

© Коллектив авторов

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ — ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

А.А. Михельсон, Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько, А.А. Никашина, Н.В. Палиева*

Ростовский государственный медицинский университет,
344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43; * эл. почта: tatiana.biochem@yandex.ru

Изучено содержание аминокислот — источников газотрансмиттеров и активность ферментов их обмена в плаценте и околоплодных водах при доношенной и осложнившейся преждевременными родами (ПР) беременности. Определение аминокислот проведено на автоматическом анализаторе, для оценки активности ферментов использовали специфические спектрофотометрические методы. Установлено, что развитие ПР происходит на фоне нарушения обмена аминокислот уже во II триместре беременности. Между уровнем аминокислот и активностью соответствующих ферментов обнаружена корреляционная связь различной направленности. Дисбаланс аминокислот в фетоплацентарной системе при ПР сопровождается изменением продукции их низкомолекулярных производных — газотрансмиттеров NO, CO, H₂S, играющих важную роль в регуляции многочисленных метаболических процессов.

Ключевые слова: аминокислоты; газотрансмиттеры; преждевременные роды; плацента; околоплодные воды

DOI: 10.18097/PBMC20216705443

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы изучение функциональной роли газотрансмиттеров стало одной из весьма актуальных медико-биологических проблем. Газотрансмиттеры относятся к активным малым эндогенным молекулам, участвующим в регуляции систем внутри- и межклеточной сигнализации через взаимодействие с конкретными мишенями при диффузии в биологических средах. В настоящее время известны три газотрансмиттера: оксид азота (NO), монооксид углерода (CO) и сероводород (H₂S). Первым по времени открытия является NO, свободнорадикальная природа которого определяет его окислительное действие на клеточные компоненты, а выраженные вазодилаторные эффекты объясняют широкий спектр биорегуляторного действия этой молекулы [1-4]. Второй газотрансмиттер CO также относится к вазодилаторам, регуляторам окислительно-восстановительных процессов, ангиогенеза, ингибиторам апоптоза [5, 6]. Эндогенный H₂S — новая сигнальная молекула, обнаруженная совсем недавно, — имеет фундаментальное значение для клеточных функций в качестве регулятора ангиогенеза, апоптоза, генерации энергии, цитопротекции от воспалительных реакций [7-8]. Подобно другим газотрансмиттерам он является вазодилатором (более сильным, чем CO).

В связи с чрезвычайно важными функциями газотрансмиттеров клиничко-экспериментальные данные о медико-биологических аспектах их клеточных эффектов накапливаются с большой скоростью. Однако многие вопросы совместного действия всех трёх медиаторов остаются открытыми. Необходимы также исследования динамики непосредственных предшественников газотрансмиттеров, особенностей их синтеза и обмена в физиологических и патологических условиях. Среди последних особая роль принадлежит свободным аминокислотам,

выполняющим многочисленные функции в клеточном метаболизме — от синтеза белков до генерации активных малых молекул. От характера этих реакций во многом зависит состояние репродуктивной системы, особенно её гестационной составляющей. В свою очередь, процессы развития беременности определяются особенностями функционирования фетоплацентарного комплекса, в котором плацента является поставщиком биохимических компонентов, синтезируемых в ней, а околоплодные воды, участвуя в параплацентарном обмене между матерью и плодом, служат информативным показателем любых отклонений в организме плода [9-11]. К числу тяжёлых осложнений беременности относятся преждевременные роды (ПР), частота которых составляет до 15% от всех родов и не имеет тенденции к снижению [12, 13]. Это обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований для выяснения механизмов развития ПР на более высоком методическом уровне.

Учитывая актуальность вышеизложенного, настоящая работа посвящена изучению обмена ряда аминокислот — источников газотрансмиттеров в плаценте и околоплодных водах с целью выяснения их роли в генезе ПР и выявления маркеров прогнозирования этой акушерской патологии, а также оценке их влияния на состояние плода и развитие новорожденного.

