

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов

НАРУШЕНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОГО ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА

Т.Н. Позорелова, В.О. Гунько, В.В. Авруцкая, Л.В. Каушанская, О.А. Дурницына*

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии,
344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43; эл.почта: tnp.rniirp@yandex.ru

С помощью метода ионообменной хроматографии изучено содержание аминокислот в плаценте при физиологической беременности и задержке роста плода (ЗРП). Установлено, что при ЗРП аминокислотный фонд плаценты характеризуется снижением содержания аргинина, пролина, аланина, серина, цистеина, метионина, триптофана, лейцина, треонина, тирозина, фенилаланина и глутамина, участвующих во многих метаболических процессах, необходимых для поддержания функционирования фетоплацентарной системы. Противоположные отклонения имеют место для дикарбоновых аминокислот, лизина, гистидина и глицина, содержание которых повышается. При этом изменяется и активность ряда ферментов аминокислотного обмена, причем степень этих изменений коррелирует с уровнем соответствующих аминокислот. Важным следствием аминокислотного дисбаланса в плаценте при ЗРП является уменьшение физиологического соотношения незаменимых и заменимых аминокислот, что сопровождается ухудшением трофики плода и снижением процессов его роста и развития при данной патологии гестации.

Ключевые слова: аминокислоты, ферменты аминокислотного обмена, плацента, задержка роста плода

DOI 10.18097/PBMC20176303266

ВВЕДЕНИЕ

Рост и развитие плода на всем протяжении пренатального периода развития во многом зависят от его снабжения свободными аминокислотами. Поддержание оптимального уровня аминокислот в плаценте осуществляется различными путями пополнения их фонда. Повышение любого из них: поступления из кровеносного русла матери, ферментативных процессов синтеза и обмена аминокислот, скорости протеолиза белков приводит к аминокислотному дисбалансу и, в целом (с учётом многочисленных функций аминокислот), к развитию метаболической недостаточности плаценты. Последнее сопровождается нарушением функциональных связей между матерью и плодом, которые она обеспечивает при физиологической гестации.

Серьёзным осложнением беременности, приводящим к перинатальной заболеваемости и смертности, является задержка роста плода (ЗРП), формирующаяся как следствие патологических процессов, происходящих в системе мать-плацента-плод и, прежде всего, в плаценте. Выяснение биохимических механизмов ЗРП до настоящего времени продолжает оставаться весьма актуальным [1, 2].

Настоящая работа посвящена изучению аминокислотного состава и активности ферментов аминокислотного обмена в плаценте при физиологической беременности и ЗРП с целью выяснения возможной роли выявленных нарушений в развитии данной акушерской патологии.

МЕТОДИКА

Исследованы плаценты 56 женщин 22-29-летнего возраста, родившие в 39-40 недель доношенных

новорожденных. Контрольная группа включала 27 практически здоровых женщин с неосложнёнными беременностью и родами. Основную группу составили 29 женщин, беременность которых осложнилась симметричной формой ЗРП (Международная классификация болезней, МКБ-10, шифр P05.1). По возрасту, индексу массы тела, паритету беременностей и родов, экстрагенитальной и гинекологической патологии обследуемые группы беременных были сопоставимы. Все женщины дали информированное согласие на расширенный алгоритм исследования. Критериями при постановке диагноза служили темпы роста плода по данным ультразвуковой биометрии, биофизический профиль плода, снижение фето- и маточно-плацентарного кровотока при доплерометрии. Критериями исключения из исследования служили декомпенсированные формы соматических заболеваний, многоплодная беременность, антенатальная гибель плода, аутоиммунная патология. У пациенток обеих групп питание было полноценным и сбалансированным по основным ингредиентам. До наступления беременности их масса тела была нормальной, во время беременности наблюдались адекватные весовые прибавки.

Средняя масса тела и длина новорожденных от женщин контрольной группы составила $3414,32 \pm 273,25$ г и $52,24 \pm 2,01$ см, массо-ростовой коэффициент – $65,36 \pm 3,05$. У новорожденных от женщин основной группы эти показатели были ниже – $2706,41 \pm 208,32$ г, $47,15 \pm 1,53$ см и массо-ростовой коэффициент – $57,40 \pm 2,31$ соответственно ($p < 0,05$). Поскольку масса тела новорожденных от женщин основной группы была ниже 3000 г, то согласно оценочной шкале, используемой в неонатальной практике [3], этим новорожденным был поставлен

* - адресат для переписки

диагноз задержки физического развития с учётом гестационного возраста при рождении.

