

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.4.002>
УДК 612.015:618.33-007.12



Ганчар Е.П. ✉, Гутикова Л.В., Наумов А.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Особенности материнского метаболома при задержке роста плода

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Ганчар Е.П., Гутикова Л.В.; сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста – Ганчар Е.П.; лабораторный этап (определение аминокислот и их производных методом высокоэффективной жидкостной хроматографии) – Наумов А.В.; редактирование статьи – Гутикова Л.В.

Подана: 30.08.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: lena-ganchar@rambler.ru

Резюме

Цель. Изучить особенности метаболома у беременных с задержкой роста плода.

Материалы и методы. В ходе исследования изучены образцы плазмы крови 41 женщины. Беременные были разделены на группы: 1-ю группу составила 21 беременная с задержкой роста плода, 2-ю группу – 20 женщин с физиологическим течением беременности. Анализ образцов был осуществлен с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (SN – AXAR207F394425FA-Q).

Результаты. У пациенток с задержкой роста плода в плазме крови выявлено статистически значимое повышение 14 аминокислот и их производных по сравнению с контрольной группой: цистеиновой кислоты (CA), фосфосерина (PSer), аспарагина (Asn), серина (Ser), треонина (Thr), 1-метилгистидина (1MHis), 3-метилгистидина (1MHis), аргинина (Arg), симметричного диметиларгинина (SDMA), α-аминомасляной кислоты (αABA), β-аминомасляной кислоты (βABA), метионина (Met), триптофана (Trp), лейцина (Leu). Выявлена умеренная корреляционная связь массы плода с уровнем цистеиновой кислоты (CA), фосфосерина (PSer), серина (Ser), 3-метилгистидина (3MHis), треонина (Thr), аланина (Ala), таурина (Tau), симметричного диметиларгинина (SDMA), α-аминомасляной кислоты (αABA), β-аминомасляной кислоты (βABA), триптофана (Trp); сильная корреляционная связь определена с аспарагином (Asn).

Заключение. Полученные результаты обосновывают перспективность изучения метаболомики в качестве диагностических маркеров задержки роста плода.

Ключевые слова: задержка роста плода, метаболомика, метаболом, аминокислоты

Ganchar E. ✉, Gutikova L., Naumov A.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Features of the Maternal Metabolome in Fetal Growth Delay

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study – Ganchar E., Gutikova L.; collection and processing of material, statistical processing of data, writing the text – Ganchar E.; laboratory stage (determination of amino acids and their derivatives by high performance liquid chromatography) – Naumov A.; editing an article – Gutikova L.

Submitted: 30.08.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: lena-ganchar@rambler.ru

Abstract

Purpose. To study the features of the metabolome in pregnant women with fetal growth retardation.

Materials and methods. During the study, blood plasma samples from 41 women were studied. The pregnant women were divided into groups: the 1st group consisted of 21 pregnant women with fetal growth retardation, the 2nd group – 20 women with a physiological course of pregnancy. Samples were analyzed by high performance liquid chromatography. Statistical processing of the obtained data was carried out using the Statistica 10.0 software package (SN – AXAR207F394425FA-Q).

Results. In patients with fetal growth retardation in blood plasma, a statistically significant increase in 14 amino acids and their derivatives was revealed compared to the control group: cysteic acid (CA), phosphoserine (PSer), asparagine (Asn), serine (Ser), threonine (Thr), 1-methylhistidine (1MHis), 3-methylhistidine (3MHis), arginine (Arg), symmetrical dimethylarginine (SDMA), α -aminobutyric acid (α ABA), β -aminobutyric acid (β ABA), methionine (Met), tryptophan (Trp), leucine (Leu). A moderate correlation was found between fetal weight and the level of cysteic acid (CA), phosphoserine (PSer), serine (Ser), 3-methylhistidine (3MHis), threonine (Thr), alanine (Ala), taurine (Tau), symmetrical dimethylarginine (SDMA), α -aminobutyric acid (α ABA), β -aminobutyric acid (β ABA), tryptophan (Trp); a strong correlation was determined with asparagine (Asn).

Conclusion. The results obtained substantiate the prospects of studying metabolomics as diagnostic markers of fetal growth retardation.

