

©Коллектив авторов

АНАЛИЗ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА

Н.Е. Кан, З.В. Хачатрян, В.В. Чаговец, Н.Л. Стародубцева,
Э.Ю. Амирасланов, В.Л. Тютюнник, Н.А. Ломова, В.Е. Франкевич*

Национальный медицинский исследовательский центр
акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова,
117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4; *эл. почта: z.v.khachatryan@gmail.com

Проведён анализ метаболических путей аминокислот при задержке роста плода (ЗРП) на основании изучения метаболомного профиля беременных. Установлены пути, упорядоченные соответственно уровням достоверности (анализ обогащения путей) и значениям влияния (анализ топологии путей). Идентифицированы биологические связанные сети, построенные с учётом различий метаболитов в группе ЗРП и контрольной группе и позволяющие определить влияние отдельных аминокислот на метаболические пути, вовлечённые в патогенез данного осложнения беременности.

Ключевые слова: задержка роста плода; метаболомика; аминокислоты; метаболические пути; биологическая сеть

DOI: 10.18097/PBMC20206602174

ВВЕДЕНИЕ

Рост плода является одним из главных факторов, определяющих благоприятный исход беременности. Такое осложнение беременности, как задержка роста плода (ЗРП), занимает одно из ведущих мест в перинатальной заболеваемости и смертности и, несмотря на совершенствование диагностических методов, не имеет тенденции к снижению [1, 2]. Доля детей, рождённых маловесными для гестационного возраста, составляет в среднем 10% в развитых и 20% в развивающихся странах [3]. Расширение возможностей молекулярно-генетических методов исследования привело к повышенному интересу ученых к изучению патогенетических механизмов ЗРП.

Как известно, для полноценного роста плода необходим активный и пассивный плацентарный транспорт питательных веществ и баланс между анаболическими и катаболическими процессами, обеспечивающими клеточный метаболизм и нормальную усвояемость питательных веществ [4, 5]. В процессе пролиферации при биосинтезе белков, составляющих более половины клеточной массы, клетки потребляют большое количество аминокислот [6]. Из этого следует, что во время беременности аминокислоты имеют решающее значение для роста плода, и их дефицит может приводить к различным осложнениям. Необходимо принимать во внимание, что рост плода зависит как от количественного, так и от качественного состава аминокислот [7]. Кроме того, данные соединения являются важными предшественниками для синтеза белков и нуклеотидов, аденозинтрифосфата (АТФ) и других соединений и вместе с их метаболитами составляют звенья метаболических и сигнальных путей [8]. Метаболический путь представляет собой последовательность химических реакций, в которой продукты предыдущих реакций становятся субстратами последующих. Важным является

свойство метаболических путей динамически меняться под воздействием клеточных процессов для удовлетворения энергетических потребностей клетки и поддержания клеточного гомеостаза. Принимая во внимание роль аминокислот в метаболических путях, получение новых сведений об особенностях механизмов их регуляции при ЗРП может в будущем стать основой для разработки новых диагностических инструментов и эффективных методов лечения.

Таким образом, целью исследования являлся анализ метаболических путей аминокислот при задержке роста плода на основании изучения метаболомного профиля беременных.

МЕТОДИКА

В исследование были включены 38 беременных, которые поступили и были родоразрешены в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова). Они были разделены на две группы: группу 1 – основную – составили 17 пациенток с подтверждённым диагнозом ЗРП; группу 2 – контрольную – 21 соматически здоровая женщина с неосложненным течением беременности. Данная работа является продолжением нашего предыдущего исследования по анализу метаболомного профиля беременных при ЗРП [9]. Критериями включения в исследование послужили возраст беременных от 18 до 45 лет, одноплодная беременность на сроке от 22 до 40 недель. Критериями исключения были отсутствие резус- и АВ0-изоиммунизации, хромосомных аномалий, генетических мутаций и врождённых пороков развития у плода, наличие у матери тяжелой экстрагенитальной патологии, миомы матки больших размеров и острых инфекционных заболеваний. Клинико-anamnestические данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-anamnestические данные пациенток и новорождённых