Материалом исследования служили плаценты, взятые сразу после родов при соблюдении холодового режима (4°C). Средняя масса плацент в контрольной группе составила 554±49 г, в основной – 502±41 г ($p>0,05$). Между массой плаценты и массой тела новорожденного не установлено корреляционной взаимосвязи. Микроскопические исследования выявили в плацентах женщин основной группы наличие небольших участков кальциноза, фиброза, мелкие межворсинчатые кровоизлияния. В последях пациенток контрольной группы видимых изменений материнской и плодной поверхностей не обнаружено, в ряде случаев отмечались небольшие участки фибриноидных масс, умеренная гиповаскуляризация, незначительные лимфоцитарные инфильтрации децидуальной ткани.

Для исследования брали участки из центральной части плодной стороны плаценты диаметром 5×5 см. В безбелковых экстрактах плаценты определяли содержание свободных аминокислот на автоматическом анализаторе AAA-400 (“Microtechna”, Чехия). Подготовку тканей и анализ проводили согласно инструкции к анализатору по стандартной программе с использованием трёх натрий-цитратных буферных растворов pH 3,25, 4,25, 5,28. Идентификацию аминокислот, расчет площадей пиков и определение концентрации осуществляли по результатам анализа соответствующих стандартов (“Sigma-Aldrich”, США) для калибровки анализатора.

Активность аспарат- (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 оценивали по приросту глутаминовой кислоты после инкубации соответствующей аминокислоты с α -кетоглутаровой кислотой. Инкубационные смеси содержали 10 мМ фосфатный буфер (pH 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 реакции несселерезации (при 430 нм) [4]. В состав инкубационной смеси входили: 1,0 мМ глутамин, 1,0 мМ щавелевоуксусная кислота, 10 мМ фосфатный буфер (pH 8,3), 100 мкг белка. Активность глутаматдегидрогеназы (ГДГ, КФ 1.4.13) оценивали по приросту NADH при 340 нм. Инкубационная смесь содержала 10 мМ фосфатный буфер (pH 7,8), 5 мМ глутамат натрия, 0,5 мМ NAD, 100 мкг белка. Об активности аргиназы (КФ 3.5.3.1) судили по её способности превращать аргинин в мочевины. Инкубационная смесь содержала: 10 мМ фосфатный буфер (pH 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.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 6.0 фирмы “StatSoft Inc.”). Однородность дисперсий проверяли по критерию Фишера. При заданных объемах выборок ($n_1=37$, $n_2=26$) значение F-критерия Фишера для различных параметров изменялось от 2,1 до 3,3, что давало уровень значимости $p<0,05$. Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента (t-критерий). Корреляционный анализ выполнен методом Спирмена с расчётом коэффициента ранговой корреляции (r). Результаты оценивали как статистически значимые при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие ЗРП происходит на фоне существенных изменений аминокислотного состава плаценты (табл. 1). У пациенток основной группы обнаружено увеличение плацентарного уровня ряда аминокислот: лизина, гистидина, аспарагиновой, глутаминовой, глицина. Для аргинина, пролина, аланина, серина, цистеина, метионина, триптофана, лейцина, треонина, тирозина, фенилаланина и глутамина, напротив, имеет место снижение их концентрации в плаценте.

Изменение содержания аминокислот в плаценте при ЗРП, очевидно, вызвано различными причинами. Ранее проведённые нами исследования показали, что при данной патологии происходит повреждение плацентарного барьера на уровне мембран микроворсин синцитиотрофобласта [5] и, как следствие, – нарушение трансплацентарного перехода аминокислот. Такая возможность подтверждена в исследованиях с использованием изотопной техники, обнаруживших снижение транспорта незаменимых аминокислот с разветвлёнными боковыми цепями при ЗРП [6]. Повышение уровня ряда аминокислот, вероятно, связано с усилением активности кислых и нейтральных пептид-гидролаз в плаценте, которое установлено при беременности, осложнённой ЗРП [5]. Кроме того, для некоторых аминокислот, в частности, глутаминовой, дополнительным источником повышения содержания (на 33%) служит, по-видимому, уменьшение её использования в реакции, катализируемой ГДГ, активность которой снижается на 27% (табл. 2). Между уровнем глутаминовой кислоты и активностью ГДГ выявлена тесная взаимосвязь, коэффициент корреляции (r) составляет 0,84 ($p<0,01$). Увеличение количества аспарагиновой кислоты (на 26%) может быть связано с повышением активности АСТ ($r=0,74$, $p<0,01$), являющейся одним из лимитирующих факторов в обмене этой аминокислоты. При ЗРП плацентарная активность АСТ повышена на 32%.

