

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Погорелова Т.Н.¹, Саркисян О.Г.¹, Решетникова Э.А.¹, Гунько В.О.², Крукиер И.И.^{1,2},
Никашина А.А.^{1,2}, Селютина С.Н.¹

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОЦЕССОВ СИНТЕЗА И КАТАБОЛИЗМА ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРЕЭКЛАМПСИИ

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

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (НИИ акушерства и педиатрии), 344012, Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность. Серьезным осложнением беременности в настоящее время является преэклампсия (ПЭ). Однако, несмотря на большое количество исследований, процессы связанные с регуляцией систем внутри- и межклеточной сигнализации и коммуникации, от которых зависит состояние гомеостаза, недостаточно изучены. К числу таких регуляторов относятся газотрансмиттеры. Они являются вазодилататорами, регуляторами апоптоза, редокс-процессов, генерации энергии, клеточной пролиферации, что особенно важно при беременности. Указанные факторы стали причиной изучения активности ферментов обмена плацентарных газотрансмиттеров, а также содержание их субстратов и метаболитов при ПЭ.

Цель настоящей работы: *провести сравнительный анализ процессов синтеза и катаболизма трансммиттеров в плаценте при физиологической беременности и преэклампсии.*

Материал и методы. В проспективное исследование были включены 64 женщины, составившие две группы: первую группу вошли 30 клинически здоровых женщины с неосложненным течением беременности и родов (контрольная группа); во вторую (основную) группу - 34 женщины, беременность которых осложнилась ПЭ средней степени. Материалом для исследования служила ткань плаценты. Определяли активность цистотианин - бета - синтазы, цистотианин - гамма - лиазы, меркаптопируват сульфуртрансферазы, гистидиндекарбоксилазу, цистеинаминотрансферазу. Содержание аминокислот, цистеина, метионина, гистидина определяли на автоматическом анализаторе модели ААА - 400 ("Microtechno", Чехия). В работе использованы методы спектрофотометрии, ионообменной хроматографии, иммуноферментный анализ.

Результаты. Установлено, что при ПЭ в плаценте происходят значительные изменения цистатианин- γ -лиазы, цистатианин- β -синтазы, меркаптосульфуртрансферазы, гемоксигеназы, гистидиндекарбоксилазы и цистеинаминоферазы, активность которых снижена в различной степени (от 21% до 35%). Между активностью ферментов обмена газотрансмиттеров и уровнем соответствующих аминокислот обнаружена корреляционная связь различной направленности. Соотношение серосодержащих аминокислот (цистеина и метионина) является прогностическим тестом состояния сердечно-сосудистой системы новорожденных, что подтверждено их обследованием (у 25% детей выявлены признаки кардиопатии).

Заключение. Выявленный дисбаланс метаболизма активных клеточных медиаторов – газотрансмиттеров в плаценте является одним из важных звеньев в цепи молекулярных нарушений при ПЭ, поскольку приводит к нарушению дисбаланса во всей фетоплацентарной системе.

Ключевые слова: метаболизм газотрансмиттеров; плацента; преэклампсия

Для цитирования: Погорелова Т.Н., Саркисян О.Г., Решетникова Э.А., Гунько В.О., Крукиер И.И., Никашина А.А., Селютина С.Н. Сравнительный анализ процессов синтеза и катаболизма газотрансмиттеров в плаценте при физиологической беременности и преэклампсии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2024; 69 (11): 565-570.
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-11-565-570>

Для корреспонденции: Погорелова Татьяна Николаевна, д-р биол. наук, проф. кафедры общей и клинической биохимии №1; e-mail: vergiliusmerlin@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 10.04.2024
Принята к печати 12.09.2024
Опубликовано 25.10.2024

Pogorelova T.N.¹, Sarkisyan O.G.¹, Reshetnikova E.A.¹, Gunko V.O.¹, Krukier I.N.^{1,2}, Nikashina A.A.^{1,2}, Selyutina S.N.¹

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE PROCESSES OF SYNTHESIS AND CATABOLISM OF GAS TRANSMITTERS IN THE PLACENTA DURING PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND PRE-ECLAMPSIA

¹Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, Russia;

²Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Research Institute of Obstetrics and Pediatrics), 344012, Rostov-on-Don, Russia

To clarify the role of placental gas transmitters in the development of preeclampsia (PE), the activity of enzymes of their metabolism, the content of precursors and metabolites were studied. The purpose of this work was to study the characteristics of the metabolism of two gas transmitters (H₂S and CO) in the placenta and to determine the possible influence of their modification on the development of PE.

