норме 1,08), то к 7–8 дням жизни новорождённого были диагностированы признаки церебральных отклонений. В тех случаях, когда до 0,65 снижался показатель аргинин/гистидин (в норме он равен 1,5), появлялись признаки сердечно-сосудистой патологии.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что при беременности, осложненной ПН, происходят значительные изменения в аминокислотном составе сыворотки крови матери и плода. Более выраженные отклонения имеют место в крови плода, что, очевидно, связано с нарушением аминокислотного обмена в плаценте. Выявленные изменения в спектре аминокислот, обладающих важными регуляторными и трофическими функциями, приводят к нарушению общего гомеостаза в системе мать – плацента – плод. Результаты настоящего

исследования позволяют расширить наши представления о биохимических механизмах развития ПН и предложить тесты для прогнозирования нарушений в неонатальном периоде.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 4, 6-14, 16-18
см. REFERENCES)

2. Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2003; 2(2): 53-64.
3. Сидорова И.С., Макаров И.О. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности. М.: МИА; 2005.
5. 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.
15. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Авруцкая В.В., Каушанская Л.В., Дурницына О.А. Нарушение плацентарного обмена аминокислот при задержке роста плода. *Биомедицинская химия*. 2017; 63(3); 266-71.

REFERENCES

1. Wu G. Functional amino acids in growth, reproduction, and health. *Adv. Nutr.* 2010; 1(1): 31-7.
2. Strizhakov A.N., Timokhina T.F., Baev O.R. Fetoplacental insufficiency: pathogenesis, diagnostics, treatment. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2003; 2(2): 53-64. (in Russian)
3. Sidorova I.S., Makarov I.O. Clinical and diagnostic aspects of fetoplacental insufficiency [Kliniko-diagnosticheskie aspekty fetoplatsentarnoj nedostatochnosti]. Moscow: MIA; 2005. (in Russian)
4. Bröer S., Bröer A. Amino acid homeostasis and signalling in mammalian cells and organisms. *Biochem. J.* 2017; 474(12): 1935-63.
5. 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)
6. Khalil A., Hardman L., O'Brien P. The role of arginine, homoarginine and nitric oxide in pregnancy. *Amino Acids*. 2015; 47(9): 1715-27.
7. D'Mello J.P.F., ed. Amino acids in human nutrition and health. Wallingford; CAB International; 2012.
8. Orczyk-Pawilowicz M., Jawien E., Deja S., Hirnle L., Zabek A., Mlynarz P. Metabolomics of human amniotic fluid and maternal plasma during normal pregnancy. *PLoS One*. 2016; 11(4):e0152740.
9. Xu K., Liu H., Bai M., Gao J., Wu X., Yin Y. Redox properties of tryptophan metabolism and the concept of tryptophan use in pregnancy. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(7). pii: E1595.
10. El-Hattab A.W. Serine biosynthesis and transport defects. *Mol. Genet. Metab.* 2016; 118(3):153-9.
11. Dasarathy J., Gruca L.L., Bennett C., Parimi P.S., Duenas C., Marczewski S. et al. Methionine metabolism in human pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91(2): 357-65.
12. Metcalf J.S., Dunlop R.A., Powell J.T., Banack S.A., Cox P.A. L-Serine: a naturally-occurring amino acid with therapeutic potential. *Neurotox. Res.* 2018; 33(1): 213-21.
13. Wadsack C., Desoye G., Hiden U. The fetoplacental endothelium in pregnancy pathologies. *Wien. Med. Wochenschr.* 2012; 162(9-10): 220-4.
14. Neu J. Glutamine in the fetus and critically ill low birth weight neonate: metabolism and mechanism of action. *J. Nutr.* 2001; 131(9 Suppl.): 2585S-2589S.
15. Pogorelova T.N., Gunko V.O., Avrutskaya V.V., Kaushanskaya L.V., Durnitsyna O.A. Impairments of placental amino acid metabolism in fetal growth restriction. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2017; 63(3); 266-71. (in Russian)
16. Rees W.D., Hay S.M., Antipatis C. The effect of dietary protein on the amino acid supply and threonine metabolism in the pregnant rat. *Reprod. Nutr. Dev.* 2006; 46(3):227-39.
17. Razak M.A., Begum P.S., Viswanath B., Rajagopal S. Multifarious beneficial effect of nonessential amino acid, glycine: a review. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017:1716701.
18. Wang W., Wu Z., Dai Z., Yang Y., Wang J., Wu G. Glycine metabolism in animals and humans: implications for nutrition and health. *Amino Acids*. 2013; 45(3):463-77.

Поступила 31.10.18
Принята к печати 03.11.18