

## СВОБОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ В ПЛАЗМЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ И ХРОМОСОМНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ У ПЛОДА

<sup>1</sup>Кеда Л. Н., <sup>2</sup>Гутикова Л. В., <sup>2</sup>Шейбак В. М.

<sup>1</sup>Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Цель работы.* Изучить и провести сравнение уровней свободных аминокислот (САК) в плазме беременных женщин с врожденными пороками развития и хромосомными нарушениями у плода и женщин с физиологическим течением беременности в сроках беременности 13-22 недели для анализа особенностей направленности метаболических процессов в организме женщины и изменения концентраций отдельных САК.

*Материал и методы.* Обследованы 104 женщины с диагностированными пренатально врожденными пороками развития (ВПР) и хромосомными нарушениями у плода, являющимися показаниями для искусственного прерывания беременности (ИПБ) в поздних сроках (группа I), и 25 женщин с физиологическим течением беременности (группа II). Определение уровней свободных аминокислот и их азотсодержащих производных в плазме проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

*Результаты.* У беременных группы I установлено повышение суммарного количества аминокислот (АК) в плазме крови на 15% ( $p < 0,001$ ), суммарного содержания незаменимых АК на 12,3% ( $p = 0,003$ ), а также уровня заменимых АК на 13,6% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой контроля.

Показано, что у беременных с медицинскими показаниями для ИПБ со стороны плода достоверно более высокий уровень 14 из 26 определяемых нами показателей: протеиногенных аминокислот тирозина, триптофана, глутаминовой кислоты, аспарагина, серина, глицина, аланина, метионина, изолейцина, лейцина, лизина, а также азотсодержащих производных этих аминокислот – цитруллина, орнитина и  $\alpha$ -аминомасляной кислоты, по сравнению контрольной группой. Среднемедианное значение уровня глутаминовой кислоты было выше в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), глицина – в 1,67 раза ( $p < 0,001$ ), цитруллина – в 1,63 раза ( $p < 0,001$ ),  $\alpha$ -аминомасляной кислоты – в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ), орнитина – в 1,62 раза ( $p = 0,001$ ), лизина – в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

*Выводы.* Особенности изменения уровней АК, вероятно, могут быть интегральными показателями развития и прогностическими критериями наличия патологических состояний у плода во время беременности, также указывают на катаболическую направленность метаболических процессов в организме данной категории беременных.

**Ключевые слова:** беременные, плод, врожденные пороки развития, хромосомные нарушения, свободные аминокислоты.

*Для цитирования:* Кеда, Л. Н. Свободные аминокислоты в плазме беременных женщин с врожденными пороками развития и хромосомными нарушениями у плода / Л. Н. Кеда, Л. В. Гутикова, В. М. Шейбак // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 4. С. 469-474. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-4-469-474>.

### Введение

В последние десятилетия в Республике Беларусь благодаря государственной системе охраны материнства и детства достигнуты значительные успехи в снижении перинатальной и младенческой смертности. Однако врожденные пороки развития (ВПР) остаются важнейшей медицинской и социальной проблемой, поскольку занимают одно из ведущих мест в структуре причин перинатальной, неонатальной и младенческой заболеваемости, инвалидности и смертности [1].

Данная проблема актуальна не только с медицинской точки зрения, она имеет государственный характер, негативно влияет на демографическую ситуацию в стране, имеет важное социально-экономическое значение в связи с нетрудоспособностью пациентов с тяжелыми наследственными заболеваниями и незанятостью в производстве лиц, осуществляющих уход за ними. Профилактические мероприятия обходятся обществу дешевле, чем медицинская помощь, реабилитация, социальные выплаты для такого

ребенка. К примеру, экономическая эффективность профилактики синдрома Дауна может достигать 100-кратного уровня по сравнению с расходами на содержание и лечение таких детей [2, 3].

Тем не менее, несмотря на внедрение современных технологий пренатальной диагностики, частота врожденной патологии не снижается, что обуславливает необходимость поиска новых подходов выявления факторов риска и профилактики врожденных пороков развития плода. Ряд авторов считают, что будущее дородовой диагностики принадлежит неинвазивным методам (исследование клеток плода в материнской крови в ранние сроки беременности и др.) [2].