Methods. The prospective study included 64 women who made up two groups: the first group included 30 clinically healthy women with uncomplicated pregnancy and childbirth (control group); the second (main) group included 34 women whose pregnancy was complicated by moderate PE. The material for the study was placenta tissue. The activity of cystathionine beta synthase, cystathionine gamma lyase, mercaptopyruvate sulfurtransferase, histidine decarboxylase, and cysteine aminotransferase was determined. The content of amino acids, cysteine, methionine, histidine was determined on an automatic analyzer model AAA - 400 (Microtechno, Czech Republic).

Results. It has been established that with PE in the placenta, significant changes occur in cystathionine gamma lyase, cystathionine beta synthase, mercaptosulfur transferase, heme oxygenase, histidine decarboxylase and cysteine aminotransferase, the activity of which is reduced to varying degrees (от 21% до 35%). A correlation of various directions was found between the activity of gas transmitter metabolic enzymes and the level of corresponding amino acids. The ratio of sulfur-containing amino acids (cysteine and methionine) is an informative prognostic test for the state of the cardiovascular system of newborns, which was confirmed by their examination (25% of children showed signs of cardiopathy).

Conclusion. The identified imbalance in the metabolism of active cellular mediators - gas transmitters in the placenta may be one of the important links in the chain of molecular disorders in PE.

Key words: gas transmitter metabolism; placenta; preeclampsia

For citation: Pogorelova T.N., Sarkisyan O.G., Reshetnikova E.A., Gunko V.O., Krukier I.N., Nikashina A.A., Selyutina S.N. Comparative analysis of the processes of synthesis and catabolism of gas transmitters in the placenta during physiological pregnancy and pre-eclampsia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (11): 565-570 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-11-565-570>

For correspondence: Pogorelova Tatyana Nikolaevna, Doctor of Biology. sciences, prof. Department of General and Clinical Biochemistry No. 1; e-mail: e-vergiliusmerlin@yandex.ru

Information about authors:

Pogorelova T.N., [https:// orcid. org/0000-0002-0400-0652](https://orcid.org/0000-0002-0400-0652);
Sarkisyan O.G., [https:// orcid. org/0000-0001-5293-986X](https://orcid.org/0000-0001-5293-986X)
Reshetnikova E.A., [https:// orcid. org/0009-0008-7422-0221](https://orcid.org/0009-0008-7422-0221)
Gunko V.O., [https:// orcid. org/0000-0001-8607-9052](https://orcid.org/0000-0001-8607-9052);
Krukier I.I., [https:// orcid. org/0000-0003-4570-6405](https://orcid.org/0000-0003-4570-6405);
Nikashina A. A., [https:// orcid. org/0000-0001-8099-9093](https://orcid.org/0000-0001-8099-9093);
Selyutina S.N., [https:// orcid. org/0000-0003-2049-5592](https://orcid.org/0000-0003-2049-5592).

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 10.04.2024
Accepted 12.09.2024
Published 25.10.2024

Введение. Перинатальный период онтогенеза во многом зависит от метаболического обеспечения функциональных процессов в биологической системе мать - плацента - плод, важную роль в которой играет плацента. Последствия внутриутробных повреждений в плаценте в процессе гестации могут обнаруживаться у новорождённых, а также в отдалённые этапы у детей младшего возраста и даже у взрослых. Среди серьёзных осложнений, отражающихся на развитии беременности, в том числе и на функционировании плаценты, ведущая роль принадлежит преэклампсии (ПЭ), которая до настоящего времени продолжает оставаться одной из значимых причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. [1,2] Причём частота этой мультифакторной патологии не имеет тенденции к снижению. Несмотря на большое количество работ, посвящённых биохимическим аспектам патогенеза ПЭ, остаются весьма мало изученными процессы, связанные с регуляцией систем внутри - и межклеточной сигнализаций и коммуникации, от которых зависит состояние гомеостаза. К числу таких регуляторов относятся активные малые эндогенные молекулы – газотрансмиттеры. В насто-