Параметры	Группа 1 (n=17)	Группа 2 (n=21)	p
Возраст, годы	34 (30; 36)	32 (29; 35)	p=0,56
Индекс массы тела, кг/м ²	25,3 (22,8; 27,0)	24,4 (22,7; 26,0)	p=0,52
Гестационный срок при родоразрешении, недели	36,1 (33,6; 38,2)	39,2 (38,4; 39,5)	p<0,001
Первородящие	10 (58,82%)	11 (52,38%)	p=0,30
Повторнородящие	7 (41,18%)	10 (47,62%)	
Оценка по шкале Апгар, 1 мин	8 (7; 8)	8 (8; 8)	p=0,02
Оценка по шкале Апгар, 5 мин	8 (8; 8)	9 (8; 9)	p=0,03

Примечание. Здесь и в таблице 2 данные представлены в виде медианы, верхней и нижней квартили Me (Q1;Q3).

Для проведения первого этапа работы был использован стандартный набор ASEM (Турция) для пробоподготовки образцов плазмы и последующего масс-спектрометрического анализа аминокислот. Набор содержит две различных калибровочных смеси лиофилизированных аминокислот, смесь внутренних стандартов, лиофилизированную смесь для контроля качества анализа, подвижные фазы А (кат. № JSM-CL-501) и В (кат. № JSM-CL-502), т.н. Реагент 1 (кат. № JSM-CL-503), используемый при пробоподготовке образцов плазмы, а также колонку для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) аминокислот JASEM (кат. № JSM-CL-575). Приготовление калибровочных и контрольных растворов состояло в разведении смеси в 3 мл воды для ВЭЖХ и последующем перемешивании в течение 15 мин. Сухую смесь внутренних стандартов разводили в 15 мл воды для ВЭЖХ и также перемешивали 15 мин. Далее в виалу переносили по 50 мкл растворов калибровочных смесей и 50 мкл раствора смеси внутренних стандартов, перемешивали в течение 5 с, добавляли 650 мкл Реагента-1 и перемешивали 15 с. Для приготовления образцов плазмы к 50 мкл плазмы добавляли 50 мкл раствора смеси внутренних стандартов, перемешивали в течение 5 с, добавляли 700 мкл Реагента-1, перемешивали повторно 15 с, центрифугировали 3 мин при 3000 g, после чего декантировали надосадочную жидкость в виалу. Анализ образцов осуществляли на масс-спектрометре с тройным квадрупольным масс-анализатором 6470A Triple Quadrupole (“Agilent”, США) с источником ионов с ионизацией электрораспылением ESI, Agilent Jet Stream (“Agilent”) и жидкостном хроматографе Agilent 1290 Infinity II (“Agilent”). Используемые во время эксперимента параметры 6470A Triple Quadrupole были следующими: положительный режим ионизации, температура газа 150°C, поток осушающего газа 10 л/мин, давление осушающего газа 40 psi, напряжение капилляра 2000 В и напряжение сопла 0 В. Хроматографическое разделение образцов осуществляли при скорости потока 0,7 мл/мин и следующим градиентом: с 0 до 1 мин 78% В; с 1 мин до 4 мин содержание элюента В менялось с 78% до 20%; с 4 мин до 4,5 мин 20% В; с 4,5 мин до 4,6 мин содержание элюента В менялось с 20% до 78% В; с 4,6 мин до 7,5 мин колонку поддерживали при 78% В. Температуру колонки поддерживали на уровне 30°C; температура автодизатора 10°C; объём вводимого образца – 3 мкл.