МЕТОДИКА

В проспективное исследование были включены 54 женщины 23-29-летнего возраста, составившие две группы. В контрольную группу вошли 28 клинически здоровых женщин с неосложнённым течением беременности и родами в срок (39-40 недель). Основную группу составили 26 женщин, у которых развилась спонтанная родовая деятельность в сроке 34-37 недель. По возрасту, индексу массы тела,

соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезу, а также по факторам угрозы развития ПР пациентки обеих групп были сопоставимы. В обеих группах преобладали первородящие женщины (в среднем 61,5%). Критериями исключения из исследования служили: инфекционные заболевания, декомпенсированные формы соматических заболеваний, признаки преэклампсии, аутоиммунная патология, многоплодная беременность, отсутствие информированного согласия на расширенный алгоритм обследования.

Материалом для исследования служила ткань плаценты, которую брали сразу после родов при соблюдении холодового режима (2–4°C). Вырезанные образцы после промывания охлаждённым физиологическим раствором гомогенизировали с помощью гомогенизатора Ultra-Turrax (“IKA”, Германия) в фосфатно-солевом буфере. Кроме того, исследования проводили в околоплодных водах, взятых у каждой женщины дважды. В 16–18 недель околоплодные воды получали с помощью абдоминального амниоцентеза. Проведение этой процедуры осуществлялось для исключения хромосомной патологии плода (приказ Минздрава России № 572н, от 01.11.2012). У всех плодов, взятых в исследование, был нормальный хромосомный набор. Повторный забор околоплодных вод осуществляли при вскрытии плодного пузыря в первом периоде родов.

Содержание аминокислот, метаболически связанных с продукцией газотрансмиттеров, определяли на автоматическом анализаторе модели AAA-400 (“Microtechno”, Чехия). Подготовку проб и анализ проводили согласно инструкции к анализатору по стандартной программе с использованием натрий-цитратных буферных растворов с pH 3,25; 4,25; 5,28. На каждую колонку анализатора наносили 0,3 мл пробы. Скорость тока составляла 70 мм/ч. Идентификацию аминокислот, расчет площадей пиков и определение концентрации осуществляли по результатам анализа соответствующих стандартных образцов (“Sigma-Aldrich”, США) для калибровки прибора. В экстрактах, полученных из плацентарной ткани, и околоплодных водах определяли активность аргиназы (КФ 3.5.3.1) по её способности превращать L-аргинин в мочевины. Содержание образовавшейся мочевины оценивали с помощью наборов Новокарб (“Вектор-Бест”, Россия). Активность NO-синтазы (КФ 1.14.13.39) измеряли по увеличению продукции NO из L-аргинина в присутствии NADPH [14]. Определение оксида азота проводили с помощью классической реакции Грисса по содержанию его метаболитов (NO_2^- , NO_3^-) после ферментативного восстановления нитратов в нитриты, используя коммерческий набор реактивов фирмы “Aldrich-Chemical Co.” (США). Продукты реакции обозначали как NO_x . NO-тирозин определяли спектрофотометрически при длине волны 438 нм. Активность цистеин-аминотрансферазы определяли по приросту содержания глутаминовой кислоты после инкубации цистеина с α -кетоглутаровой

кислотой [15]. Активность гистидина декарбоксилазы (КФ 4.1.1.22) оценивали спектрофотометрически в присутствии пиридоксальфосфата по убыли субстрата реакции. По данным литературы, уровень одного из конечных продуктов этой реакции — CO_2 — может косвенно отражать интенсивность генерации газотрансмиттера CO [6]. При проведении вышеприведённых ферментативных реакций использовали соответствующие инкубационные смеси [15]. Субстраты реакций в контрольные пробы добавляли после окончания инкубации, время которой составило 30 мин. Об активности цистатион- β -синтазы (цистатион- γ -лиаза; КФ 4.4.1.1) — фермента ответственного за синтез газотрансмиттера H_2S — судили по результатам иммуноферментного анализа с использованием тест-наборов “Cloud Clone Corp.” (США), выполненного в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica. Оценка характера распределения данных с помощью критерия Шапиро-Уилка свидетельствует об их нормальном распределении. Статистическую значимость различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента (t-критерий) для независимых выборок. Корреляционный анализ выполнен с использованием критерия Пирсона и расчётом коэффициента корреляции “r”. Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённые исследования выявили изменения в содержании аминокислот в плаценте и околоплодных водах пациенток основной группы по сравнению с таковыми в контрольной группе (табл. 1, 2). Значительные отклонения установлены для аргинина, уровень которого в плаценте женщин при ПР снижен на 41,3%, а в околоплодных водах на 42,5% во II триместре беременности и на 32,8% — в III триместре.