Противоположная ситуация имеет место для аланина и цистеина: их содержание в плаценте снижено на 31% и 33% соответственно. Аналогичная направленность изменений при ЗРП обнаружена также для активностей АЛТ и ЦисТ, уменьшение которых составляет в среднем 26%. Проведённый

Таблица 1. Содержание аминокислот (мкмоль/г ткани) в плаценте при физиологической беременности и ЗРП

Аминокислота	Физиологическая беременность (контрольная группа)	Осложненная беременность (основная группа)
Лизин	0,39±0,02	0,47±0,03*
Гистидин	0,34±0,02	0,42±0,03*
Аргинин	0,43±0,05	0,25±0,03**
Аспарагиновая кислота	1,11±0,07	1,40±0,08**
Треонин	0,41±0,04	0,28±0,03*
Серин	0,55±0,04	0,37±0,04**
Глутаминовая кислота	2,12±0,17	2,81±0,19**
Глутамин	0,58±0,04	0,38±0,04***
Глицин	0,67±0,05	0,82±0,05*
Пролин	0,18±0,02	0,11±0,02*
Аланин	0,86±0,06	0,59±0,05**
Цистеин	0,47±0,04	0,36±0,03*
Валин	0,51±0,05	0,41±0,05
Метионин	0,22±0,02	0,16±0,02*
Триптофан	0,38±0,04	0,24±0,03**
Изолейцин	0,25±0,02	0,21±0,02
Лейцин	0,64±0,05	0,51±0,05
Тирозин	0,38±0,03	0,27±0,03*
Фенилаланин	0,35±0,04	0,22±0,03*

Примечание. Здесь и в таблице 2: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$ по сравнению с контролем. Данные представлены в виде средней величины \pm ошибка среднего.

Таблица 2. Активность ферментов аминокислотного обмена (нмоль/мин \times мг белка) в плаценте при физиологической беременности и ЗРП

Фермент	Физиологическая беременность (контрольная группа)	Осложнённая беременность (основная группа)
Аспаратаминотрансфераза	6,72±0,58	8,86±0,62*
Аланинаминотрансфераза	1,54±0,11	1,15±0,08**
Цистеинаминотрансфераза	0,26±0,02	0,19±0,02*
Тирозинаминотрансфераза	0,37±0,03	0,48±0,03*
Глутамин-кетокислотная аминотрансфераза	0,97±0,07	0,67±0,05***
Глутаматдегидрогеназа	5,26±0,42	3,86±0,31**
Аргиназа	6,87±0,53	9,15±0,71**

анализ выявил прямую корреляционную связь между уровнем данных аминокислот и активностью соответствующих ферментов ($r=0,80$ и $r=0,83$, $p<0,01$), что свидетельствует о роли указанных ферментов в изменении содержания аланина и цистеина.

Что касается Тир-Т, то её активность в условиях патологической беременности, напротив, повышена на 30%, в то время как содержание тирозина меньше аналогичной контрольной величины на 29% ($r=-0,75$, $p<0,01$). Можно предположить, что увеличение активности фермента имеет компенсаторный характер. Однако значительный дефицит фенилаланина (-37%), являющегося субстратом для синтеза тирозина, по-видимому, не позволяет достичь физиологического уровня последнего. Указанное изменение содержания тирозина, очевидно, будет сопровождаться снижением продукции важных гормональных производных этой

аминокислоты, необходимых для полноценного развития плода. Серьезные отклонения в развитии плода и впоследствии новорожденного связаны также с нарушением метаболизма фенилаланина [7].

При анализе приведенных данных обращает на себя внимание тот факт, что в аминокислотном фонде плаценты в максимальном количестве представлена глутаминовая кислота, что связано с её важной ролью в метаболизме трофобласта. Известно, что 20-25% дыхания митохондрий плаценты поддерживается за счёт окисления глутамата [8]. К числу аминокислот, играющих важную роль в азотистом обмене, относится также аспарагиновая кислота, занимающая второе место по содержанию в плаценте. Поскольку эти дикарбоновые аминокислоты осуществляют взаимосвязь азотистого и энергетического обменов, изменение их уровня

при ЗРП, несомненно, влияет на состояние метаболизма в фетоплацентарной системе. Причём именно для них обнаружены максимальные отклонения от норм.

