

**УДК [618.3-074:577.112.3]:[618.33-007:575.116]
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ
РАЗВИТИЯ И ХРОМОСОМНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПЛОДА НА ОСНОВАНИИ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЕЙ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ
АЗОТ-СОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ В ПЛАЗМЕ КРОВИ
БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**© А. Н. КЕДА¹, А. В. НАУМОВ², В. Ю. СМИРНОВ²¹Министерство здравоохранения Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь²УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь**РЕЗЮМЕ**

Цель: определить возможности прогнозирования и диагностики врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода на основании изучения уровней аминокислот и их азот-содержащих производных в плазме крови беременных женщин с наличием патологических состояний, требующих искусственного прерывания беременности.

Материалы и методы. Исследовано содержание свободных аминокислот и их азот-содержащих производных у 104 беременных женщин с врожденными пороками развития и хромосомными нарушениями у плода в сроках 13–22 недели (группа I) и 25 женщин с физиологически протекающей беременностью (группа II). Уровень аминокислот определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Установлено, что уровни 14 из 26 исследованных аминокислот в плазме крови у беременных группы I были статистически значимо выше, по сравнению с уровнями у женщин группы II. С помощью ROC-анализа определены шесть аминокислот (глицин, α-аминомасляная кислота, гидроксизин, глутаминовая кислота, цитруллин, серин) и их пороговые значения, которые позволяют с высокой точностью (85,3 %) прогнозировать наличие врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода. Разработана прогностическая модель, позволяющая определять высокую вероятность врожденных аномалий у плода на основании определения концентрации 5-гидрокситриптофана, глицина, аспарагина и серина в плазме крови беременной.

Заключение. Исследование уровней аминокислот и их азот-содержащих производных в плазме беременных женщин в сроке 13–22 недели может быть использовано для пренатальной диагностики врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода, а также в качестве дополнительного критерия при принятии решения о необходимости искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода.

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

Вклад авторов: Кеда А.Н., Наумов А.В., Смирнов В.Ю.: подбор клинических групп, проведение забора материала для исследования, статистическая обработка данных и определение пороговых диагностических значений, определение аминокислот в плазме крови, проведение статистической обработки и разработка прогностической модели.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Кеда АН, Наумов АВ, Смирнов ВЮ. Возможности прогнозирования врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода на основании определения уровней свободных аминокислот и их азот-содержащих производных в плазме крови беременных женщин. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):152–158

**POSSIBILITIES FOR PREDICTION OF CONGENITAL FETAL
MALFORMATIONS AND CHROMOSOMAL ABNORMALITIES BASED
ON THE DETERMINATION OF THE LEVELS OF FREE AMINO ACIDS
AND THEIR NITROGEN-CONTAINING DERIVATIVES IN BLOOD
PLASMA OF PREGNANT WOMEN**© LYUDMILA N. KEDA¹, ALEKSANDR V. NAUMOV², VITALY YU. SMIRNOV²¹Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus²Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus**ABSTRACT**

Objective: to determine the possibilities for prediction and diagnosis of congenital fetal malformations and chromosomal abnormalities on the basis of the study of the levels of amino acids and their nitrogen-containing derivatives in blood plasma of pregnant women with pathological conditions requiring artificial termination of pregnancy.

Material and methods. The content of free amino acids and their nitrogen-containing derivatives was studied in 104 pregnant women having congenital malformations and chromosomal abnormalities in their fetuses at 13–

22 weeks' gestation (group I) and 25 women with physiological pregnancy (group II). The amino acid level was determined by the high-performance liquid chromatography method.

Results. The levels of 14 out of the 26 studied amino acids in the blood plasma of the pregnant women of group I were statistically higher than those of the women in group II. ROC analysis was used to determine six amino acids (glycine, α -aminobutyric acid, hydroxylysine, glutamic acid, citrulline, serine) and their threshold values which with high accuracy (85.3 %) allow of predicting congenital fetal malformations and chromosomal abnormalities. A prognostic model making it possible to determine high probability of congenital fetal anomalies based on the determination of the concentration of 5-hydroxytryptophan, glycine, asparagine, and serine in blood plasma of pregnant women has been developed.

Conclusion. The study of the levels of amino acids and their nitrogen-containing derivatives in plasma of pregnant women at 13-22 weeks' gestation can be used for prenatal diagnosis of congenital fetal malformations and chromosomal abnormalities, as well as used as an additional criterion for making the decision on the necessity for artificial termination of pregnancy upon fetal medical indications.

Key words: free amino acids, pregnancy, congenital malformations, chromosomal abnormalities, fetus.