Уменьшение количества обнаружено и для гистидина: в плаценте оно составляет 32,4%, в околоплодных водах — 35,3% и 25,0% соответственно во II и III триместрах. Снижается также содержание основной серосодержащей аминокислоты — цистеина в плаценте на 23,5%, в околоплодных водах — на 28,6% во II триместре и на 21,1% — в III триместре. При недонашивании беременности противоположная направленность изменения установлена для метаболически связанного с цистеином серосодержащего метионина, концентрация которого в плаценте на 44% и околоплодных водах в среднем на 26% выше контрольной величины. Повышение характерно и для содержания нитротирозина (в плаценте на 28,5%, в околоплодных водах на 29,6% и 24,9% в динамике беременности). Ещё одной аминокислотой, связанной во взаимопревращениях с цистеином и опосредовано с метионином через гомоцистеин и гомосерин, является серин, уровень которого, подобно цистеину, снижен и в плаценте (на 38,6%), и в околоплодных водах (на 27,4% и 39,8%

Таблица 1. Содержание свободных аминокислот и продуктов оксида азота (NO_x в плаценте при родах в срок и преждевременных родах

Аминокислота (мкмоль/л)	Роды в срок	Преждевременные роды
Аргинин	0,46±0,23	0,27±0,12***
Гистидин	0,37±0,16	0,25±0,09**
Цистеин	0,51±0,21	0,39±0,23*
Метионин	0,25±0,13	0,36±0,21***
Серин	0,57±0,26	0,35±0,14***
NO-тирозин	11,61±4,25	14,92±5,12**
NO_x	12,25±5,14	8,45±0,82**

Примечание. Здесь и в таблицах 2-4: статистическая значимость различий между показателями: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$. Данные представлены в виде средней величины (М) и среднего квадратичного отклонения (SD).

Таблица 2. Содержание свободных аминокислот и продуктов оксида азота (NO_x) в околоплодных водах при родах в срок и преждевременных родах

Аминокислота (мкмоль/л)	Роды в срок		Преждевременные роды	
	II триместр	III триместр	II триместр	III триместр
Аргинин	0,87±0,39	0,61±0,29	0,50±0,19***	0,41±0,18**
Гистидин	0,68±0,24	0,36±0,13	0,44±0,14**	0,27±0,10*
Цистеин	0,70±0,32	0,52±0,23	0,50±0,24**	0,41±0,20*
Метионин	0,44±0,18	0,30±0,12	0,62±0,31***	0,45±0,23***
Серин	1,28±0,46	1,03±0,41	0,93±0,35*	0,62±0,27***
NO-тирозин	10,52±3,51	13,41±4,67	13,64±4,93**	16,75±6,12*
NO_x	15,19±5,75	21,32±7,18	7,42±3,26***	11,30±4,62***

Таблица 3. Активность ферментов аминокислотного обмена в плаценте при родах в срок и преждевременных родах

Фермент± нмоль/мин·мг	Роды в срок	Преждевременные роды
NO-синтаза	5,06±2,20	2,82±1,46***
Аргиназа	6,95±3,12	8,87±3,79**
Гистидиндекарбоксилаза	0,86±0,38	0,61±0,28**
Цистеинаминотрансфераза	0,35±0,19	0,24±0,11**
Цистатионин-β-синтазы	0,061±0,023	0,046±0,019*

Таблица 4. Активность ферментов аминокислотного обмена в околоплодных водах при родах в срок и преждевременных родах

Фермент± нмоль/мин·мг	Роды в срок		Преждевременные роды	
	II триместр	III триместр	II триместр	III триместр
NO-синтаза	0,86±0,38	1,04±0,41	0,56±0,27**	0,71±0,31**
Аргиназа	1,14±0,43	1,27±0,49	1,52±0,49**	1,64±0,62*
Гистидиндекарбоксилаза	0,29±0,14	0,34±0,15	0,20±0,09**	0,26±0,12*
Цистеинаминотрансфераза	0,11±0,04	0,12±0,05	0,07±0,03***	0,08±0,03**
Цистатионин-β-синтазы	—	0,032±0,010	—	0,026±0,009*

во II и III триместрах соответственно). Следует отметить, что содержание большинства аминокислот в околоплодных водах в значительной степени изменяется уже во II триместре — периоде, когда происходят интенсивные метаболические процессы во всём фетоплацентарном комплексе.