По данным литературы, аминокислотам (АК) принадлежит связующая роль в интеграции основных метаболических процессов, поскольку уровень свободных аминокислот (САК) и их производных – это регулирующий фактор многих ключевых звеньев метаболизма [4, 5, 6, 7].

Являясь строительными блоками основных функциональных и структурных компонентов

клетки – белков – их количество в плазме крови может стать отражением анаболической либо катаболической направленности метаболических процессов, в то время как уровень отдельных САК в плазме часто рассматривается как предиктор метаболических заболеваний – сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром и некоторые патологии ЦНС. При этом особая актуальность изучения закономерностей формирования фонда САК и их производных, а также обменных процессов, определяющих эти явления, обусловлена тем, что аминокислотный фонд представлен богатым набором метаболически и функционально взаимосвязанных соединений, в силу чего концентрация САК и их производных в физиологических жидкостях может быть своеобразным интегральным показателем гомеостаза, а закономерности формирования аминокислотного фонда в организме будут объективно отражать состояние метаболического баланса [4].

В литературе представлены сведения о содержании САК у женщин при физиологическом и осложненном течении беременности и родов, менопаузе, у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, онкологическими заболеваниями [6, 8, 9, 10]. В настоящее время проведено большое количество научных исследований метаболизма серосодержащих АК (метионин, гомоцистеин) [11,12]. Уровень гомоцистеина в плазме является фактором риска развития врожденных аномалий развития, в первую очередь со стороны ЦНС. Однако сведения о фонде свободных АК и их производных у беременных с аномалиями развития плода изучены недостаточно. Представляется целесообразным исследовать уровень САК в плазме женщин с выявленными пренатально врожденными пороками развития и хромосомными нарушениями плода с целью поиска новых методов диагностики и прогнозирования развития патологических состояний у матери и плода.

#### **Материал и методы**

Для реализации поставленной цели нами обследованы 129 женщин: 104 пациентки, находящиеся на стационарном лечении в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» по поводу искусственного прерывания беременности (ИПБ) по медицинским показаниям со стороны плода в сроках 13-22 недели (группа I) и 25 беременных, состоящих на учете в женской консультации № 2 г. Гродно в сроках 13-22 недели с физиологическим течением беременности (группа контроля). Прерывание беременности женщинам группы I проводилось медикаментозным методом с использованием лекарственных средств мифепристон и мизопростол.

Всем беременным выполнялось клиническое, лабораторное, инструментальное исследование. Для исследования АК и их производных у беременных женщин обеих групп проводился утром натощак забор крови из локтевой вены, которая помещалась в пробирки с гепарином и сразу же центрифугировалась. Полученную плазму (в ко-

личестве 1 мл) замораживали при температуре  $-18^{\circ}\text{C}$  и хранили при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  до момента проведения исследования. Кровь для исследования аминокислот и их производных у пациентов группы I забиралась до ИПБ.

Определение уровней САК и их производных в плазме проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC – high-performance liquid chromatography) по природной флуоресценции для биогенных аминов и с использованием ортофталдигидроксибензоальдегида для аминокислот на хроматографической системе Agilent 1100, содержащей 4-канальный градиентный насос, термостат колонок, автосамплер и детектор флуоресценции.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 10.0), база данных составлена в среде Excel пакета MicrosoftOffice 2010. Нормальность распределения проверяли по результатам тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для качественных признаков рассчитывали долю (%), для количественных признаков – медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25–Q75). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для сравнения количественных показателей двух независимых выборок применяли непараметрический критерий Манна-Уитни (U).

#### **Результаты и обсуждение**

По нашим данным, пациенты исследуемых групп были сопоставимы по сроку беременности, возрасту, социальному статусу, семейному положению. Средний возраст пациентов в группе I составлял 28 лет (24-34), в группе контроля также 28 лет (26-30). Большинство женщин в обеих группах работали (81,7% женщин в группе I и 92% – в группе контроля), неработающих во всех группах было менее 20%. Имели высшее образование 29,8% женщин в группе I и 40% – в контрольной группе; среднее профессиональное образование – 51% женщин группы I и 60% – в контрольной группе, 19,2% беременных в группе I имели общее среднее образование.