В тесной связи с глутаминовой кислотой находится глутамин. На его долю приходится около 20% азота плода [9], поэтому обеспечение потребностей плода зависит от количества, поступающего к нему из плаценты глутамина. Азот амидной группы глутамина используется для синтеза нуклеотидов и гексозаминов. Участие глутамина в указанных реакциях свидетельствует о несомненном отрицательном влиянии снижения его количества на рост и развитие плода при данном осложнении гестации. Уменьшение уровня глутамина коррелирует со снижением активности ГКТ ($r=0,82$, $p<0,01$). Причём значение модификации активности этого фермента определяется не только влиянием на уровень глутамина, но и важной ролью в процессах освобождения и фиксации аммиака в плаценте, а также его участием в сопряжении с реакциями цикла трикарбоновых кислот на разных уровнях, в зависимости от вовлечения в процесс той или иной кетокислоты. Изменение продукции глутаминовой кислоты и глутамина обнаружено нами и при плацентарной недостаточности [10].

Третье место по содержанию в плаценте после дикарбоновых аминокислот занимает аланин. Снижение содержания аланина при ЗРП вносит определенный вклад в формирование этой патологии, так как может сказываться на интенсивности энергетического обмена в фетоплацентарной системе, а также синтезе таких важных для плода биоактивных соединений, как карнозин и ансерин [11].

Опосредованное влияние на многие метаболические процессы в плаценте и, как следствие, в организме плода, оказывает уменьшение концентрации цистеина. Прежде всего, это связано с участием цистеина в синтезе таурина – аминокислоты, не входящей в состав белков. Плацента по сравнению с другими органами отличается чрезвычайно высоким уровнем таурина. Его концентрация в плаценте превышает концентрацию эссенциальных аминокислот в 2-3 раза, а неэссенциальных – в 10 раз и более. В материнской крови содержание таурина в 100 раз меньше, чем в плаценте, что свидетельствует, очевидно, о его важной роли в развитии плода [12]. Эта аминокислота участвует в антиоксидантных процессах, обладает мембранопротекторными свойствами, является одним из факторов, усиливающих анаболические процессы [13]. В связи с указанными метаболическими функциями, уменьшение продукции таурина в плаценте может способствовать задержке развития плода и снижению массы его тела.

Определенный интерес для суждения о роли аминокислотного дисбаланса в плаценте при ЗРП представляет метионин, содержание которого снижено на 27%. В последние годы большое внимание исследователей привлек плацентарный гомоцистеин, образующийся путём трансметилирования метионина, и, подобно таурину, не входящий в состав белковых

молекул. Можно предположить, что одной из причин уменьшения содержания метионина при ЗРП является его повышенное использование для синтеза гомоцистеина, уровень которого, по данным ряда авторов, увеличивается в плаценте при осложнённой беременности [14].

На развитие плацентарной недостаточности и внутриутробной гипоксии плода, которая имеет место при ЗРП [15], вероятно, будет влиять снижение синтеза триптофана, обладающего значительной антиоксидантной активностью, превышающей таковую фенилаланина и тирозина [16].

Ещё одной аминокислотой, содержание которой уменьшается в плаценте при ЗРП на 33%, является серин. Важность поддержания физиологического уровня серина не только для нормального функционирования плаценты, но и для развития плода, обусловлена его участием в синтезе структурных компонентов нуклеиновых кислот и индукции клеточной пролиферации, выраженная интенсивность которой характерна для быстрорастущих органов и тканей [17]. Понижение продукции серина может замедлять указанные процессы, и приводить к задержке роста и развития плода.

Несомненный вклад в азотистый дисбаланс плаценты вносит снижение концентрации аргинина (на 42%), частично заменимой аминокислоты и в определенной степени незаменимой для плода в условиях осложненной беременности [18], а также пролина (на 39%), входящего в состав коллагена – важного компонента сосудистой стенки. Модификация структуры последней может сопровождаться эндотелиальной дисфункцией [19]. О необходимости поддержания нормальных величин данных аминокислот свидетельствует многообразие функций их производных: регуляции инвазии трофобласта, апоптоза, пролиферации, состояния сосудистой стенки, ангиогенеза и других процессов [20]. Кроме того, аргинин является источником мощного вазодилатора оксида азота и возможное нарушение его продукции из аргинина (вследствие уменьшения уровня этой аминокислоты) способно нарушать гемодинамику в плаценте и приводить к нарушению фетоплацентарного кровотока. Что касается причин снижения содержания аргинина, то основной из них является повышение на 33% активности аргиназы ($r=0,86$, $p<0,01$), выявленное нами у женщин основной группы.