Что касается изученных ферментов аминокислотного обмена, то их активность в плаценте и околоплодных водах женщин с ПР подобно их субстратам — аминокислотам — также изменяется по сравнению с аналогичными показателями при физиологической беременности (табл. 3, 4).

Так, активность NO-синтазы была снижена в плаценте на 44,3%, а в околоплодных водах — в среднем на 32%. Для второго важного фермента аргининового обмена — аргиназы, напротив, характерно повышение активности в плаценте на 27,5% и околоплодных водах на 33,3% и 29,3% соответственно во II и III триместрах гестации. Активность гистидиндекарбоксилазы, продуктами ферментативного катализа которой являются гистамин — мощный сосудорасширяющий агент — и углекислый газ, уменьшается в плаценте на 29,0% и примерно в такой же степени в околоплодных водах

(в среднем на 27%). В обеих исследованных биологических средах также имеет место снижение активности цистеинаминотрансферазы: на 31,4% в плаценте и на 36,2% и 33,3% в околоплодных водах во II и III триместрах.

На фоне изменения в плаценте при PR содержания серосодержащих аминокислот, являющихся предшественниками синтеза H_2S , установлено снижение на 24,6% активности цистатион- β -синтазы — основного фермента, катализирующего продукцию этого газотрансмиттера. В околоплодных водах активность данного фермента также снижена на 22,1%.

Между показателями активности ферментов и содержанием свободных аминокислот при PR в плаценте установлена взаимозависимость, подтверждённая результатами корреляционного анализа. Позитивная корреляционная зависимость выявлена между активностью NO-синтазы и содержанием аргинина ($r=0,81$; $p<0,01$), а также активностью цистатион- β -синтазы и уровнем цистеина ($r=0,83$; $p<0,01$). Корреляционные взаимосвязи обнаружены также между соответствующими показателями и в околоплодных водах. Прямая зависимость для аргинина и NO-синтазы в околоплодных водах установлена в обоих триместрах ($r=0,82$ и $r=0,84$; $p<0,01$). Определённая корреляция имеет место и для отдельных аминокислот. В плаценте это прямая корреляция между цистеином и серином ($r=0,79$; $p<0,05$) и обратная — между цистеином и метионином ($r=-0,85$; $p<0,01$). Аналогичные степень и направленность корреляционной взаимосвязи между выше описанными аминокислотами характерны и для околоплодных вод.

Выявленные изменения в обмене аминокислот, являющихся прямыми или опосредованными предшественниками важнейших газотрансмиттеров, могут быть вызваны различными причинами, а их дисбаланс, в свою очередь, способен привести к дальнейшим негативным последствиям. Среди изученных нами аминокислот весьма значима роль аргинина. Эта аминокислота имеет важное значение в развитии беременности как предшественник для синтеза оксида азота и полиаминов, причём производные аргинина расширяют его регуляторные возможности. Снижение содержания аргинина в плаценте при осложненной беременности сопровождается уменьшением продукции полиаминов, регулирующих пролиферацию клеток, активностью которой характеризует развитие плаценты. Кроме того, депрессия синтеза полиаминов понижает процессы фосфорилирования белков, в том числе серосодержащих, опосредованно связанных с метаболизмом H_2S [16], что приводит к потере их функциональной активности. Не менее важное значение при преждевременном развитии родовой деятельности имеет снижение продукции NO, сопровождающееся ухудшением плацентарной гемодинамики и кровотока во всей биологической системе мать — плацента — плод, усилением кислородной недостаточности, а также модификацией интенсивности апоптоза. Падение уровня оксида азота усиливается в результате

его использования в процессе нитрирования тирозина в условиях гипоксии, NO-тирозин рассматривается в настоящее время в качестве маркера NO-зависимого оксидативного стресса [2]. Кроме вышеуказанных метаболических реакций аргинина, установлена его регуляторная роль в экспрессии генов, ответственных за синтез белков, в том числе ферментов, влияющих на баланс про- и антиоксидантных систем [17].