Для выявления связи между метаболитами был проведён биоинформатический анализ с помощью функции анализа метабололических путей на сетевом ресурсе MetaboAnalyst [https://www.metaboanalyst.ca/]. В качестве входных данных функция принимает список интересующих метаболитов. Анализ чрезмерной представленности (Over Representation Analysis) проводился с помощью гипергеометрического теста, анализ топологии путей осуществлялся с помощью алгоритма оценки относительной степени посредничества, поиск метабололических путей проводился по базе данных SMPDB человека. В результате анализа были выявлены метабололические пути, в которые вовлечены аминокислоты с концентрациями, статистически значимо отличающимися между исследуемыми группами.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью скриптов, написанных на языке R [R Core Team (2018), Австрия] в RStudio [RStudio Team (2016), США]. При несоблюдении условий нормального распределения статистический анализ проводился с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и коэффициента ранговой корреляции по Спирмену. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ клинико-anamnestических данных как возможных конфаундеров показал, что медиана возраста и медиана индекса массы тела не различались в группах ($p > 0,05$). Также не было получено данных о статистически значимых различиях по паритету, гинекологической и соматической заболеваемости между группами.

На первом этапе работы был проведён количественный хромато-масс-спектрометрический анализ 43 аминокислот. С помощью статистического анализа полученных данных было выявлено 18 метаболитов со статистически значимыми различающимися значениями. К этим различающимся метаболитам относились: аланин, аспарагин, аспарат, бета-аланин, карнозин, цистин, гамма-аминобутират, глутамин, глицин, гистидин, изолейцин, лизин, метионин, О-фосфорил-этаноламин, орнитин, фенилаланин, серин и триптофан. Результаты количественного измерения аминокислот представлены в таблице 2.

АНАЛИЗ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА

Таблица 2. Результаты количественного измерения статически значимых аминокислот

Аминокислота	Группа 1 (n=17)	Группа 2 (n=21)	p
Аспарагин	36,88 (32,78; 42,03)	44,39 (39,77; 48,86)	p=0,045
Аспаргат	21,49 (13,77; 26,46)	12,77 (11,06; 16,05)	p=0,006
Бета-аланин	1,79 (1,67; 2,03)	1,56 (1,47; 1,74)	p=0,007
Карнозин	20,17 (19,60; 21,41)	18,84 (18,65; 19,06)	p<0,001
Цистин	17,95 (16,32; 19,78)	33,12 (28,09; 38,04)	p<0,001
Гамма-аминобутират	4,71 (4,70; 4,72)	4,70 (4,69; 4,71)	p=0,009
Метионин	27,88 (25,36; 33,10)	23,82 (22,96; 25,03)	p<0,001
О-фосфорил-этанолламин	2,48 (2,40; 2,63)	2,93 (2,74; 3,13)	p=0,003
Орнитин	53,78 (46,37; 61,22)	39,35 (36,54; 43,24)	p<0,001
Триптофан	58,94 (51,37; 69,23)	49,04 (44,34; 52,93)	p=0,010
Аланин	427,00 (376,33; 465,05)	348,67 (324,26; 382,49)	p<0,001
Глутамин	546,81 (511,20; 590,67)	446,05 (405,77; 490,20)	p=0,003
Глицин	230,05 (201,50; 257,58)	207,50 (188,95; 215,77)	p=0,025
Гистидин	184,82 (155,20; 308,98)	122,64 (103,70; 147,49)	p<0,001
Изолейцин	65,11 (55,08; 76,68)	52,63 (48,10; 58,75)	p=0,005
Лизин	196,12 (182,80; 218,29)	177,59 (157,07; 186,20)	p=0,038
Фенилаланин	80,82 (74,59; 90,89)	73,37 (69,88; 75,56)	p=0,004
Серин	125,48 (113,85; 134,83)	111,33 (106,52; 128,27)	p=0,042