Keywords: fetal growth retardation, metabolomics, metabolome, amino acids

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время задержка роста плода (ЗРП) остается одной из самых актуальных проблем современного акушерства и не имеет тенденции к снижению [1]. Анализ эпидемиологических данных показывает высокую заболеваемость и смертность детей с ЗРП [2, 3]. Большое значение приобретает и концепция фетального программирования, определяющая еще во внутриутробном периоде восприимчивость организма к заболеваниям [4]. Гипотеза, впервые выдвинутая D. Barker, предполагает, что неблагоприятные факторы окружающей среды вызывают морфологические и

физиологические изменения у плода, адаптационный характер которых направлен на поддержание его гомеостаза [5]. В течение последних 30 лет в мировой литературе появилось множество работ о взаимосвязи между дефицитом массы тела при рождении и риском развития метаболических, сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний [6–10]. В связи с чем поиск высокочувствительных и специфических диагностических тестов не теряет актуальности. Изучение механизмов развития ЗРП является основополагающим фактором разработки эффективных методов профилактики и лечения данного осложнения.

В настоящий момент большой интерес представляют уточнение механизмов развития ЗРП, связанных с состоянием матери, и изучение метаболических изменений плода, которые носят компенсаторный характер и возникают в ответ на неблагоприятные внутриутробные факторы. Одно из новых направлений в молекулярной биологии – метаболомика, может помочь практикующим врачам в диагностике и прогнозе различных заболеваний. Метаболомика – область науки, изучающая конечные и промежуточные продукты обмена веществ в биологической системе. Набор метаболитов, синтезируемых биологической системой, составляет ее метаболом. Метаболическое фенотипирование определяется как количественное измерение динамического мультипараметрического метаболического ответа живых систем на патофизиологические изменения. Метаболом представляет собой совокупность низкомолекулярных метаболитов биологического образца, являясь уникальным «отпечатком пальцев», специфичным для процессов, протекающих в живых клетках. В настоящее время метаболомика помогает как исследовать физиологию человеческого организма, так и обнаруживать или лечить различные болезни [11–13]. Одно из широких применений метаболомных исследований – поиск биохимических маркеров различных заболеваний.

Анализ метаболома у женщин с ЗРП может помочь в разработке методов диагностики и лечения данной патологии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности метаболома у беременных с ЗРП.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели была обследована 41 пациентка, родоразрешенная в УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» (УЗ «ГОКПЦ»). Выделена 1-я группа (основная) – 21 пациентка с подтвержденным диагнозом ЗРП; 2-я группа (контрольная) – 20 пациенток с физиологически протекающей беременностью. Диагноз ЗРП был подтвержден постнатально, согласно центильным таблицам ВОЗ для доношенных и таблицам Фентона (2013 г.) для недоношенных детей. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом УЗ «ГОКПЦ».

Критериями включения в исследование послужили: возраст беременных от 18 до 45 лет, одноплодная беременность на сроке от 22 до 40 недель. Критерии исключения: отсутствие резус- и АВО-изоиммунизации, хромосомных аномалий, генетических мутаций и врожденных пороков развития у плода, наличие у матери тяжелой экстрагенитальной патологии, миомы матки больших размеров, острых инфекционных заболеваний.

Определение концентрации аминокислот, их производных и метаболитов проводили в научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет» на хроматографической системе HPLC Agilent 1200, содержащей 4-канальный градиентный насос, термостат колонок, автосамплер и детектор флуоресценции. Регистрация хроматограмм и их количественная обработка осуществлялись с помощью Agilent ChemStation B 03.01. Определение проводили методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии после предколоночной дериватизации тиолов с аммоний-7-фторбензол-2-оксо-1,3-диазола-4-сульфонатом, с изократическим элюированием. Пробы плазмы крови (50 мкл) смешивали с 5 мкл раствора TCEP (100 мг/мл), после чего инкубировали при комнатной температуре 30 мин. Белки осаждали добавлением раствора трихлоруксусной кислоты с последующим центрифугированием при 4 °C 15 мин. при 16 000 g. В микропробирку на 200 мкл вносили 2 мкл 1,55 M NaOH, 12,5 мкл 0,125 M Na-боратного буфера (pH 9,5), содержащего 200 мг/л этилендиаминтетрауксусной кислоты и 5 мкл раствора SBD-F (аммоний-7-фторбензол-2-оксо-1,3-диазола-4-сульфонат) (1 мг/мл) в таком же буфере и 10 мкл полученного безбелкового супернатанта. Инкубировали 1 час при 60 °C. В хроматографическую систему вводили 10 мкл полученной реакционной смеси. Детектирование осуществлялось по флуоресценции, 379/510 нм.