На фоне понижения уровня аргинина содержание двух других диаминокислот – гистидина и лизина, повышается на 24% и 21% соответственно. Влияние лизина на метаболические процессы определяется участием в синтезе карнитина, обеспечении митохондриального окисления жирных кислот; производное лизина – оксализин необходим для синтеза соединительной ткани. Именно нарушение использования лизина в указанных процессах при осложнённой гестации, очевидно, приводит к накоплению самой аминокислоты и, напротив, к уменьшению содержания продуктов его обмена с соответствующим снижением интенсивности их эффектов.

Повышение содержания гистидина ингибирует рН-зависимый и рН-независимый транспорт ряда нейтральных аминокислот, являясь ещё одной причиной изменения их содержания в плаценте [21]. Кроме того, увеличение количества гистидина в плаценте может сопровождаться повышением продукции гистамина, обладающего сосудосуживающими свойствами и, следовательно, ухудшающего фетоплацентарный кровоток. В результате снижения последнего усиливается внутриутробная гипоксия плода, вплоть до развития окислительного стресса при ЗРП, особенно на фоне снижения содержания оксида азота.

Анализируя вышеизложенные последствия изменения аминокислотного спектра плаценты при ЗРП, можно еще раз отметить особенно важную роль нарушения реакций энергетического обмена, соотношения про- и антиоксидантного баланса, синтеза нуклеотидов, процессов пролиферации, клеточной дифференцировки, апоптоза, скорости фетоплацентарного кровотока, состояния эндотелия сосудов плаценты. Все эти отклонения, очевидно, приводят к дисфункции плаценты, развитию плацентарной недостаточности, которая характеризуется метаболическими, структурными и, как следствие, функциональными изменениями в плаценте, сопровождающимися задержкой роста плода.

Важно подчеркнуть, что имеющиеся в литературе данные касаются в основном транспорта аминокислот через плаценту, а не их содержания в этом органе. В то же время, в литературе есть данные, что при ЗРП на фоне плацентарной недостаточности изменяется содержание ряда аминокислот в венозной и артериальной крови пуповины, причем направленность изменений некоторых аминокислот совпадает с таковой в плаценте, для других – характерны противоположные изменения [22]. Последнее, очевидно, может быть обусловлено снижением их транспорта через плаценту, которое рассматривают в качестве одного из факторов ограничения внутриутробного роста плода [23].

Подытоживая причины изменений в аминокислотном составе, как указывалось выше, можно полагать, что значительную роль в этих изменениях играет нарушение трансплацентарного перехода аминокислот, усиление катаболических процессов и модификация активности ферментов, катализирующих реакции обмена отдельных аминокислот [5, 10, 24]. Определенное значение, возможно, имеет и изменение при плацентарной недостаточности продукции ряда белков (и их посттрансляционной модификации), гидролиз которых под действием протеиназ будет сопровождаться освобождением различных, прежде всего, концевых аминокислот, пополняющих их свободный пул [25].

Помимо вышеуказанных негативных последствий для регуляторных процессов в плаценте, нарушающих её нормальное функционирование, выявленные изменения в составе аминокислот, особенно эссенциальных (соотношение незаменимых и