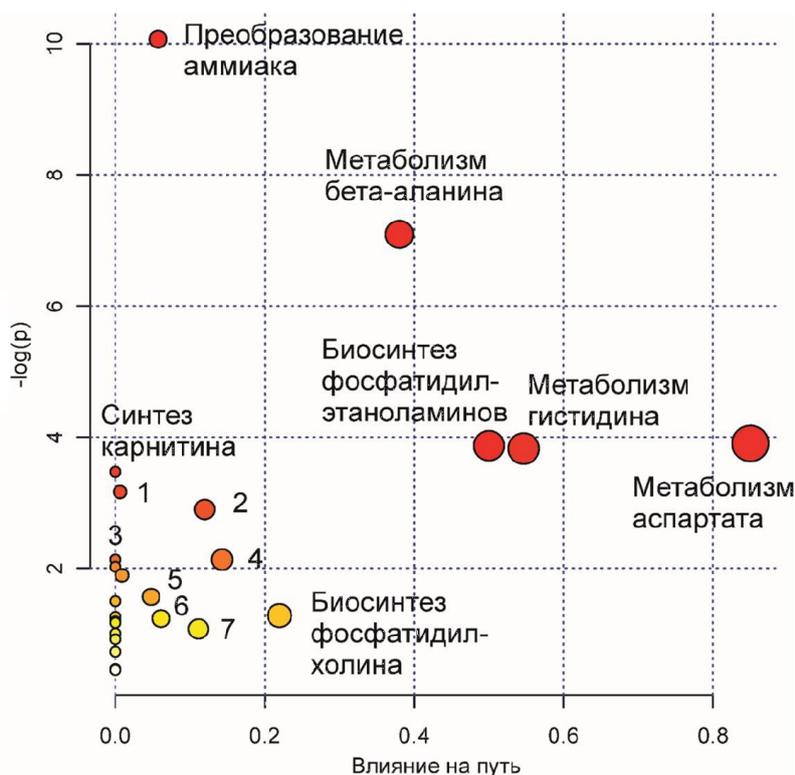


Рисунок. Результат анализа метаболических путей для аспарагина, аспартата, бета-аланина, карнозина, цистина, гамма-аминобутирата, метионина, О-фосфорил-этанолламина, орнитина, триптофана, аланина, глутамин, глицина, гистидина, изолейцина, лизина, фенилаланина, серина с использованием базы данных SMPDB. 1 – метаболизм глутамата; 2 – метаболизм глицина и серина; 3 – разложение гомоцистеина; 4 – малат-аспаратный челнок; 5 – метаболизм аргинина и пролина; 6 – метаболизм глутатиона; 7 – цикл мочевины. Цветной вариант рисунка доступен в электронной версии журнала.

Проведённый биоинформационный анализ на базе MetaboAnalyst определил биологические связанные сети. Сеть построена с учётом различий метаболитов в группе ЗРП и контрольной группе (рисунок). В ходе анализа данных (табл. 3), представленных в базе SMPDB, были выявлены

пути, упорядоченные по уровням достоверности (анализ обогащения путей – ось ординат на рисунке) и значениям влияния (анализ топологии пути – ось абсцисс на рисунке). Цвет узла соответствует уровню достоверности, а радиус узла коррелирует с величиной влияния на путь.

Таблица 3. Результаты анализа метаболических путей для аспарагина, аспартата, бета-аланина, карнозина, цистина, гамма-аминобутирата, метионина, О-фосфорил-этанолamina, орнитина, триптофана, аланина, глутамина, глицина, гистидина, изолейцина, лизина, фенилаланина, серина с использованием базы данных SMPDB