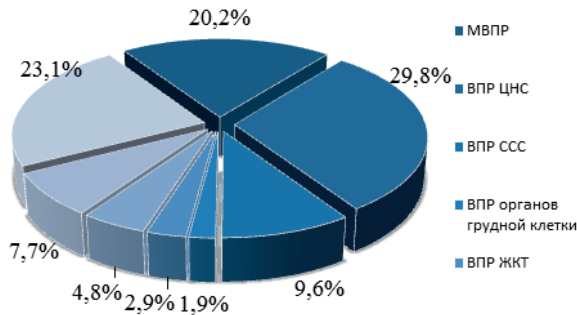
Состояли в официальном браке 76,9% беременных группы I, 84% беременных контрольной группы, 3,8% беременных группы I имели гражданский брак. Более чем в половине семей уже были дети, но они желали родить ребенка.

Данная беременность по счету была первой у 36,5% пациентов группы I и у 20% женщин в группе контроля, 42,3% пациентов группы I и 24% женщин группы контроля были нерожавшими. Одни роды в анамнезе имелись у 60% женщин контрольной группы, у 46,2% женщин группы I. Около трети пациенток обеих групп имели отягощенный акушерский анамнез: самопроизвольные выкидыши и аборт в анамнезе. Около 30% пациенток обеих групп имели гинекологическую патологию в анамнезе и экстрагенитальные заболевания.

У пациентов исследуемых групп срок беременности был не менее 12 и не более 22 недель.

При сборе анамнеза лечащими врачами уточнялись особенности пищевого поведения и предпочтений пищи, при этом достоверных различий в исследуемых группах нами не установлено.

У пациентов группы I пренатально диагностированы множественные ВПР плода (20,2% женщин), ВПР центральной нервной системы (29,8%), ВПР сердечно-сосудистой системы (9,6%), ВПР органов грудной клетки (1,9%), ВПР желудочно-кишечного тракта у 2,9%, ВПР мочеполовой системы у 4,8%, ВПР скелетно-мышечной системы у 7,7% женщин, хромосомные аномалии у 23,1% (рисунок).



**Рисунок – Распределение женщин группы I по наличию врожденных аномалий и хромосомных заболеваний плода, %**

**Figure – Distribution of women in group I by the presence of congenital anomalies and chromosomal diseases of the fetus, %**

Согласно полученным нами данным, были выявлены статистически значимые различия медианного значения суммарного содержания АК в плазме женщин исследуемых групп. В плазме крови женщин группы I с ВПР и хромосомными нарушениями были обнаружены достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокое количество общего содержания АК ( $p < 0,001$ ), фракции аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ) ( $p = 0,009$ ), количество ароматических аминокислот (ААК) ( $p = 0,001$ ), общего содержания как заменимых ( $p < 0,001$ ), так и незаменимых АК ( $p = 0,003$ ), в том числе глюкогенных ( $p = 0,001$ ) и кетогенных ( $p < 0,001$ ) АК (таблица 1).

Поскольку одной из интегральных характеристик состояния метаболизма является фонд сво-

бодных аминокислот плазмы крови, его формирование отражает всю совокупность анаболических и катаболических процессов в организме [5]. У беременных группы I нами установлено повышение суммарного количества АК в плазме крови на 15% ( $p < 0,001$ ), суммарного содержания незаменимых АК на 12,3% ( $p = 0,003$ ), а также уровня заменимых АК на 13,6% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой контроля.

При этом суммарное значение глюкогенных аминокислот (при катаболизме которых образуется пируват или другие предшественники глюкозы) у пациентов с ВПР и хромосомной патологией было выше на 12% ( $p = 0,001$ ), кетогенных аминокислот (при катаболизме которых происходит образование ацетил-КоА и ацетоацетил-КоА) на 31% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с женщинами с нормальным течением беременности. Соотношение глюкогенных и кетогенных аминокислот в плазме женщин I группы составило 6,2, в контрольной группе 7,4 ( $p < 0,001$ ), что может свидетельствовать о разной степени активности процессов глюконеогенеза и кетогенеза у женщин данных групп.