Определялась концентрация цистеиновой кислоты (CA), фосфосерина (PSer), цистеинсульфината (CSA), аспартата (Asp), глутатиона (GSH), гомоцистеата (HCA), глутамата (Glu), аспарагина (Asn), серина (Ser), α -аминоадипиновой кислоты (α AAA), глутамина (Gln), гистидина (His), треонина (Thr), 1-метилгистидина (1MHis), 3-метилгистидина (3MHis), глицина (Gly), фосфоэтанолamina (PEA), цитруллина (Citr), аргинина (Arg), ансерина (Ans), аланина (Ala), β -аланина (β Ala), карнозина (Car), таурина (Tau), асимметричного диметиларгинина (ADMA), симметричного диметиларгинина (SDMA), α -аминомасляной кислоты (α ABA), β -аминомасляной кислоты (β ABA), γ -аминомасляной кислоты (GABA), тирозина (Tyr), этаноламина (EA), валина (Val), метионина (Met), цистатионина (Ctn), триптофана (Trp), фенилаланина (Phe), изолейцина (Ile), лейцина (Leu), лизина (Lys), орнитина (Orn).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (SN – AXAR207F394425FA-Q). Проверку нормальности распределения количественных данных осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка. В случае распределения признака, отличного от нормального, результаты представляли как Me (25%; 75%), где Me – медиана, а (25%, 75%) – 25-й и 75%-й процентиля. При сравнении двух независимых групп по количественному признаку, не подчиняющемуся нормальному распределению, использовали U-критерий Манна – Уитни. Для анализа связи между признаками рассчитывали коэффициенты корреляции – непараметрический Спирмена (r). Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки, включенные в исследование, не имели значимых различий по возрасту, соматической и гинекологической заболеваемости ($p > 0,05$). Гестационный срок при родоразрешении в группе с ЗРП составил 263 (216–266) дня, что было обусловлено наличием показаний для экстренного досрочного родоразрешения путем



Таблица 1
Клинико-анамнестические данные беременных и новорожденных
Table 1
Clinical and anamnestic data of pregnant women and newborns

Параметр	Основная группа, n=21	Контрольная группа, n=20	p-уровень
Возраст, годы*	30 [28–34]	27,5 [24,5–32,5]	>0,05
Первородящая, абс. (%)**	8 (38,1%, ДИ ₉₅ 20,75–59,13)	7 (35,0%, ДИ ₉₅ 18,12–56,71)	>0,05
Повторнородящая, абс. (%)**	13 (61,9%, ДИ ₉₅ 40,87–79,25)	13 (65,0%, ДИ ₉₅ 43,29–81,88)	>0,05
Сердечно-сосудистые заболевания, абс. (%)**	4 (14,29%, ДИ ₉₅ 4,98–34,64)	5 (20,0%, ДИ ₉₅ 8,07–41,6)	>0,05
Гинекологические заболевания, абс. (%)**	6 (28,57%, ДИ ₉₅ 13,81–49,95)	4 (20,0%, ДИ ₉₅ 8,07–41,6)	>0,05
Курение во время беременности, абс. (%)**	2 (9,52%, ДИ ₉₅ 2,65–28,91)	0 (ДИ ₉₅ 0–16,11)	>0,05
Угроза прерывания в 1-м триместре беременности, абс. (%)**	9 (42,86%, ДИ ₉₅ 24,47–63,46)	5 (25,0%, ДИ ₉₅ 11,19–46,87)	>0,05
Гестационный срок при родоразрешении, дни*	263 [216–266]	273 [270–278]	<0,05
Масса ребенка при рождении, г*	2200 [900–2500]	3350 [3100–3600]	<0,05
Рост ребенка при рождении, см*	46 [35–48]	51,5 [50–52,5]	<0,05

Примечания:

* данные представлены в виде медианы, 25% и 75% процентиля, тест Манна – Уитни;

** данные представлены как абсолютные значения, %, доверительный интервал (ДИ₉₅).

операции кесарева сечения (КС). Клинико-анамнестические данные представлены в табл. 1.