Author contributions: Keda L.N., Naumov A.V., Smirnov V.Yu. selection of clinical groups, sampling of material for research, statistical processing of data and determination of threshold diagnostic values, detection of amino acids in blood plasma, statistical analysis and development of a prognostic model.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

FOR CITATION:

Keda LN, Naumov AV, Smirnov VYu. Possibilities for prediction of congenital fetal malformations and chromosomal abnormalities based on the determination of the levels of free amino acids and their nitrogen-containing derivatives in blood plasma of pregnant women. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):152–158. (In Russ.)

Введение

Пренатальная диагностика врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода является исключительно важной составляющей дородового наблюдения, позволяя предотвратить рождение детей с тяжелыми, некорректируемыми пороками развития, с социально значимыми, смертельными генными и хромосомными заболеваниями, играет важную роль в снижении детской заболеваемости, инвалидизации и смертности [1, 2]. Система организации пренатального скрининга и внедрение современных технологий пренатальной диагностики, позволяющих выявлять на ранних этапах гестации наличие врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода, являются наиболее действенной мерой предупреждения рождения детей с врожденными аномалиями, несовместимыми с жизнью. Поздняя манифестация определенных патологических состояний, наличие врожденных пороков развития плода, сложных для диагностики, и отсутствие снижения частоты врожденных аномалий обуславливают поиск новых методов диагностики, профилактики и выявления факторов риска врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода.

Перинатальный период развития занимает важное место в онтогенезе и связан с глубокими биохимическими преобразованиями в системе «мать-плацента-плод» [3, 16]. Важную роль в биохимических

процессах организма человека занимают аминокислоты [4–6, 15]. Возрастание роли аминокислот при беременности связано с повышенной потребностью белка для обеспечения материнских тканей и роста плода, необходимостью поддержания доступности глюкозы — основного топлива для растущего плода [14], а также участием их в регуляторно-метаболических процессах, направленных на обеспечение роста и нормальных физиологических функций плода [13]. Содержание аминокислот в сыворотке крови матери изменяется при развитии осложнений беременности, характер изменений определяется патологией [7–9], поэтому исследование метаболического профиля биологических жидкостей и выявление его особенностей у беременных женщин, имеющих нарушения гестационного процесса, является важным для разработки новых эффективных подходов к раннему прогнозированию осложнений и более глубокому пониманию их патогенеза [9].

Однако данные о содержании свободных АК и их производных у беременных противоречивы и изучены недостаточно. Представляется целесообразным изучить аминокислотный статус плазмы беременных женщин с патологическими состояниями плода, требующими искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода, с целью установления их диагностической роли в выявлении врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода.

Цель исследования

Определить возможности прогнозирования и диагностики врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода на основании изучения уровней аминокислот и их азот-содержащих производных в плазме крови беременных женщин с наличием патологических состояний, требующих искусственного прерывания беременности.

Материал и методы

Для реализации поставленной цели нами обследованы 104 беременные женщины в сроках 13–22 недели, находящиеся на стационарном лечении в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» по поводу искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода (группа I) и 25 беременных женщин в сроках 13–22 недели, состоящих на учете в женской консультации № 2 г. Гродно, с физиологически протекающей беременностью (группа II — контрольная).

Показаниями для искусственного прерывания беременности у женщин группы I были диагностированные пренатально у 20,2 % женщин множественные врожденные пороки развития плода, у 29,8 % — врожденные пороки развития (ВПП) центральной нервной системы, у 9,6 % — ВПП сердечно-сосудистой системы, у 1,9 % — ВПП органов грудной клетки, у 2,9 % — ВПП желудочно-кишечного тракта, ВПП мочеполовой системы — у 4,8 %, ВПП скелетно-мышечной системы — у 7,7 % женщин, у 23,1 % — хромосомные аномалии.

Кровь для исследования аминокислот и их производных у пациентов группы I забиралась до искусственного прерывания беременности. Определение уровня свободных аминокислот и их производных в плазме проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC — high-performance liquid chromatography) на хроматографической системе Agilent 1100.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ «Statistica», 10.0 с использованием методов непараметрической статистики. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$. Для определения прогностических значений АК использовался ROC-анализ, для оценки эффективности — метод построения ROC-кривой [10].

Результаты и обсуждение

Пул свободных аминокислот плазмы крови является одной из интегральных характеристик состояния метаболизма, его формирование отражает всю совокупность анаболических и катаболических процессов в организме [5]. Если концентрация аминокислот в плазме падает ниже нормальных уровней, необходимые аминокислоты переносятся из клеток для пополнения их в плазме с целью поддержания их концентрации на достаточно постоянной величине [12].