Полученные нами результаты содержания в плазме женщин с установленными пренатально ВПР и хромосомными нарушениями (группа I) свободных АК и их азот-содержащих метаболитов указывают на достоверно более высокие уровни 14 из 26 включенных в исследование АК и производных: тирозина, триптофана, глутаминовой кислоты, аспарагина, серина, глицина, цитруллина, аланина,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты, метионина, изолейцина, лейцина, лизина и орнитина, по сравнению с показателями у женщин контрольной группы (табл. 2), при этом средне-медианное значение уровня глутаминовой кислоты было выше в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), глицина – в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ), цитруллилина – в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ),  $\alpha$ -аминомасляной кислоты – в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ), орнитина – в 1,6 раза ( $p = 0,001$ ), лизина – в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Нами выявлено изменение суммарного пула ароматических аминокислот (триптофан, тирозин, фенилаланин). По сравнению с груп-

**Таблица 1. – Показатели суммарного содержания аминокислот в исследуемых группах (Me (25; 75%))**  
**Table 1. – Indicators of the total content of amino acids in the studied groups (Me, (25; 75%))**

Показатели	Группа I, n=104	Группа II, n=25	Статистическая значимость результатов
Суммарный пул АК, мкмоль/л	3780,4 (3329,0; 4163,5)	3214,3 (2912,8; 3474,6)	$U_{(T1-II)} = 613, p < 0,001^*$
АРУЦ, мкмоль/л	549,6 (470,9; 667,5)	474,0 (432,9; 549,4)	$U_{(T1-II)} = 853, p = 0,009^*$
ААК, мкмоль/л	212,9 (193,4; 239,6)	189,5 (164,3; 207,5)	$U_{(T1-II)} = 755, p = 0,001^*$
АРУЦ/ААК	2,7 (2,4; 3,0)	2,6 (2,4; 2,8)	$U_{(T1-II)} = 1218, p = 0,678$
Заменимые АК, мкмоль/л	2321,3 (2095,3; 2623,2)	2006,4 (1760,0; 2188,9)	$U_{(T1-II)} = 603, p < 0,001^*$
Незаменимые АК, мкмоль/л	1400,7 (1172,6; 1648,1)	1228,8 (1123,0; 1349,4)	$U_{(T1-II)} = 801, p = 0,003^*$
Заменимые АК/Незаменимые АК	1,6 (1,5; 1,9)	1,6 (1,4; 1,8)	$U_{(T1-II)} = 1154, p = 0,424$
Глюкогенные АК, мкмоль/л	2487,3 (2234,2; 2794,7)	2188,2 (1960,1; 2389,6)	$U_{(T1-II)} = 746, p = 0,001^*$
Кетогенные АК, мкмоль/л	395,2 (320,1; 468,2)	272,0 (224,3; 353,5)	$U_{(T1-II)} = 518, p < 0,001^*$
Глюкогенные АК/Кетогенные АК	6,2 (5,8; 7,0)	7,4 (6,5; 8,6)	$U_{(T1-II)} = 634, p < 0,001^*$

Примечание – \* – статистически значимые различия между группами

**Таблица 2.** – Содержание аминокислот и их производных в плазме крови женщин исследуемых групп, мкмоль/л (Ме, (25; 75%))**Table 2.** – The content of amino acids and their derivatives in the blood plasma of women in the study groups,  $\mu\text{mol} / \text{l}$  (Me, (25;75%))