На следующем этапе работы был проведен количественный хромато-масс-спектрометрический анализ 40 аминокислот и их производных. Регистрировали хроматограммы ионного тока образцов плазмы крови беременных двух групп исследования. Исходя из площадей соответствующих хроматографических пиков, был произведен расчет концентраций аминокислот. С помощью дальнейшего статистического анализа полученных данных было выявлено 15 метаболитов со статистически значимо различающимися значениями (табл. 2). К этим различающимся метаболитам относились цистеиновая кислота (CA), фосфосерин (PSer), аспарагин (Asn), серин (Ser), треонин (Thr), 1-метилгистидин (1MHis), 3-метилгистидин (3MHis), аргинин (Arg), таурин (Tau), симметричный диметиларгинин (SDMA), α-аминомасляная кислота (αABA), β-аминомасляная кислота (βABA), метионин (Met), триптофан (Trp), лейцин (Leu).

На следующем этапе был проведен корреляционный анализ с выявлением зависимости между определяемыми метаболитами и массой плода. Умеренная корреляционная связь была выявлена с цистеиновой кислотой (CA) ($r=-0,354$, $p<0,05$), фосфосерином (PSer) ($r=-0,369$, $p<0,05$), серином (Ser) ($r=-0,325$, $p<0,05$), 3-метилгистидином (3MHis) ($r=-0,407$, $p<0,05$), треонином (Thr) ($r=-0,311$, $p<0,05$), аланином (Ala) ($r=-0,314$, $p<0,05$), таурином (Tau) ($r=0,465$, $p<0,05$), симметричным диметиларгинином (SDMA) ($r=-0,48$, $p<0,05$), α-аминомасляной кислотой (αABA) ($r=-0,523$, $p<0,05$), β-аминомасляной кислотой (βABA) ($r=-0,392$, $p<0,05$), триптофаном (Trp) ($r=-0,311$,