SMPDB идентификатор метаболического пути	Название метаболического пути	Общее количество участвующих метаболитов	Количество метаболитов, совпавших с экспериментальными данными	<i>p</i>	-LOG(P)	Влияние на путь
SMP00009	Преобразование аммиака	25	5	0,0000	10,07	0,06
SMP00007	Метаболизм бета-аланина	26	4	0,0008	7,09	0,38
SMP00067	Метаболизм аспартата	34	3	0,0202	3,90	0,85
SMP29731	Биосинтез фосфатидилэтанолamina	13	2	0,0209	3,87	0,50
SMP00044	Метаболизм гистидина	35	3	0,0218	3,82	0,55
SMP00465	Синтез карнитина	16	2	0,0311	3,47	0,00
SMP00072	Метаболизм глутамата	45	3	0,0423	3,16	0,01
SMP00004	Метаболизм глицина и серина	50	3	0,0552	2,90	0,12
SMP00066	Метаболизм биотина	7	1	0,1187	2,13	0,00
SMP00455	Разложение гомоцистеина	7	1	0,1187	2,13	0,00
SMP00129	Малат-аспаратный челнок	7	1	0,1187	2,13	0,14
SMP00024	Метаболизм порфирина	36	2	0,1325	2,02	0,00
SMP00034	Метаболизм сфинголипидов	36	2	0,1325	2,02	0,00
SMP00033	Метаболизм метионина	39	2	0,1511	1,89	0,01
SMP00020	Метаболизм аргинина и пролина	48	2	0,2095	1,56	0,05
SMP00055	Метаболизм аланина	14	1	0,2240	1,50	0,00
SMP14212	Биосинтез фосфатидилхолина	18	1	0,2788	1,28	0,22
SMP00035	Биосинтез желчных кислот	59	2	0,2840	1,26	0,00
SMP00015	Метаболизм глутатиона	19	1	0,2919	1,23	0,06
SMP00037	Разложение лизина	20	1	0,3047	1,19	0,00
SMP00050	Метаболизм пурина	63	2	0,3113	1,17	0,00
SMP00059	Цикл мочевины	23	1	0,3421	1,07	0,11
SMP00008	Метаболизм фенилаланина и тирозина	25	1	0,3659	1,01	0,00
SMP00029	Метаболизм селеносодержащих аминокислот	28	1	0,4001	0,92	0,00
SMP00016	Метаболизм пропаноата	36	1	0,4830	0,73	0,00
SMP00046	Метаболизм пириимидина	54	1	0,6317	0,46	0,00
SMP00006	Метаболизм тирозина	55	1	0,6386	0,45	0,00
SMP00063	Метаболизм триптофана	55	1	0,6386	0,45	0,00

Влияние на путь рассчитывается как сумма показателей значимости соответствующих метаболитов, нормированная на сумму показателей значимости всех метаболитов в каждом пути. Оценка обогащения метаболических путей выполнена с помощью анализа избыточного представления (Over Representation Analysis – ORA) с использованием гипергеометрического теста.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно результатам проведённых ранее исследований, направленных на анализ метаболомного профиля при ЗРП, данная патология характеризуется наличием уникальных метаболических нарушений, как у матери, так и у новорожденного [10-12].

Однако с целью изучения патогенеза данного осложнения беременности необходим анализ метаболических путей, важными компонентами которых являются аминокислоты. Метаболические пути связаны друг с другом общими промежуточными метаболитами в биологические сети (рисунок). Для удобства изучения в ходе анализа были выделены статистически значимые метаболические пути при ЗРП: метаболизм глутамата, преобразование аммиака, метаболизм аспартата, метаболизм бета-аланина, биосинтез фосфатидилэтанолamina, метаболизм гистидина, синтез карнитина (табл. 3).

Согласно многочисленным исследованиям, дети, рождённые с малыми размерами для гестационного срока, находятся в группе риска по развитию неврологических нарушений [13-15].

В связи с этим интересным представляется работа глутамат-глутаминового цикла, играющего важную роль в метаболических путях глутамата и преобразования аммиака. Глутамат является одним из основных возбуждающих нейротрансмиттеров в центральной нервной системе [16], а также ключевым метаболитом в метаболизме углерода и азота [17], играет важную роль в процессах дифференцировки и функционирования нейронов, а также контролирует клеточные и синаптические функции [18, 19]. В метаболическом пути глутамата происходят реакции, направленные на обеспечение адекватного поступления глутамата, который, высвобождаясь из нейронов, попадает в астроциты и подвергается преобразованию в глутамин под воздействием фермента глутаминсинтетазы [20]. Несмотря на то, что механизмы работы данной системы остаются не до конца изученными, есть данные что основным источником глутамата в глутаматергических синапсах может быть глутамин из астроцитов [21, 22]. Глутамин, являясь предшественником для нуклеотидов и аминокислот, играет важную роль не только в энергетическом обмене [23], но и в пролиферации клеток [24] и биосинтезе белков [25]. Экспериментальные исследования на животных демонстрируют более высокие концентрации глутамин у плода по сравнению с материнской плазмой при физиологическом течении беременности [26]. Согласно нашим результатам, медиана концентрации глутамин в материнской плазме в группе ЗРП составила 546,81 (511,20; 590,67) и была ниже данного показателя в группе контроля 446,05 (405,77; 490,20) ($p=0,003$). Эти данные подтверждают тесную взаимосвязь глутамат-глутаминового цикла с метаболизмом глутамата и их роль в обеспечении процессов, обеспечивающих внутриутробный рост.