Показатели	Группа I, n=104	Группа II, n=25	Статистическая значимость результатов
Тирозин (Tyr)	41,6 (35,3; 48,9)	36,8 (27,6; 38,4)	$U_{(T1-II)}=759, p=0,002^*$
Триптофан (Trp)	88,0 (68,0; 105,6)	75,1 (65,9; 84,8)	$U_{(T1-II)}=850, p=0,009^*$
Аспаргат (Asp)	76,8 (48,1; 108,3)	71,3 (65,3; 113,8)	$U_{(T1-II)}=1159, p=0,403$
Глутаминовая кислота (Glu)	304,6 (237,7; 361,0)	203,4 (188,2; 232,1)	$U_{(T1-II)}=424, p<0,001^*$
Аспарагин (Asn)	109,9 (82,0; 127,7)	84,7 (73,5; 92,6)	$U_{(T1-II)}=662, p<0,001^*$
Серин (Ser)	149,8(123,1; 181,6)	118,5 (102,9; 121,6)	$U_{(T1-II)}=506, p<0,001^*$
Глутамин (Gln)	156,1 (96,9; 260,2)	198,6 (163,6; 247,6)	$U_{(T1-II)}=1018, p=0,093$
Гистидин (His)	166,6 (120,6; 232,7)	148,9 (121,5; 173,8)	$U_{(T1-II)}=1032, p=0,111$
Глицин (Gly)	207,5 (171,7; 263,8)	124,7 (107,4; 164,9)	$U_{(T1-II)}=365, p<0,001^*$
Треонин (Thr)	408,3 (293,4; 479,8)	396,7 (305,1; 452,9)	$U_{(T1-II)}=1235, p=0,701$
Цитруллин (Citr)	22,3 (16,9; 32,1)	13,6 (11,9; 14,8)	$U_{(T1-II)}=428, p<0,001^*$
Аргинин (Arg)	199,2 (142,6; 225,1)	190,9 (182,2; 201,4)	$U_{(T1-II)}=1128, p=0,307$
$\beta$ -аланин ( $\beta$ Ala)	4,8 (2,7; 7,9)	4,9 (4,0; 26,0)	$U_{(T1-II)}=1025, p=0,130$
Аланин (Ala)	520,7 (413,9; 683,2)	436,4 (395,5; 505,5)	$U_{(T1-II)}=818, p=0,004^*$
Таурин (Tau)	185,3 (145,8; 222,0)	192,4 (141,8; 217,8)	$U_{(T1-II)}=1254, p=0,786$
$\alpha$ -аминомасляная кислота $\alpha$ АВА	27,2 (21,7; 42,7)	14,4 (12,6; 21,5)	$U_{(T1-II)}=387, p<0,001^*$
Этаноламин (EA)	12,7 (9,6; 16,7)	11,2 (8,9; 15,3)	$U_{(T1-II)}=1084, p=0,199$
Валин (Val)	316,8 (263,8; 382,1)	288,5 (242,0; 321,0)	$U_{(T1-II)}=1010, p=0,085$
Метионин (Met)	31,5 (27,4; 38,1)	25,7 (23,0; 30,2)	$U_{(T1-II)}=716, p=0,001^*$
Ctn	9,0 (6,2; 12,0)	11,3 (6,1; 14,2)	$U_{(T1-II)}=998, p=0,222$
Фенилаланин (Phe)	83,5 (69,4; 95,9)	75,0 (67,9; 83,1)	$U_{(T1-II)}=985, p=0,061$
Изолейцин (Ile)	91,8 (76,6; 112,4)	78,6 (70,7; 88,7)	$U_{(T1-II)}=838, p=0,006^*$
Гидроксилизин (HLys)	5,1 (3,5; 7,3)	27,4 (16,3; 79,3)	$U_{(T1-II)}=402, p<0,001^*$
Лейцин (Leu)	141,0 (117,2; 167,5)	116,3 (105,8; 130,3)	$U_{(T1-II)}=690, p<0,001^*$
Орнитин (Orn)	70,8 (54,4; 89,3)	43,7 (23,0; 77,0)	$U_{(T1-II)}=723, p=0,001^*$
Лизин (Lys)	251,4 (197,4; 289,2)	166,9 (101,3; 231,7)	$U_{(T1-II)}=636, p<0,001^*$

Примечание – \* – статистически значимые различия между группами

пой контроля пул свободных ААК был в 1,12 раза выше в группе I обследованных женщин ( $p=0,001$ ), а именно: уровень триптофана – на 14,7% ( $p=0,009$ ), тирозина – на 11,6% ( $p=0,002$ ).

Известно, что незаменимая аминокислота триптофан, являющаяся в организме человека предшественником серотонина, помогает поддерживать естественный сон, уменьшает болевую чувствительность, действует как естественный антидепрессант, способствует уменьшению беспокойства и напряжения. Показано, что в I триместре беременности отмечается рост содержания триптофана [11], но с увеличением срока гестации его уровень снижается [13].