Одной из основных причин уменьшения количества аргинина служит, очевидно, увеличение активности аргиназы — фермента, конкурирующего в метаболизме аргинина с активностью NO-синтазы. Последняя, напротив, значительно снижается как в плаценте, так и околоплодных водах, что сопровождается аналогичной направленностью динамики оксида азота.

Уменьшение количества при PR гистидина также отрицательно влияет на течение беременности и её исход, поскольку он обладает выраженными антиоксидантными свойствами. Это может вести и к возможному нарушению гистамина, обладающего выраженным сосудосуживающим эффектом. Данный амин образуется под действием гистидиндекарбоксилазы, активность которой, как видно из таблиц 3 и 4, снижается в обеих исследованных биосредах. Для решения поставленных задач в большей степени нас интересовал второй продукт реакции — двуокись углерода (CO_2) — показатель, который, очевидно, также снижается, в определённой степени отражая изменение содержания газотрансмиттера CO, выполняющего, подобно NO, многочисленные регуляторные функции. Уменьшение содержания установлено и для цистеина, оказывающего влияние на многие метаболические процессы как самостоятельно, так и через различные его метаболиты, в частности глутатион, восстановленная форма которого является активным антиоксидантом, и таурин, обладающий мембранопротекторными и анаболическими свойствами [18]. Выявленная прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем цистеина и активностью цистеинаминотрансферазы свидетельствует о роли этого фермента в изменении количества аминокислоты наряду с возможным нарушением трансплацентарного перехода. Причём особая важность цистеинаминотрансферазы определяется её необходимостью для функционирования одного из ферментов синтеза H_2S -3-меркаптопируват-сульфуртрансферазы, который может работать только в комплексе с ней [19]. Противоположная направленность изменения наблюдается для серосодержащего метионина, который через ряд промежуточных реакций, начиная с транسمетилирования, приводит к образованию гомоцистеина, а в последующем цистеина и гомосерина [20]. Повышение содержания метионина сопровождается увеличением продукции гомоцистеина — цитотоксического компонента, способствующего нарушению маточно- и фетоплацентарного кровотока и повышению контрактильной активности матки в результате усиления продукции простагландинов.

Ещё одной важной аминокислотой, способной служить донором одноуглеродных фрагментов в биосинтетических реакциях [21] является серин, концентрация которого снижена у женщин основной группы. Это также может быть причиной уменьшения количества цистеина, поскольку он образуется из серина в метаболическом пути: цистатионин-синтаза — цистатионин — гомосерин — цистеин. Выявленные изменения в показателях аминокислот, связанных с обменом серы, послужили основанием для изучения активности фермента цистатионин-β-синтазы, участвующей в процессах генерации газотрансмиттера H₂S, активность которой как в плаценте, так и в околоплодных водах при ПР снижена.

В целом, оценивая при беременности, завершившейся ПР, дисбаланс изученных аминокислот с учётом их основных функций можно отметить важную роль изменения соотношения про- и антиоксидантов, снижения кровотока в фетоплацентарном комплексе, нарушения синтеза нуклеотидов, нуклеиновых кислот, белков, мембранных фосфолипидов, модификации анаболических и катаболических процессов. Кроме того, ряд производных аминокислот способен активировать каскад арахидоновой кислоты, усиливая синтез простагландинов [22]. Следует отметить, что в околоплодных водах содержание аминокислот в большей степени изменяется во II триместре, чем в III, это, по-видимому, объясняется особой важностью данного периода в формировании беременности и развитии внутриутробного плода. Поскольку отклонения имеют место как в плаценте, так и околоплодных водах, логично рассматривать не только их локальный, но и системный характер.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наряду с непосредственным влиянием дисбаланса аминокислот на состояние молекулярно-клеточных процессов при ПР, негативное воздействие (в результате модификации активности соответствующих ферментов) оказывает и снижение продукции их производных газотрансмиттеров NO, CO и H₂S обладающих, как указывалось, чрезвычайно важными регуляторными функциями.