ящее время известны три газотрансмиттера. Первым по времени открытия является оксид азота (NO), второй - монооксид углерода (CO) и новая сигнальная молекула - сероводород (H₂S). Все они являются вазодилататорами, регуляторами апоптоза, редокс - процессов, генерации энергии, клеточной дифференциации и пролиферации, что особенно важно при беременности [3-5].

Целью настоящей работы являлся сравнительный анализ процессов синтеза и катаболизма трансммиттеров в плаценте при физиологической беременности и преэклампсии.

Материал и методы. В проспективное исследование были включены 64 женщины, составившие две группы. В первую группу вошли 30 клинически здоровых женщины с неосложнённым течением беременности и родов (контрольная группа); во вторую (основную) группу - 34 женщины, беременность которых осложнилась ПЭ средней степени в соответствии с международной классификацией болезней - МКБ-10, код 014.0.

Критерии включения: возраст пациенток от 20 до 35 лет. Все пациентки были первобеременными, пер-

вородящими. В основную группу вошли беременные женщины с клиническими лабораторными признаками ПЭ, появившимися после 24-26 недели гестации: гипертензия (давление 140 - 160/90 мм.рт. ст.), протеинурия (выше 0,3 г/сут, но ниже 2 г/сут). В контрольную группу вошли женщины с физиологическим течением беременности. Все беременные были родоразрешены в сроке после 37 недель через естественные родовые пути.

Критерии исключения: декомпенсированная дисфункция плаценты, тяжелые формы соматических заболеваний. Пациентки дали информированное согласие на расширенный алгоритм обследования. Работа проведена в соответствии с нормами Хельсинской декларации (2008 год) и директивами Европейского сообщества (8/609 ЕС). Все необходимые и регламентированные приказом Минздрава РФ от 20.10.2020 № 1130н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" и клиническими рекомендациями «Презеклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» соблюдены.

Исследования включали клинические, клинико-лабораторные и функциональные методы. Материалом для исследования служила ткань плаценты. Образцы плаценты получали сразу после родов при соблюдении холодового режима ($t = +2 - +4$ °C), промывали охлажденным физиологическим раствором для удаления крови и амниотической жидкости, затем гомогенизировали (при $t = +2 - +4$ °C) с помощью гомогенизатора Ultra Turrax (IKA, Германия) в PBS - буфере. В экстрактах, полученных из плацентарной ткани определяли активность ферментов обмена газотрансмиттеров и выражали полученные результаты в нмоль/мин х мг. Определяли активность цистотианин - бета - синтазы, (КФ 4.2.1.22), цистотианин - гамма - лиазы (КФ 4.4.1.1.), меркаптопируват сульфуртрансферазы (КФ 2.8.1.2.) - ферментов, ответственных за синтез газотрансмиттера H_2S , гемоксигеназы (КФ 1.14.99.3), участвующей в синтезе газотрансмиттера CO, с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) (Тест -

наборы "Cloud Clone Corp", США), выполненного в соответствии с инструкцией фирмы - изготовителя. Активность гистидиндекарбоксилазы (КФ 4.1.1.22) оценивали спектрометрически в присутствии пиридоксальфосфата по убыли субстрата реакции. Уровень одного из конечных продуктов этой реакции – CO_2 может также отражать интенсивность генерации газотрансмиттера CO. Активность цистеинаминотрансферазы (КФ 2.6.1.3) определяли по приросту содержания глутаминовой кислоты после инкубации цистеина с альфа - кетоглутаровой кислотой. [6]. Содержание аминокислот, метаболически связанных с продукцией газотрансмиттеров (цистеина, метионина, гистидина), как и содержание глутаминовой кислоты, определяли на автоматическом анализаторе модели AAA - 400 ("Microtechno", Чехия) и выражали в мкмоль/г. Подготовку проб и анализ проводили согласно инструкции к анализатору с использованием натрий - цитратных буферных растворов с pH 3,26; 4,25; 5,28. Идентификацию аминокислот, расчёт площадей пиков и определение концентрации осуществляли по результатам анализа соответствующих стандартных образцов (Sigma - Aldrich, США) для калибровки прибора. Количество гомоцистеина и аденозилметионина рассчитывали по результатам выше названного ИФА.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Statistika 10,0 (Stat. Soft Inc.). Проверка данных биохимических показателей в группах критерием Шапиро-Уилка показала, что гипотеза о нормальности их распределения должна быть отвергнута. В связи с этим, при парном сравнении групповых показателей использовали U-критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me \pm IQR$ [25%;75%]. Оценка корреляционной связи между показателями проводилась с применением рангового коэффициента Спирмена. Все результаты статистической обработки считали значимыми при $p < 0,05$ (95% уровень статистической значимости).