Таблица 2

Аминокислоты и их производные в сравниваемых группах, нмоль/мл

Table 2

Amino acids and their derivatives in the compared groups, nmol/ml

Показатель	Основная группа, n=21	Контрольная группа, n=20	p-уровень
CA	0,661 [0,485–0,784]*	0,469 [0,389–0,565]	<0,05
PSer	1,067 [0,817–1,341]*	0,748 [0,664–0,93]	<0,01
CSA	0,682 [0,419–0,807]	0,461 [0,365–0,572]	>0,05
Asp	77,503 [42,524–131,34]	45,738 [34,256–68,34]	>0,05
GSH	1,527 [0,884–2,891]	1,649 [0,84–2,181]	>0,05
HCA	0,07 [0,042–0,104]	0,08 [0,04–0,102]	>0,05
Glu	218,4308 [157,662–272,842]	192,248 [162,848–199,462]	>0,05
Asn	79,469 [73,963–91,024]*	66,262 [59,666–68,470]	<0,001
Ser	111,040 [90,084–150,543]*	85,311 [68,131–105,741]	<0,01
αAAA	0,386 [0,344–0,447]	0,382 [0,284–0,472]	>0,05
Gln	713,276 [622,322–816,045]	646,964 [608,608–723,154]	>0,05
His	139,658 [131,215–150,569]	128,679 [115,229–143,717]	>0,05
Thr	491,559 [424,255–559,960]*	413,501 [374,655–459,211385]	<0,01
1MHis	3,632 [3,088–4,102]*	2,975 [2,45–3,335]	<0,05
3MHis	3,083 [2,343–4,375]*	2,479 [1,184–3,581]	<0,05
Gly	64,156 [44,835–77,27]	54,649 [42,534–59,399]	>0,05
PEA	5,684 [4,871–6,659]	5,457 [4,05–7,453]	>0,05
Ctr	20,777 [18,905–24,626]	20,827 [17,764–23,923]	>0,05
Arg	106,128 [89,448–120,360]*	82,371 [73,174–95,883]	<0,01
Ans	0,159 [0,116–0,233]	0,198 [0,153–0,263]	>0,05
Ala	586,865 [547,504–706,956]	535,552 [490,042–659,057]	>0,05
βAla	1,150 [0,965–1,443]	0,579 [0,474–0,82]	>0,05
Car	0,188 [0,169–0,305]	0,186 [0,141–0,275]	>0,05
Tau	24,562 [20,938–29,794]*	31,016 [27,007–40,698]	<0,01
ADMA	8,232 [6,25–9,216]	6,919 [6,018–7,589]	>0,05
SDMA	0,501 [0,453–0,742]*	0,439 [0,376–0,499]	<0,05
αABA	22,026 [15,584–28,686]*	15,453 [12,481–18,939]	<0,01
βABA	0,916 [0,672–1,068]*	0,579 [0,474–0,82]	<0,01
GABA	0,188 [0,154–0,329]	0,167 [0,125–0,273]	>0,05
Tyr	73,517 [62,652–80,534]	67,255 [62,115–75,212]	>0,05
EA	4,743 [3,59–5,739]	4,665 [3,590–5,453]	>0,05
Val	356,519 [308,082–381,00]	305,274 [281,784–357,597]	>0,05
Met	34,407 [29,750–36,384]*	28,751 [25,739–33,312]	<0,05
Ctn	1,794 [1,343–2,157]	1,408 [0,746–2,125]	>0,05
Trp	142,737 [136,320–164,184]*	128,920 [106,652–140,928]	<0,05
Phe	102,996 [80,163–132,221]	87,142 [75,267–101,392]	>0,05
Ile	109,211 [97,881–126,767]	97,093 [93,822–116,458]	>0,05
Leu	176,696 [157,974–190,237]*	152,252 [137,36–169,307]	<0,05
Lys	17,196 [14,671–18,636]	15,824 [12,953–18,418]	>0,05
Orn	89,316 [72,223–122,953]	77,587 [67,043–90,829]	>0,05

Примечания:

данные представлены в виде медианы, 25% и 75% процентиля;

* статистически значимые различия (тест Манна – Уитни).

$p < 0,05$). Сильная корреляционная связь определена с аспарагином (Asn) ($r = -0,72$, $p < 0,05$).

Поскольку ЗРП сопровождается нарушением процессов обмена веществ как у матери, так и у плода, изучение метаболома беременных при данной патологии представляет большой интерес в связи с перспективностью выявления потенциальных прогностических маркеров. Ключевым органом для роста плода является плацента, она действует как связующее звено между матерью и плодом, регулируя внутриутробный обмен питательными веществами, газами и продуктами жизнедеятельности. Во время беременности аминокислоты представляют собой одно из основных питательных веществ для жизни плода. Транспорт аминокислот через плаценту представляет собой сложный процесс, который включает поступление нейтральных, анионных и катионных аминокислот через микроворсинчатую плазматическую мембрану синцитиотрофобласта, прохождение через цитоплазму трофобластов и перенос за пределы трофобластов через базальную мембрану в кровоток плода [14]. Полученные в нашей работе данные – повышение уровня 14 аминокислот и их производных в плазме у пациенток с ЗРП – косвенно подтверждают ведущий плацентарный фактор в развитии данного осложнения. Именно нарушение перфузии в плаценте играет ключевую роль в развитии ЗРП, это во многом и объясняет факт отсутствия доказательных методов лечения ЗРП посредством введения лекарственных средств в материнский кровоток.

Полученные нами данные коррелируют с исследованиями Cetin I. и соавт., которые доказали, что у здоровых беременных женщин материнская концентрация большинства аминокислот была значительно ниже как во втором, так и в третьем триместре по сравнению с небеременными женщинами. При ЗРП материнские концентрации большинства аминокислот были значительно выше, чем у здоровых беременных соответствующего гестационного возраста [15]. Повышение концентрации ряда аминокислот и их производных у женщин с ЗРП показано и в работе Кан И.Е. и соавт., в данном исследовании выявлены корреляционные связи ЗРП с бета-аланином, цистином и орнитином [16]. Xu L. и соавт. в своей работе выделили аргинин как важный маркер осложнений беременности, ученые доказали повышенные концентрации материнского аргинина при ЗРП, гестационном сахарном диабете, преэклампсии [17].