В нашем исследовании отмечено повышение уровня триптофана и других ароматических аминокислот в плазме у беременных с ВПР у плода и хромосомными нарушениями, однако в большей степени нами зарегистрировано повышение концентрации нейромедиаторных АК. Так, установлено достоверно значимое их изменение у беременных с предстоящим ИПБ по медицинским показаниям со стороны плода. Медианное значение обеих «возбуждающих» аминокислот было выше по сравнению с группой контроля: глутаминовой кислоты – на 43% ( $p<0,001$ ), ас-

парагина – на 33% ( $p<0,001$ ). Известно, что при избытке в организме глутаминовой кислоты появляется излишняя возбудимость нервной системы, приводящая к симптомам тревоги и депрессии, что и было диагностировано нами у пациенток данной группы.

Уровень аминокислоты глицин был повышен на 40% в группе I по сравнению с группой контроля ( $p<0,001$ ). Глицин – основной компонент коллагена и эластина, которые являются наиболее распространенными белками в организме. Глицин – предшественник разных важных метаболитов с низкой молекулярной массой, таких как порфирины, пурины, глутатион, гем и креатин. Как ингибирующий нейротрансмиттер в центральной нервной системе и как антиоксидант глицин выполняет противовоспалительную, иммуномодулирующую и цитопротекторную функции как в нервной, так и в периферической ткани. Как и многие другие «незаменимые в питании аминокислоты», глицин может играть роль в регуляции эпигенетики [5].

Нами также обнаружено значительное повышение по сравнению с группой контроля уровня лизина (в 1,5 раза), незаменимой аминокислоты, необходимой для роста, регенерации тканей,

синтеза гормонов, ферментов, входящая в состав практически всех белков ( $p < 0,001$ ). Известно, что после поступления в организм лизин быстро поглощается тканями, и уже через 5-7 часов содержание в них лизина значительно превышает содержание других аминокислот [4].

Необходимо отметить также достоверно значимое увеличение в группе I промежуточных соединений орнитинового цикла – цитруллин в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ) и орнитина ( $p = 0,001$ ) в 1,6 раза.

Несмотря на важность и информативность выявления индивидуальных различий в концентрациях САК между двумя исследованными группами беременных женщин, вероятно, основной – выявление общей катаболической направленности метаболизма, что и становится причиной практически равномерного повышения количества как незаменимых, так и заменимых протеиногенных аминокислот.

### Выводы

Таким образом, при исследовании содержания САК в плазме крови беременных с ВПР и

хромосомными заболеваниями у плода (группа I) и у беременных с нормальным гестационным течением беременности обнаружено достоверное повышение уровней как отдельных аминокислот, так и суммарного количества и отдельных фракций САК у беременных группы I, что, вероятнее всего, связано с различиями в активности метаболических процессов в тканях и поступлением САК в кровь за счет расщепления белков, синтеза глюкозы и кетоновых тел, а также изменения гормонального баланса, затрагивающего основные «метаболические» гормоны – инсулин и глюкагон. Возможно, метаболический дисбаланс аминокислот, являющихся предшественниками синтеза белковых структур, может быть причиной развития патологических состояний у матери и плода, так как для развития его систем и органов, обеспечивающих совместную жизнедеятельность материнского организма и плода, необходим оптимальный уровень белкового синтеза.

### Литература

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазяна [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1200 с.
2. Дюбкова, Т. П. Врожденные и наследственные болезни у детей: (причины, проявления, профилактика) : учебно-методическое пособие / Т. П. Дюбкова. – Минск : Асобины, 2008. – 48 с.
3. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии : монография / под общ. ред.: В. А. Снежицкого, В. М. Пырочкина. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – 292 с.
4. Нефедов, Л. И. Механизмы регуляторных эффектов и стратегия использования аминокислот и их производных в качестве эффективных средств метаболической терапии и новых лекарственных препаратов / Л. И. Нефедов // Теория и практика медицины / под ред. И. Б. Зеленкевича, Г. Г. Шанько. – Минск, 2000. – Вып. 2. – С. 86-88.
5. Шейбак, В. М. Аминокислоты и иммунная система / В. М. Шейбак, М. В. Горецкая. – Москва : Пальмир, 2010. – 356 с.
6. Климович, И. И. Свободные аминокислоты и их производные плазмы крови у больных легочной и сердечной патологией: проблемы патогенеза и лечения / И. И. Климович. – Гродно : ГрГМУ, 2003. – 146 с.
7. Лелевич, В. В. Обмен свободных аминокислот головного мозга при морфиновой наркомании / В. В. Лелевич, М. Н. Курбат. – Гродно : ГрГМУ, 2007. – 152 с.
8. Гутикова, Л. В. Содержание аминокислот в плазме крови у женщин с гестозом до родов и после них / Л. В. Гутикова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 6. – С. 10-13.
9. Содержание свободных аминокислот в сыворотке крови у женщин с хирургической и естественной менопаузой / Е. А. Колбасова [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 84-90.
10. Plasma amino acids in appropriate and small for gestational age fetuses / D. L. Economides [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1989. – Vol. 161, iss. 5. – P. 1219-1227. – doi: 10.1016/0002-9378(89)90670-4.
11. Хлыбова, С. В. Содержание свободных аминокислот при физиологическом течении гестационного процесса