Результаты. Проведенные исследования свидетельствуют, что развитие ПЭ происходит на фоне статистически значимых изменений метаболизма газотрансмиттеров и их предшественников (табл. 1,2).

Таблица 1

Активность ферментов обмена газотрансмиттеров в плаценте при преэклампсии ($Me \pm IQR$)

Ферменты	Показатели активности ферментов (нмоль/мин • мг)	
	Физиологическая беременность	Преэклампсия
Цистатионин-β-синтаза	0,064(0,016) [0,056-0,072]	0,045(0,008)* [0,041-0,049]
Цистатионин-γ-лиаза	0,038(0,016) [0,056-0,072]	0,031(0,312)* [0,028-0,340]
Меркапто-пируваттрансфераза	0,026(0,016) [0,030-0,046]	0,020(0,002)* [0,018-0,020]
Гемоксигеназа	0,62(0,014) [0,056-0,070]	0,41(0,08)* [0,037-0,045]
Гистидиндекарбоксилаза	1,15(1,31) [0,09-1,40]	0,84(0,24)* [0,72-0,96]
Цистеинаминотрансфераза	0,61(0,14) [0,54-0,68]	0,42(0,12)* [0,36-0,48]

Примечание. Статистическая значимость различий между показателями при физиологической беременности и преэклампсии; * - $p < 0,05$.

В различной степени (от 21% до 35%) снижается активность трёх ферментов, участвующих в синтезе H₂S: цистатионин-β - синтазы (CBS), цистатионин-γ-лиазы (CSE), 3-меркапто-пируваттрансферазы (3MST), а также ферментов синтеза СО: гемоксигеназы, (на 33,2%) и гистидиндекарбоксилазы (на 26,4%).

Содержание субстрата этого фермента - гистидина,

напротив, выше контрольных показателей на 29,7%. Подобно другим ферментам уменьшается и активность цистеинаминотрансферазы (на 31,4 %), участвующей в десульфгидратации цистеина через ряд промежуточных реакций, включающих, в частности, синтез гомоцистеина.

В свою очередь, содержание последнего снижается в плаценте при ПЭ на 30,1%.

Таблица 2

Содержание аминокислот и их производных в плаценте при преэклампсии Me± IQR

Показатель	Содержание аминокислот и их производных (мкмоль/г)	
	При физиологической беременности	С преэклампсией
Цистеин	0,51 (0,16) [0,43-0,59]	0,34(0,08)* [0,30-0,38]
Гомоцистеин	15,24(4,56) [12,96-17,52]	10,80(3,8) * [8,9-12,7]
Метионин	0,25(0,08) [0,21-0,29]	0,32(0,08)* [0,28-0,36]
Аденозил метионин.	11,63(3,22) [10,02-13,24]	7,66(2,73)* [6,49-8,83]
Гистидин	0,37(0,08) [0,33-0,41]	0,48(0,18)* [0,39-0,57]

Примечание. Статистическая значимость различий между показателями при физиологической беременности и преэклампсии; * - $p < 0,05$.