Много исследований посвящено изучению метаболома у новорожденных с ЗРП. Dessi и соавт. сравнили метаболомные профили мочи здоровых детей и детей с ЗРП и получили данные о повышении уровня мио-инозитола, саркозина, креатина и креатинина в группе ЗРП [18, 19]. Barberini и соавт. изучили показатели метаболитов мочи у детей с малыми и крупными размерами к сроку гестации по сравнению с нормовесными детьми и также установили повышение уровня мио-инозитола в группе маловесных и крупновесных детей [20]. В исследованиях Sanz-Cortes M. и соавт. проводился анализ аминокислотного состава пуповинной крови новорожденных с ЗРП, статически значимые результаты метаболитов были получены только в группе с поздней формой ЗРП. Так, было отмечено снижение холина и значительное повышение уровня ненасыщенных жирных кислот, глутамина и креатина в группе с ЗРП [21]. Интересные данные были получены у J. Liu и соавт., которые показали снижение уровня гомоцистеина, метионина, тирозина, аланина, орнитина и серина в крови новорожденных с ЗРП [22]. S. Visentin [23] и соавт. были обнаружены более низкие

уровни каприновой и лауриновой кислот как у новорожденных с подтвержденным диагнозом ЗРП, так и у их матерей.

В исследовании Погореловой Т.Н. и соавт. установлено, что при ЗРП аминокислотный пул плаценты характеризуется пониженным содержанием аргинина, пролина, аланина, серина, цистеина, метионина, триптофана, лейцина, треонина, тирозина, фенилаланина, глутамина и повышенным содержанием дикарбоновых аминокислот [24].

Таким образом, анализ литературы указывает на трудности выделения определенного метаболита, связанного с ЗРП, который можно было бы предложить в качестве потенциального маркера, в связи с чем все большее значение отводится определению метаболизма. Показанный в работе повышенный пул ряда аминокислот у пациенток с ЗРП косвенно подтверждает отсутствие целесообразности введения аминокислот в материнский кровоток как метода лечения данного акушерского осложнения.

■ ВЫВОДЫ

1. У женщин с ЗРП в плазме крови выявлено статистически значимое повышение 14 аминокислот и их производных по сравнению с контрольной группой: цистеиновой кислоты (CA), фосфосерина (PSer), аспарагина (Asn), серина (Ser), треонина (Thr), 1-метилгистидина (1MHis), 3-метилгистидина (3MHis), аргинина (Arg), симметричного диметиларгинина (SDMA), α -аминомасляной кислоты (α ABA), β -аминомасляной кислоты (β ABA), метионина (Met), триптофана (Trp), лейцина (Leu).
2. Определена умеренная корреляционная связь массы плода с уровнем цистеиновой кислоты (CA), фосфосерина (PSer), серина (Ser), 3-метилгистидина (3MHis), треонина (Thr), аланина (Ala), таурина (Tau), симметричного диметиларгинина (SDMA), α -аминомасляной кислоты (α ABA), β -аминомасляной кислоты (β ABA), триптофана (Trp); сильная корреляционная связь определена с аспарагином (Asn).
3. Полученные результаты обосновывают перспективность изучения метаболизма в качестве диагностических маркеров ЗРП.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vishnyakova P., Sukhanova Yu., Mikaelyan A. Fetal growth restriction and markers for mitochondrial dysfunction. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;6:31–36. doi: 10.18565/aig.2018.6.31-36 (in Russian)
2. Unterscheider J., Daly S., Geaty M.P. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013;208(4):290–296. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.007
3. Cruz-Lemini M., Crispi E., Van Mieghem T. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012;32(1–2):116–122. doi: 10.1159/000333001
4. Balasuriya C.N.D., Stunes A.K., Mosti M.P. Metabolic outcomes in adults born preterm with very low birth weight or small for gestational age at term: a cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018,103(12):4437–4446. doi: 10.1210/jc.2018-00464/
5. Barker D.J.P., Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;10,1(8489):1077–1081. doi: 10.1016/S0140-6736(86)91340-1
6. Kwon E.J., Kim Y.J. What is fetal programming: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstetrics Gynecology Science*. 2017;60(6):506–519. doi: 10.5468/ogs.2017.60.6.506
7. Hales C.N., Barker D.J.P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *International Journal of Epidemiology*. 2013;42(5):1215–1222. doi: 10.1093/ije/dyt133
8. Marciniak A., Patro-Malysza J., Kimber-Trojnar Z. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwanese Journal Obstetrics Gynecology*. 2017;56(2):133–138. doi: 10.1016/j.tjog.2017.01.001
9. Menendez-Castro C., Rascher W., Hartner A. Intrauterine growth restriction - impact on cardiovascular diseases later in life. *Molecular Cellular Pediatrics*. 2018;5(1):4. doi: 10.1186/s40348-018-0082-5