- и ряде акушерских осложнений / С. В. Хлыбова, В. И. Циркин // Медицинский альманах. – 2008. – № 4. – С. 68-71.
12. Плоцкий, А. Р. Оценка уровня гомоцистеина в плазме беременных женщин с врожденными пороками развития плода / А. Р. Плоцкий, Т. Ю. Егорова, Л. Н. Сидорова // Охрана материнства и детства. – 2006. – Т. 2, № 8. – С. 37-41.
  13. Фурс, В. В. Некоторые показатели обмена триптофана при физиологически протекающей беременности / В. В. Фурс, Е. М. Дорошенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – № 4. – С. 36-38.

### References

1. Ajlamazjan JK, Kulakov VI, Radzinskij VE, Saveleva GM, editors. Akusherstvo. Nacionalnoe rukovodstvo. Moskva: GJeOTAR-Media; 2009. 1200 p. (Russian).
2. Djubkova TP. Vrozhdennye i nasledstvennye bolezni u detej: (prichiny, pojavlenija, profilaktika). Minsk: Asobiny; 2008. 48 p. (Russian).
3. Snezhitskiy VA, Pyrochkin, VM, editors. Klinicheskie aspekty giperhomocisteinemii. Grodno: GrGMU; 2011. 292 p. (Russian).
4. Nefedov LI. Mehanizmy reguljatornyh jeffektov i strategija ispolzovanija aminokislot i ih proizvodnyh v kachestve jeffektivnyh sredstv metabolicheskoy terapii i novyh lekarstvennyh preparatov. In: Zelenkevich IB, Shanko GG, editors. Teorija i praktika mediciny. Iss. 2. Minsk: BelCNMI; 2000. p. 86-88. (Russian).
5. Sheibak VM, Haretskaya MV. Aminokisloty i immunnaja sistema. Moskva: Palmir; 2010. 356 p. (Russian).
6. Klimovich II. Svobodnye aminokisloty i ih proizvodnye plazmy krovi u bolnyh legochnoj i serdechnoj patologiej: problemy patogeneza i lechenija. Grodno: GrGMU; 2003. 146 p. (Russian).
7. Lelevich VV, Kurbat MN. Obmen svobodnyh aminokislot golovnogogo mozga pri morfinovoj narkomanii. Grodno: GrGMU; 2007. 152 p. (Russian).
8. Gutikova LV. Soderzhanie aminokislot v plazme krovi u zhenshin s gestozom do rodov i posle nih [Plasma amino acid levels in women with gestosis before and after delivery]. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. [Russian