В отличие от цистеина, количество которого уменьшается на 30,2%, уровень серосодержащего метионина увеличивается на 29,3%. В то же время содержание важного продукта метаболизма метионина – аденозил метионина снижается на 34,2%. Между показателями активности ферментов и содержанием аминокислот и их производных установлена взаимозависимость, подтверждённая результатами корреляционного анализа. Положительная корреляционная зависимость выявлена между активностью CBS, CSE, 3MST, цистеинаминотрансферазы и уровнем цистеина ($r = 0,85; 0,83; 0,80; 0,84; p < 0,01$). Обратная связь установлена для содержания гистидина и активности гистидинкарбоксилазы ($r = -0,84; p < 0,01$), а также метионина и аденозилметионина ($r = -0,86; p < 0,01$).

Обсуждение. Выявленный дисбаланс в метаболизме газотрансмиттеров в плаценте при ПЭ связан, очевидно, с нарушением активности ферментов, в результате работы которых синтезируются эти клеточные мессенджеры, и с изменением содержания субстратов их синтеза. Для H₂S это, прежде всего, цистеин, а также метионин. Активность трёх ферментов синтеза H₂S снижается примерно одинаково, хотя механизм их действия отличается на фоне общей десульфгидротации цистеина. Для CBS характерна конденсация гомоцистеина с цистеином и образование цистионина [7]. Под действием CSE через ряд промежуточных реакций из цистеина образуются тиоцистеин с последующим неферментативным преобразованием его до цистеина и H₂S. Фермент 3MST функционирует только в комплексе с цистеинаминотрансферазой, под действием которой продуцируется 3-меркаптопируват и затем непосредственно синтезируется H₂S [8]. Такое количество параллельных ферментативных путей, очевидно, должно обеспечивать поддержание необходимого уровня H₂S в связи с его выраженными регуляторными функциями. Однако при ПЭ изменяется активность всех трёх фер-

ментов, что усиливает функционально-метаболические нарушения при этой патологии. Как следует из приведённых данных, основной аминокислотой, участвующей в метаболизме H₂S, является цистеин, зависящий от фермента его обмена - цистеинаминотрансферазы. Оба эти показателя в плаценте при осложнённой гестации значительно снижаются. Необходимо отметить, что уменьшение содержания цистеина наряду с модификацией обмена газотрансмиттера приводит к снижению синтеза внутриклеточного антиоксиданта - глутатиона, дополняющего падение общей антиоксидантной активности при ПЭ [9].

Определённый интерес для суждения о роли аминокислотного дисбаланса в плаценте при ПЭ представляет также метионин, содержание которого повышено. Метионин участвует во втором пути метаболизма H₂S – трансметилировании, в результате которого образуются гомоцистеин, затем цистатионин и, в конечном итоге, H₂S [10]. Учитывая, что содержание метионина не снижается, а, напротив, повышается, можно полагать, что это связано с уменьшением его участия в синтезе S - аденозилметионина - основного донора метиловых групп и аллостерического активатора CBS [11], а также со снижением синтеза гомоцистеина. Что касается второго трансммиттера - СО, то его эндогенное образование в организме человека происходит под действием фермента гемоксигеназы, катализирующей окисление гема гемоглобина и других гемсодержащих белков. При этом образуется биливердин, двухвалентное железо и СО. Обнаруженное нами снижение активности гемоксигеназы, очевидно, является основной причиной нарушения метаболизма СО в плаценте при ПЭ. Кроме того, определённый вклад в дисбаланс газотрансмиттеров может вносить уменьшение активности гистидиндекарбоксилазы, одним из продуктов ферментативного катализа которой является углекислый газ, отражающий изменение содержания

СО [12]. Количество гистидина - субстрата описываемого фермента, напротив, увеличивается, находясь в обратной корреляции с активностью фермента. Повидимому, этот дисбаланс объясняется снижением использования гистидина в указанной реакции. В последние годы появились доказательства позитивного влияния СО на функции фетоплацентарной системы, эффективность имплантации и плацентации, рост и развитие плода, его выживаемость [13]. Уменьшение активности гемоксигеназы и гистидиндекарбоксилазы несомненно повреждает течение этих физиологических процессов. В целом, оценивая дисбаланс плацентарного метаболизма газотрансмиттеров при ПЭ с учётом их основных функций, можно отметить важную роль выявленных нарушений в ухудшении гемодинамики в плаценте и снижении фетоплацентарного кровотока, повреждении эндотелия сосудов плаценты, сдвиге соотношения про- и антиоксидантов, ухудшении энергообеспечения фетоплацентарного комплекса.