Немаловажным представляется изучение функционирования ионотропных рецепторов глутамата – NMDA-рецепторов (рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат), которое отражает взаимодействие метаболических путей между собой. Наибольшая концентрация NMDA-рецепторов отмечается в структурах головного мозга, требующих синаптической пластичности и ответственных за обучение и память [27, 28]. Из вышеизложенного следует важность дальнейшего изучения глутамат-глутаминового обмена при ЗРП с целью уточнения процессов, лежащих не только в основе формирования данного осложнения беременности, но и механизмов неврологических нарушений.

В условиях ограничения поступления питательных веществ, наблюдаемых при ЗРП, плод развивает метаболическую адаптацию, которая обеспечивает его выживание [29]. Отдалёнными последствиями этих механизмов являются такие метаболические нарушения, как инсулинорезистентность, дислипидемия, сахарный диабет [30]. В условиях гипоксии у плода наблюдается повышение концентрации катехоламинов, направленное на поддержание метаболических реакций плода и подавление секреции инсулина [31]. В то же время

при данной патологии наблюдается активация процессов глюконеогенеза [32]. Согласно данным нашего исследования, медиана концентрации аспартата в группе ЗРП составила 21,49, что намного превысило данное значение в группе контроля (12,77, $p=0,006$). Полученные результаты могут быть связаны с тем, что аспартат, являясь важным метаболитом в одноимённом метаболическом пути и в цикле мочевины, участвует в процессах глюконеогенеза, который активируется у плода в условиях дефицита питательных веществ. Важным в метаболизме аспартата представляется его роль в качестве предшественника клеточных сигнальных соединений, таких как NMDA, бета-аланин, аденилсукцинат, аргининосукцинат и N-карбамоиласпартат. Являясь компонентами сигнальных путей, эти соединения обеспечивают передачу информации внутри клетки и осуществление многочисленных функций, необходимых для нормального роста и развития плода [33, 34]. Таким образом, повышение концентрации аспартата в плазме материнской крови отражает не только активацию глюконеогенеза у плода в ответ на неблагоприятные внутриутробные условия, но и изменение ответственных за рост плода механизмов, которые являются следствием изменения концентрации сигнальных соединений.

Интерес представляет изучение взаимодействия аминокислот между собой, отражающих сложные биологические сети, а также возможность внедрения новых терапевтических инструментов, основанных на этих знаниях. Так, Н. Zhang и соавт. провели экспериментальное исследование на животных и показали снижение концентрации восстановленного глутатиона и повышение концентрации малонового диальдегида, лёгкой цепи 3 бета ассоциированного с микротрубочками белка 1, карбонильных групп белка в группе исследуемых, рождённых с ЗРП [35]. Добавление N-ацетилцистеина в пищу привело к повышению концентрации глутатиона и снижению уровня малонового диальдегида в группе с патологией, что позволило авторам сделать выводы о благоприятном воздействии N-ацетилцистеина на клеточный гомеостаз и возможности внедрения новых методов профилактики данного осложнения путём воздействия на патогенетические звенья [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленные биологические связанные сети, построенные с учётом особенностей метаболомного профиля при ЗРП, позволяют определить влияние отдельных аминокислот на метаболические и сигнальные пути, вовлечённые в патогенез данного осложнения и уточнить эпигенетические механизмы её формирования. Помимо этого, перспективным представляются исследования, направленные на характеристику метаболомного профиля новорожденных с ЗРП. Раннее выявление метаболических нарушений может помочь в выделении группы детей, требующих профилактики отдалённых последствий данной патологии.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации № НШ-4566.2018.7