заменимых аминокислот в контрольной и основной группах, соответственно, равно 0,47 и 0,39), очевидно, приводят к ухудшению трофики плода – одного из патогенетических механизмов развития ЗРП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что при беременности, осложнённой ЗРП, происходят значительные изменения в аминокислотном обмене плаценты, которые приводят к нарушению общего гомеостаза как в самой плаценте, так и во всей фетоплацентарной системе. Результаты настоящего исследования позволяют расширить наши представления о биохимических механизмах формирования и дальнейшего развития ЗРП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dessì A., Ottonello G., Fanos V. (2012) J. Matern. Fetal Neonatal. Med., **25**(Suppl. 5), 13-18.
2. Sharma D., Shastri S., Sharma P. (2016) Clin. Med. Insights Pediatr., **10**, 67-83.
3. Деметтьева Г.М., Короткая Е.Ф. (1981) Вопросы охраны материнства и детства, **2**, 15-20.
4. Петрунь Н.М., Мигаль Л.А. (1975) Лаб. дело, **6**, 352-353.
5. Погорелова Т.Н., Линде В.А., Крукиер И.И., Гунько В.О., Друккер Н.А. (2012) Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложнённой беременности. Гиппократ, СПб, 304 с.
6. Regnault T.R., de Vrijer B., Battaglia F.C. (2002) Endocrine, **19**(1), 23-41.
7. Paolini C.L., Marconi A.M., Ronzoni S., Di Noio M., Fennessey P.V., Pardi G., Battaglia F.C. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab., **86**(11): 5427-5432.
8. Broeder J.A., Smith C.H., Moe A.J. (1994) Am. J. Physiol., **267**(1 Pt 1), 189-194.
9. Neu J. (2001) J. Nutr., **131**(9 Suppl.), 2585S-2589S.
10. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Линде В.А. (2014) Биомед. химия, **60**, 596-601. DOI: 10.18097/pbmc20146005596
11. Boldyrev A.A., Severin S.E. (1990) Adv. Enzyme Regul., **30**, 175-194.
12. Desforges M., Parsons L., Westwood M., Sibley C.P., Greenwood S.L. (2013) Cell Death Dis., **4**, e559.
13. Lambert I.H., Kristensen D.M., Holm J.B., Mortensen O.H. (2015) Acta Physiol. (Oxf.), **213**(1), 191-212.
14. Марценюк О.П., Романець К.Л., Оболенская М.Ю., Хынептич Б. (2009) Укр. биохим. журн., **81**(5), 40-49.
15. Browne V.A., Julian C.G., Toledo-Jaldin L., Cioffi-Ragan D., Vargas E., Moore L.G. (2015) Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci., **370**(1663), 20140068.
16. Hernández B., Pflüger F., Adenier A., Ghomi M. (2010) J. Phys. Chem. B., **114**(46), 15319-15330.
17. Kalhan S.C., Gruca L.L., Parimi P.S., O'Brien A., Dierker L., Burkett E. (2003) Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., **284**(4), 733-740.
18. Wu G., Jaeger L.A., Bazer F.W., Rhoads J.M. (2004) J. Nutr. Biochem., **15**(8), 442-451.
19. Wadsack C., Desoye G., Hiden U. (2012) Wien. Med. Wochenschr., **162**(9-10), 220-224.
20. Ayuk P.T., Theophanous D., D'Souza S.W., Sibley C.P., Glazier J.D. (2002) J. Clin. Endocrinol. Metab., **2**, 747-751.

НАРУШЕНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОГО ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА

21. Wu Q., Sidoryk M., Mutkus L., Zielińska M., Albrecht J., Aschner M. (2005) Ann. N.Y. Acad. Sci., **1053**, 435-443.
22. Cetin I., Corbetta C., Sereni L.P., Marconi A.M., Bozzetti P., Pardi G., Battaglia F.C. (1990) Am. J. Obstet. Gynecol., **162**(1), 253-261.
23. Regnault T.R., de Vrijer B., Galan H.L., Wilkening R.B., Battaglia F.C., Meschia G. (2013) Pediatr. Res., **73**(5), 602-611.
24. Avagliano L., Garò C., Marconi A.M. (2012) J. Pregnancy, **2012**, 972562.
25. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А., Аллилуев И.А., Боташиева Т.Н. (2016) Проблемы репродукции, **22**(6), 115-119.

Поступила: 30. 03. 2017.
Принята к печати: 30. 05. 2017.

IMPAIRMENTS OF PLACENTAL AMINO ACID METABOLISM IN FETAL GROWTH RESTRICTION

T.N. Pogorelova, V.O. Gunko, V.V. Avrutskaya, L.V. Kaushanskaya, O.A. Durnitsyna

Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics,
43 Mechnikova str., Rostov-on-Don, 344012 Russia; e-mail: tnp.rniap@yandex.ru

The content of the amino acids in the placenta during physiological pregnancy and fetal growth restriction (FGR) has been investigated by means of the method of ion-exchange chromatography. It has been found that in FGR the placental amino acid pool is characterized by a decreased content of arginine, proline, alanine, serine, cysteine, methionine, tryptophan, leucine, threonine, tyrosine, phenylalanine, glutamine and an increased content of dicarboxylic amino acids, lysine, histidine and glycine. These changes are accompanied by altered activity of some enzymes of amino acid metabolism, and the degree of these changes correlates with the level of corresponding amino acids.

Key words: amino acids, enzymes of amino acid metabolism, the placenta, fetal growth restriction