- Bulletin of Obstetrician-Gynecologist]. 2012;12(6):10-13. (Russian).
9. Kolbasova EA, Kiseleva NI, Doroshenko EM, Kurbat MN, Novogrodskaya YI. Soderzhanie svobodnyh aminokislot v syvorotke krovi u zhenshhin s hirurgicheskoy i estestvennoj menopauzoy [The content of free amino acids in blood sera of women with surgical and natural menopause]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Vestnik of Vitebsk State Medical University]. 2013;12(3):84-90. (Russian).
  10. Economides DL, Nicolaides KH, Gahl WA, Bernardini I, Evans MI. Plasma amino acids in appropriate and small for gestational age fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1989;161(5):1219-1227. doi: 10.1016/0002-9378(89)90670-4.
  11. Hlybova SV, Cirkin VI. Soderzhanie svobodnyh aminokislot pri fiziologicheskom techenii gestacionnogo processa i rjade akusherskih oslozhenij [The contents of free amino acids at physiological pregnancy and labor and obstetrics complications]. *Medicinskij almanah* [Medical Almanac]. 2008;4:68-71. (Russian).
  12. Plotskiy AR, Yegorova TYu, Sidorova LN. Ocenka urovnja gomocisteina v plazme beremennyh zhenshhin s vrozhdannymi porokami razvitiya ploda. *Ohrana materinstva i detstva*. 2006;2(8):37-41. (Russian).
  13. Furs VV, Doroshenko EM. Nekotorye pokazateli obmena triptofana pri fiziologicheski protekajushhej beremennosti. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2011;4:36-38. (Russian).

## FREE AMINO ACIDS IN PLASMA OF PREGNANT WOMEN WITH CONGENITAL MALFORMATIONS AND CHROMOSOMAL ABNORMALITIES OF THE FETUS

<sup>1</sup>Keda L. N., <sup>2</sup>Gutikova L. V., <sup>2</sup>Sheibak V. M.

<sup>1</sup>Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

*Objective.* To examine and compare the levels of free amino acids in the plasma of pregnant women with congenital malformations and chromosomal abnormalities of the fetus and women with a physiological course of pregnancy at 13-22 weeks of gestation in order to analyze the features of the metabolic processes in the woman's body and changes in the concentrations of individual free amino acids.

*Material and methods.* A total of 104 women with prenatally diagnosed congenital malformations and chromosomal abnormalities of the fetus, which are the indications for artificial termination of pregnancy in the late stages (group I), and 25 women with physiological course of pregnancy (group II) were examined. The levels of free amino acids and their nitrogen-containing derivatives in plasma were determined by high performance liquid chromatography method.

*Results.* Among the pregnant women in group I there was an increase in the total amount of amino acids in blood plasma by 15% ( $p < 0.001$ ), in the total content of essential amino acids by 12.3% ( $p = 0.003$ ) as well as in the level of non-essential amino acids by 13.6% ( $p < 0.001$ ) as compared to the control group.

*It was demonstrated that among the pregnant women with medical reasons for artificial termination of pregnancy due to fetal abnormalities there were significantly higher levels of 14 out of 26 determined indicators: proteinogenic amino acids of tyrosine, tryptophan, glutamic acid, asparagine, serine, glycine, alanine, methionine, isoleucine, leucine, lysine, as well as nitrogen-containing derivatives of these amino acids – citrulline, ornithine and  $\alpha$ -aminobutyric acid – as compared to the control group.*

*The median value of the glutamic acid, glycine, citrulline, aminobutyric acid, ornithine and lysine levels was 1.5 ( $p < 0.001$ ), 1.67 ( $p < 0.001$ ), 1.63 ( $p < 0.001$ ), 1.9 ( $p < 0.001$ ), 1.62 ( $p = 0.001$ ) and 1.5 ( $p < 0.001$ ) times higher than in the control group ( $p < 0.05$ ) correspondingly.*

*Conclusions.* Features of changes in amino acids levels can probably be used as integral indicators of the development and prognostic criteria of the presence of pathological conditions of the fetus during pregnancy, as well as indicate the catabolic orientation of metabolic processes in the body of this category of pregnant women.

**Keywords:** pregnant women, fetus, congenital malformations, chromosomal abnormalities, free amino acids.

**For citation:** Keda LN, Gutikova LV, Sheibak VM. Free amino acids in the plasma of the pregnant women with congenital malformations and chromosomal abnormalities of a fetus. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2020;18(4):469-474. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-4-469-474>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the author**

\*Кеда Людмила Николаевна / Keda Ludmila, e-mail: ludmila\_keda@mail.ru

Гутикова Людмила Витольдовна / Gutikova Ludmila, e-mail: klam4@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2915-8728

Шейбак Владимир Михайлович / Sheibak Vladimir, e-mail: vsheibak@gmail.com, SCOPUS: 6701613154

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 17.06.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 01.07.2020