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малышкина А.И., Бойко Е.Л., Сотникова Н.Ю., Панова И.А., Фетисова И.Н., Воронин Д.Н., Милеева П.Л. (2019) Акушерство и гинекология, **6**, 40-46. [Malyshkina A.I., Boyko E.L., Sotnikova N.Yu., Panova I.A., Fetisova I.N., Voronin D.N., Mileeva P.L. (2019) *Akusherstvo i Ginekologiya*, **6**, 40-46.]
2. Скрипниченко Ю.П., Пятаева С.В., Володина М.А., Цвиркун Д.В., Баранов И.И., Высоких М.Ю., Кузьмич И.Н. (2017) Акушерство и гинекология, **8**, 60-66. [Skripnichenko Yu.P., Pyataeva S.V., Volodina M.A., Tsvirkun D.V., Baranov I.I., Vyssokikh M.Yu., Kuzmich I.N. (2017) *Akusherstvo i Ginekologiya*, **8**, 60-66.]
3. Lee A.C., Kozuki N., Cousens S., Stevens G.A., Blencowe H., Silveira M.F. et al. (2017) *BMJ*, **358**, j3677. DOI: 10.1136/bmj.j3677.
4. Lager S., Powell T.L. (2012) *J. Pregnancy*, **2012**, 179827. DOI: 10.1155/2012/179827.
5. Vaughan O.R., Rosario F.J., Powell T.L., Jansson T. (2017) *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, **145**, 217-251.
6. Lewis R.M., Brooks S., Crocker I.P., Glazier J., Hanson M.A., Johnstone E.D. et al. (2013) *Placenta*, **34**, S46-S51.
7. Avagliano L., Garó C., Marconi A.M. (2012) *J. Pregnancy*, **2012**, 972562. DOI: 10.1155/2012/972562
8. Wu G., Bazer F.W., Dai Z., Li D., Wang J., Wu Z. (2014) *Annu. Rev. Anim. Biosci.*, **2014**(2), 387-417.
9. Кан Н.Е., Хачатрян З.В., Амирасланов Э.Ю., Чаговец В.В., Тютюнник В.Л., Ломова Н.А., Стародубцева Н.Л., Кицловская Н.А., Баранов И.И., Франкевич В.Е. (2019) Акушерство и гинекология, **12**, 59-65. [Kan N.E., Khachatryan Z.V., Amiraslanov E.Yu., Chagovets V.V., Tyutyunnik V.L., Lomova N.A., Starodubtseva N.L., Kitsilovskaya N.A., Baranov I.I., Frankevich V.E. (2019) *Akusherstvo i Ginekologiya*, **12**, 59-65.]
10. Dessì A., Atzori L., Noto A., Visser G.H., Gazzolo D., Zanardo V. et al. (2011) *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.*, **24**(Suppl 2), 35-39.
11. Bahado-Singh R.O., Yilmaz A., Bisgin H., Turkoglu O., Kumar P., Sherman E. et al. (2019) *PLoS One*, **14**(4), e0214121. DOI: 10.1371/journal.pone.0214121.
12. Liu J., Chen X.X., Li X.W., Fu W., Zhang W.Q. (2016) *Medicine (Baltimore)*, **95**(17), e3564. DOI: 10.1097/MD.00000000000003564.
13. Campربی Camربی M., Balada Caballé R., Ortega Cano J.A., Ortega de la Torre M.L., Duran Fernández-Feijoo C., Girabent-Farrés M. et al. (2017) *Brain Behav.*, **7**(3), e00631. DOI: 10.1002/brb3.631.
14. Chen J., Chen P., Bo T., Luo K. (2016) *Pediatrics*, **137**(4), e20153868. DOI: 10.1542/peds.2015-3868.
15. Vollmer B., Edmonds C.J. (2019) *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **10**, 186.
16. Kostandy B.B. (2012) *Neurol Sci.*, **33**, 223-237.
17. Shen J. (2013) *Front Neuroenergetics*, **5**, 1. DOI: 10.3389/fnene.2013.00001.
18. Rodriguez M., Sabate M., Rodriguez-Sabate C., Morales I. (2013) *Brain Res Bull.*, **93**, 17-26.
19. Hackett J.T., Ueda T. (2015) *Neurochem Res.*, **40**(12), 2443-2460.
20. Dhanasiri A.K., Fernandes J.M., Kiron V. (2012) *Comp. Biochem. Physiol. B: Biochem. Mol. Biol.*, **163**(3-4), 274-284.
21. Sonnewald U., Schousboe A. (2016) *Adv. Neurobiol.*, **13**, 1-7.
22. Hertz L. (2013) *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **4**, 59.
23. Wu G. (2009) *Amino Acids*, **37**, 1-17.
24. Yamauchi K., Komatsu T., Kulkarni A.D., Ohmori Y., Minami H., Ushiyama Y., Nakayama M., Yamamoto S. (2002) *Nutrition*, **18**, 329-333.
25. Blachier F., Boutry C., Bos C., Tome D. (2009) *Am. J. Clin. Nutr.*, **90**, 814S-821S.
26. Self J.T., Spencer T.E., Johnson G.A., Hu J., Bazer F.W., Wu G (2004) *Biol. Reprod.*, **70**, 1444-1451.
27. Cercato M.C., Coletti N., Snitcofsky M., Aguirre A.I., Kornisiuk E.E., Baez M.V. et al. (2014) *J. Physiol. (Paris)*, **108**(4-6), 263-269.
28. Khan M.A., Houck D.R., Gross A.L., Zhang X.L., Cearley C., Madsen T.M. et al. (2018) *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **21**(3), 242-254.
29. Thorn S.R., Rozance P.J., Brown L.D., Hay W.W. Jr. (2011) *Semin. Reprod. Med.*, **29**(3), 225-236.
30. Zimmermann E., Gamborg M., Sorensen T.I., Baker J.L. (2015) *Diabetes*, **64**(12), 4220-4225.
31. Limesand S.W., Rozance P.J. (2017) *J. Physiol.*, **595**(15), 5103-5113.
32. Luo K., Chen P., Xie Z., Li W., Li S., He M. (2014) *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, **39**(4), 395-400.
33. Birsoy K., Wang T., Chen W.W., Freinkman E., Abu-Remaileh M., Sabatini D.M. (2015) *Cell*, **162**(3), 540-551.
34. Lane A.N., Fan T.W. (2015) *Nucl. Acids Res.*, **43**(4), 2466-2485.
35. Zhang H., Su W., Ying Z., Chen Y. et al. (2018) *Eur. J. Nutr.*, **57**(1), 327-338.