Последствия выявленных биохимических нарушений в фетоплацентарной системе могут проявляться не только в пре-, но и в постнатальном периоде и приводить к дальнейшим осложнениям в развитии новорожденного. Особенно информативными маркерами этих осложнений являются не абсолютные уровни аминокислот, а их соотношения, в частности отношение серосодержащих цистеина и метионина в околоплодных водах уже во II триместре беременности. Наблюдения за детьми основной группы, которые были переведены в отделение патологии и реабилитации новорожденных, показали, что в 25% случаев к 7-8 дням жизни у них появлялись признаки сердечно-сосудистых осложнений. Соотношение двух указанных аминокислот при признаках кардиопатии составило 0,80, а при нормальной беременности этот показатель был почти в 2 раза выше — 1,59 ($p < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие ПР происходит на фоне нарушения в плаценте и околоплодных водах обмена аминокислот, являющихся предшественниками активных эндогенных малых молекул — газотрансмиттеров NO, CO, H₂S. Содержание аргинина, гистидина, цистеина, серина снижается при ПР в обеих исследованных биосредах, а содержание метионина и NO-тирозина, напротив, повышается по сравнению с таковыми при доношенной гестации. Активность ферментов метаболизма этих аминокислот также изменяется, отражаясь на их уровне. Для NO-синтазы, гистидиндекарбоксилазы, цистеинаминотрансферазы установлено уменьшение активности, а для аргиназы — увеличение.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наряду с непосредственным влиянием дисбаланса аминокислот на развитие беременности, закончившейся ПР, негативное воздействие оказывает снижение продукции их низкомолекулярных производных — газотрансмиттеров. Дисбаланс газотрансмиттеров в результате повреждения обмена аминокислотных источников этих молекул приводит к нарушению регуляторных процессов в фетоплацентарном комплексе и в целом в системе мать—плацента—плод, что создаёт предпосылки для преждевременного развития родовой деятельности. Проведённые исследования позволяют расширить наши представления о молекулярно-биохимических механизмах формирования данного осложнения беременности и предложить информативные тесты прогнозирования пренатальной патологии и состояния новорожденного.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено в рамках плановой НИР Госзадания “Проведение прикладных научных исследований” от 26.12.2020.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

От всех пациенток, включённых в исследование, получено информированное добровольное согласие на расширенный протокол исследования. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета (№ 13/19 от 12.09.2019 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марков Х.М. (2001) Успехи физиологических наук, **3**, 49-65. [Markov Kh.M. (2001) Uspekhi fiziologicheskikh nauk, **3**, 49-65.]
2. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С. (2005) Успехи соврем. биологии, **125**, 41-65. [Reutov V.P., Sorokina Ye.G., Kositsyn N.S. (2005) Uspekhi sovrem. biologii, **125**, 41-65.]