Кроме того, поскольку газотрансмиттеры являются регуляторами обмена нуклеотидов, особенно циклонуклеотидов [14], снижение активности их ферментов в плаценте, сопровождается нарушением процессов пролиферации, апоптоза, клеточной дифференцировки. Последствия выявленных функционально-метаболических повреждений в фетоплацентарной системе могут проявляться не только в пре- но и в постнатальном периоде, и приводить к дальнейшим осложнениям в развитии новорождённого. Информативными маркерами этих осложнений являются не абсолютные уровни показателей, а их соотношения, в частности, отношение серосодержащих аминокислот цистеина и метионина. Наблюдения за детьми основной группы, которые были переведены из родильного блока в отделение патологии новорожденных, показали, что в 25% случаев к 7 - 8 суткам у них появились проявления постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы. Соотношение двух указанных аминокислот при признаках кардиопатии составило 1,02, а при нормальной беременности - 1,57 ($p < 0,01$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что при беременности, осложнённой ПЭ, происходят изменения плацентарного метаболизма регуляторных газотрансмиттеров H_2S и СО, которые приводят к нарушению общего гомеостаза как в самой плаценте, так и, как следствие, во всей фетоплацентарной системе. Результаты настоящего исследования позволяют расширить наши представления о молекулярно-клеточных механизмах формирования и дальнейшего развития ПЭ.

ЛИТЕРАТУРА

- Ходжаева З.С., Коган Е.А., Клименченко Н.И., Акатьева А.С., Сафонова А.Д., Холин А.М., Вавина О.В., Сухих Г.Т. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015; 1:12-7.
- Мирошина Е.Д., Тютюнник Н.В., Храменко Н.В., Харченко Д.К., Кан Н.Е. Диагностика преэклампсии на современном этапе (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2017; 23(1): 96-102. DOI: 10.17116/repro201723196-102.
- Сукманский О.И., Реутов В.П. Газотрансмиттеры: физиологическая роль и участие в патогенезе заболеваний. *Успехи физиологических наук*. 2016; 47(3): 30-58.
- Храмова И.А., Черток В.М., Коцюба А.Е., Черток А.Г. Структурная организация кровеносной системы матки. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018; 3: 13-23. DOI:10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.13-23.
- Зинчук В.В. Кислородтранспортная функция крови и газотрансмиттер сероводород. *Успехи физиологических наук*. 2021; 52(3): 41-5. DOI: 10.31857/S0301179821030085.
- Карпищенко А.И., Алипов А.Н., Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
- Колесников С.И., Власов Б.Я., Колесникова Л.И. Сероводород как третья эссенциальная газовая молекула живых тканей. *Вестник РАМН*. 2015; 70(2): 237-41. DOI:10.15690/vramn.v70i2.1318.
- Shibuya N, Mikami Y, Kimura Y, Nagahara N, Kimura H. Vascular Endothelium Expresses 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase and Produces Hydrogen Sulfide. *J. Biochem*. 2009; 146(5): 623-6. DOI:10.1093/jb/mvp111.
- Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Глутатион ядра клетки и его функции. *Биомедицинская химия*. 2010; 56(6): 657-62. DOI: 10.18097/PBMC20105606657.
- Holwerda K.M., Karumanchi S.A., Lely A.T. Hydrogen sulfide: role in vascular physiology and pathology. *Curr. Opin. Nephro Hypertens*. 2015; 24(2):170-6. DOI: 10.1097/MNH.000000000000096.
- Вараксин А.А., Пушина Е.В., Значение сероводорода в регуляции функции органов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012; 2: 27-32.
- Vera-Aviles M., Vantana E., Kardinasari E., Koh N.L., Latundeda G.O. Protective Role of Histidine Supplementation Against Oxidative Stress Damage in the Management of Anemia of Chronic Kidney Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018; 11(4):pii E111. DOI: 10.3390/ph11040111.
- Zenclussen M.L., Casalis P.A., Jensen F., Woidacki K., Zenclussen A.K. Hormonal Fluctuations during the Estrous Cycle Modulate Heme Oxygenase-1 Expression in the Uterus. *Front. Endocrinol*. 2014; 5:32. DOI: 10.3389/fendo.2014.00032.
- Погорелова Т.Н., Друккер Н.А., Крукиер И.И., Никашина А.А., Палиева Н.В., Левкович М.А., Авруцкая В.В. Дисбаланс плацентарных циклических и ациклических нуклеотидов и модификация их взаимосвязи с обменом регуляторных газотрансмиттеров при преждевременных родах. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2023; 23(5):13-8. DOI:10.17116/rosakush20232305113.