10. Faa G., Manchia M., Pintus R. Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2016;108(3):207–223. doi: 10.1002/bdrc.21139
11. Patti G.J., Yanes O., Siuzdak G. Metabolomics: the apogee of the omic trilogy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2012;13(4):263–269. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrm3314>
12. Puchades-Carrasco L., Pineda-Lucena A. Metabolomics Applications in Precision Medicine: An Oncological Perspective. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2017;17(24):2740–2751. doi: 10.2174/1568026617666170707120034
13. Rinschen M.M., Ivanisevic J., Giera M. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2019;20(6):353–367. doi: 10.1038/s41580-019-0108-4
14. Avagliano L., Garò Ch., Marconi A.M. Placental amino acids transport in intrauterine growth restriction. *Journal of Pregnancy*. 2012;2012:972562. doi: 10.1155/2012/972562
15. Cetin I., Ronzoni S., Marconi A.M. Maternal concentrations and fetal-maternal concentration differences of plasma amino acids in normal and intrauterine growth-restricted pregnancies. *American Journal of Obstetrics Gynecology*. 1996;174(5):1575–1583. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70609-9
16. Kan N., Khachatryan Z., Amirasanov E.H. Metabolic profile of pregnant women with fetal growth retardation. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;12:59–65. Available at: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.59-65> (in Russian)
17. Xu L., Zeng J., Wang H. Comparison of Diagnostic Values of Maternal Arginine Concentration for Different Pregnancy Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2022;10(1),166. Available at: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010166>
18. Dessi A., Atzori L., Noto A. Metabolomics in newborns with intrauterine growth retardation (IUGR): urine reveals markers of metabolic syndrome. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2011;24, Suppl 2:35–39. doi: 10.3109/14767058.2011.605868
19. Dessi A., Marincola E.C., Pattumelli M.G. Investigation of the 1H-NMR based urine metabolomic profiles of IUGR, LGA and AGA newborns on the first day of life. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2014;27, Suppl 2:13–19. doi: 10.3109/14767058.2014.955674
20. Barberini L., Noto A., Fattuoni C. Urinary metabolomics (GCMS) reveals that low and high birth weight infants share elevated inositol concentrations at birth. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2014;27, Suppl 2:20–6. doi: 10.3109/14767058.2014.954786
21. Sanz-Cortes M., Carbajo R.J., Crispi F. Metabolomic profile of umbilical cord blood plasma from early and late intrauterine growth restricted (IUGR) neonates with and without signs of brain vasodilation. *PLoS One*. 2013;8(12):e80121. doi: 10.1371/journal.pone.0080121
22. Liu J., Chen X.X., Li X.W. Metabolomic research on newborn infants with intrauterine growth restriction. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(17):e3564. doi: 10.1097/MD.0000000000003564
23. Visentin S., Crotti S., Donazzolo E. Medium chain fatty acids in intrauterine growth restricted and small for gestational age pregnancies. *Metabolomics*. 2017;13(05):1–9. doi: 10.1007/s11306-017-1197-8
24. Pogorelova T., Gunko V., Avrutskaya V. Impairments of placental amino acid metabolism in fetal growth restriction. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2017;63(3):266–271. doi: 10.18097/PBMC20176303266 (in Russian)