3. Ingram J.N., Renfree M.B., Shaw G. (2001) *Endocrinology*, **142**(6), 2244-2251.
4. Серая И.П., Нарциссов Я.Р. (2002) Успехи соврем. биологии, **122**(3), 249-258. [Seraya I.P., Nartsissov Ya.R. (2002) *Uspekhi sovrem. biologii*, **122**(3), 249-258.]
5. Wu L., Wang R. (2005) *Pharmacol. Rev.*, **57**(4), 585-630.
6. Olas B. (2014) *Chem. Biol. Interact.*, **222**(5), 37-43.
7. Levinn C.M., Cerda M.M., Pluth M.D. (2020) *Antioxid. Redox Signal.*, **32**(2), 96-109.
8. Li Y., Liu M., Yi J., Song X., Zheng X., Liu D., Wang S., Chu C., Yang J. (2020) *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*, **52**(12), 1325-1336.
9. Погорелова Т.Н., Крукиер И.И., Линде В.А. (2012) Биохимия амниотической жидкости. LAP LAMBERT Academic Publishing, 132 с. [Pogorelova T.N., Krukiyer I.I., Linde V.A. (2012) *Biohimiya amnioticheskoy zhidkosti*. LAP LAMBERT Academic Publishing, 132 p.]
10. Tong X. (2013) *J. Chin. Med. Assoc.*, **76**(11), 606-610.
11. Palmas F., Fattuoni C., Noto A., Barberini L., Dessi A., Fanos V. (2016) *Review Expert. Rev. Mol. Diagn.*, **16**(4), 473-486.
12. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А., Клименко П.А., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Плеханова Е.Р., Выхристюк Ю.В., Лебедев Е.В. (2012) Акушерство и гинекология, **8**(2), 4-10. [Savel'yeva G.M., Shalina R.I., Kurtser M.A., Klimenko P.A., Sichinava L.G., Panina O.B., Plekhanova Ye.R., Vykhristyuk Yu.V., Lebedev Ye.V. (2012) *Akusherstvo i ginekologiya*, **8**(2), 4-10.]
13. Савельева Г.М., Курцер М.А., Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Алексеенкова М.В., Конопляников А.Г., Латышкевич О.А. (2017) Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, **16**(6), 24-29. [Savel'yeva G.M., Kurtser M.A., Panina O.B., Sichinava L.G., Alekseyenkova M.B., Konoplyannikov A.G., Latyshkevich O.A. (2017) *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, **16**(6), 24-29.]
14. Тиц Н.У. (2003) Клиническое руководство по лабораторным тестам: [Энцикл. клинич. лаб. тестов] (Меньшиков В.В., ред.), ЮНИМЕД-пресс, Москва, 942 с. [Tits N.U. (2003) *Clinical guidelines for laboratory tests: [Encycl. clinics lab. tests]* (Men'shikov V.V., ed.), YUNIMED-press, Moskva, 942 p.]
15. Карпищенко А.И., Алипов А.Н., Алексеев В.В. (2013) Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике (Карпищенко А.И., ред.), ГЭОТАР-Медиа, Москва, 132 с. [Karpishchenko A.I., Alipov A.N., Alekseyev V.V. (2013) *Medical laboratory technology: a guide to clinical laboratory diagnosis*. (Karpishchenko A.I., ed.), GEOTAR-Media, Moskva 132 p.]
16. Maltepe E., Fisher S.J. (2015) *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.*, **31**, 523-552.
17. Lei X., Feng C., Liu C., Wu G., Meininger C.J., Wang F., Li D., Wang J. (2011) *Front. Biosci.*, **3**, 655-661.
18. Колесников С.И., Власов Б.Я., Колесникова Л.И. (2015) Вестник российской академии медицинских наук, **70**(2), 237-241. [Kolesnikov S.I., Vlasov B.Ya., Kolesnikova L.I. (2015) *Vestnik rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*, **70**(2), 237-241.]
19. Lambert I.H., Kristensen D.M., Holm J.B., Mortensen O.H. (2015) *Acta Physiol. (Oxf.)*, **213**(1), 191-212.
20. Dasarathy J., Gruca L.L., Bennett C., Parimi P.S., Duenas C., Marczewski S., Fierro J.L., Kalhancor S.C. (2010) *Am. J. Clin. Nutr.*, **91**(2), 357-365.
21. El-Hattab A.W. (2016) *Mol. Genet. Metab.*, **118**(3), 153-159.
22. Bröer S., Bröer A. (2017) *Biochem. J.*, **474**(12), 1935-1963.

Поступила в редакцию: 20. 09. 2021.
После доработки: 04. 10. 2021.
Принята к печати: 05. 10. 2021.

IMPAIRMENTS IN METABOLISM OF AMINO ACIDS — PRECURSORS OF GASOTRANSMITTERS — IN THE PREMATURE BIRTH

A.A. Mikhelson, T.N. Pogorelova*, V.O. Gunko, A.A. Nikashina, N.V. Palieva

Rostov State Medical University,
43 Mechnikov str, Rostov-on-Don, 344012 Russia; *e-mail: tatiana.biochem@yandex.ru

The content of amino acids — sources of gasotransmitters and the activity of enzymes of their metabolism have been studied in the placenta and amniotic fluid in full-term and complicated by preterm birth (PB). Determination of amino acids was carried out using an automatic analyzer; specific spectrophotometric methods were used to assess the activity of enzymes. The development of PB is accompanied by changes in the amino acid level already in the second trimester of pregnancy. Correlation of differently directions was found between the level of amino acids and the activity of the corresponding enzymes. The imbalance of amino acids in the fetoplacental system in PB is accompanied by a change in the production of their low molecular weight derivatives gas transmitters (NO, CO, H₂S), which play an important role in the regulation of numerous metabolic processes.

Key words: amino acids; gasotransmitters; premature birth; placenta; amniotic fluid

Funding. The study was carried out within the framework of the planned research work of the State Assignment “Conducting Applied Scientific Research” from 26.12.2020.

Received: 20.09.2021, revised: 04.10.2021, accepted: 05.10.2021.