REFERENCES

- Khodzhaeva Z.S., Kogan Ye.A., Klimenchenko N.I., Akatyeva A.S., Safonova A.D., Kholin A.M., Vavina O.V., Sukhikh G.T. Clinical and pathogenetic features of early and late preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 1:12-7. (in Russian)
- Miroshina E.D., Tyutyunnik N.V., Khramchenko N.V., Kharchenko D.K., Kan N.E. Modern diagnostic methods of preeclampsia (a review). *Problemy reproduktivnoy*. 2017; 23(1):96-102. DOI:10.17116/repro201723196-102. (in Russian)
- Sukmansky O.I., Reutov V.P. Gasotransmitters: Physiological role and involvement in the pathogenesis of the diseases. *J Advances in Physiological Sciences*. 2016; 47(3): 30-58. (in Russian)
- Khramova I.A., Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Chertok A.G. Structural organization of the uterus circulatory system. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; (3):13-23. DOI:10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.13-23. (in Russian)
- Zinchuk V.V. Oxygen Transport Functions of Blood and Hydrogen Sulfide Gasotransmitter. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2021; 52(3): 41-5. DOI: 10.31857/S0301179821030085. (in Russian)
- Karpishchenko A.I., ed. Medical laboratory technologies: a guide to clinical laboratory diagnostics. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media. 2013. (in Russian)
- Kolesnikov S.I., Vlasov B.Ya., Kolesnikova L. I. Hydrogen Sulfide as a Third Essential Gas Molecule in Living Tissues. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2015; 70(2):237-41. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1318. (in Russian)
- Shibuya N., Mikami Y., Kimura Y., Nagahara N., Kimura H. Vascular Endothelium Expresses 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase and Produces Hydrogen Sulfide. *J. Biochem*. 2009; 146(5): 623-6.

- DOI:10.1093/jb/mvp111.
9. Kulinsky V.I., Kolesnichenko, L.S., Biochemistry (Moscow). The nuclear glutathione and its functions. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2010; 4(3): 224-7. DOI: 10.18097/PBMC20105606657. (in Russian)
 10. Holwerda K.M., Karumanchi S.A., Lely A.T. Hydrogen sulfide: role in vascular physiology and pathology. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2015; 24(2):170-6. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000096.
 11. Varaksin A.A., Pushchina E.V. Role of hydrogen sulphide in regulatory functions. *Tikhokeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; (2):27-36. (in Russian)
 12. Vera-Aviles M., Vantana E., Kardinasari E., Koh N.L., Latunde-Dada G.O. Protective Role of Histidine Supplementation Against Oxidative Stress Damage in the Management of Anemia of Chronic Kidney Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018; 11(4). pii E111. DOI: 10.3390/ph11040111.
 13. Zenclussen M.L., Casalis P.A., Jensen F., Woidacki K., Zenclussen A.K. Hormonal Fluctuations during the Estrous Cycle Modulate Heme Oxygenase-1 Expression in the Uterus. *Front Endocrinol*. 2014; 5:32. DOI: 10.3389/fendo.2014.00032.
 14. Pogorelova T.N., Drukker N.A., Krukier I.I., Nikashina A.A., Palieva N.V., Levkovich M.A., Avrutskaya V.V. Imbalance of placental cyclic and acyclic nucleotides and modification of their relationship with the metabolism of regulatory gas-transmitters in preterm labor. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2023; 23(5):13-8. DOI:10.17116/rosakush20232305113. (in Russian)