Поступила в редакцию: 22. 10. 2019.
 После доработки: 25. 03. 2020.
 Принята к печати: 09. 04. 2020.

ANALYSIS OF METABOLIC PATHWAYS IN INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION

N.E. Kan, Z.V. Khachatryan, V.V. Chagovets, N.L. Starodubtseva,
E.Yu. Amiraslanov, V.L. Tyutyunnik, N.A. Lomova, V.E. Frankevich*

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
4 Acad. Oparina str., Moscow, 117997 Russia; *e-mail: z.v.khachatryan@gmail.com

Objective was to analyze metabolic pathways based on a study of the metabolomic profile of pregnant women with intrauterine growth restriction. The metabolic profile of pregnant women with fetal growth restriction has been analyzed using liquid chromatography-mass spectrometry. At the second stage pathways were identified using SMPDB and MetaboAnalyst databases to clarify the relationship between metabolites. Biological networks allow to determine the effect of proteins on the metabolic pathways involved in pathogenesis of IUGR and determine the epigenetic mechanisms of its formation.

Key words: intrauterine growth restriction; metabolomics; amino acids; metabolic pathways; biological network

Funding. The work was supported by the grant of the President of Russian Federation for Governmental support for the leading scientific schools No. IIII-4566.2018.7

Received: 22.10.2019, revised: 25.03.2020, accepted: 09.04.2020.