В проведенном нами исследовании было выявлено, что уровни АК в плазме крови у беременных с врожденными пороками и хромосомными нарушениями плода (группа I) имеют общую направленность к повышению по сравнению с нормальной беременностью, о чем свидетельствует статистически значимое увеличение уровня суммарного пула АК на 15 % ($p < 0,001$), на 12,3 % ($p = 0,003$) — незаменимых АК, на 14,6 % ($p < 0,001$) — заменимых АК, а также статистически значимо более высокие уровни 14 из 26 включенных в исследование АК и их азот-содержащих производных: тирозина, триптофана, глутаминовой кислоты, аспарагина, серина, глицина, цитрулина, аланина, α -аминомасляной кислоты, метионина, изолейцина, лейцина, лизина и орнитина — по сравнению с показателями у женщин контрольной группы (таблица 1). При этом у беременных с патологическими состояниями плода ниже, чем в группе контроля, был уровень только одной АК — гидроксизина — в 5,4 раза ($p < 0,001$).

С помощью ROC-анализа нами определены пороговые значения АК для прогнозирования ВПП и хромосомных нарушений у плода. Выделено шесть АК, у которых при проведении ROC-анализа значение площади под ROC-кривой (AUC) было более 0,8: глицин (Gly), α -аминомасляная кислота (α -ABA), гидроксизин (HLys), глутаминовая кислота (Glu), цитрулин (Ctr), серин (Ser) (таблица 2).

Если уровень 3 любых из 6 приведенных АК соответствует диагностическому порогу, можно прогнозировать наличие ВПП или хромосомных нарушений у плода. Чувствительность составляет 82,7 %, специфичность — 96,0 %, точность диагностического теста — 85,3 %, прогностическая ценность положительного результата теста — 98,9 %, прогностическая ценность отрицательного результата теста — 57,1 %, отношение правдоподобий для «позитивов» LR+ — 20,67, отношение правдоподобий для «негативов» LR- — 0,18, AUC (95 % ДИ) 0,94 (0,90–0,98), $p < 0,001$.

Таблица 1 — Содержание аминокислот и их производных в плазме крови женщин исследуемых групп, мкмоль/л (Ме (25; 75 %))

Показатели	Группа I, n = 1 04	Группа II, n = 25	Статистическая значимость результатов
Тирозин (Tyr)	41,6 (35,3; 48,9)	36,8 (27,6; 38,4)	$U_{(I-II)} = 759, p = 0,002^*$
Триптофан (Trp)	88,0 (68,0; 105,6)	75,1 (65,9; 84,8)	$U_{(I-II)} = 850, p = 0,009^*$
Аспаргат (Asp)	76,8 (48,1; 108,3)	71,3 (65,3; 113,8)	$U_{(I-II)} = 1159, p = 0,403$
Глутаминовая кислота (Glu)	304,6 (237,7; 361,0)	203,4 (188,2; 232,1)	$U_{(I-II)} = 424, p < 0,001^*$
Аспарагин (Asn)	109,9 (82,0; 127,7)	84,7 (73,5; 92,6)	$U_{(I-II)} = 662, p < 0,001^*$
Серин (Ser)	149,8 (123,1; 181,6)	118,5 (102,9; 121,6)	$U_{(I-II)} = 506, p < 0,001^*$
Глутамин (Gln)	156,1 (96,9; 260,2)	198,6 (163,6; 247,6)	$U_{(I-II)} = 1018, p = 0,093$
Гистидин (His)	166,6 (120,6; 232,7)	148,9 (121,5; 173,8)	$U_{(I-II)} = 1032, p = 0,111$
Глицин (Gly)	207,5 (171,7; 263,8)	124,7 (107,4; 164,9)	$U_{(I-II)} = 365, p < 0,001^*$
Треонин (Thr)	408,3 (293,4; 479,8)	396,7 (305,1; 452,9)	$U_{(I-II)} = 1235, p = 0,701$
Цитруллин (Citr)	22,3 (16,9; 32,1)	13,6 (11,9; 14,8)	$U_{(I-II)} = 428, p < 0,001^*$
Аргинин (Arg)	199,2 (142,6; 225,1)	190,9 (182,2; 201,4)	$U_{(I-II)} = 1128, p = 0,307$
β -аланин (β Ala)	4,8 (2,7; 7,9)	4,9 (4,0; 26,0)	$U_{(I-II)} = 1025, p = 0,130$
Аланин (Ala)	520,7 (413,9; 683,2)	436,4 (395,5; 505,5)	$U_{(I-II)} = 818, p = 0,004^*$
Таурин (Tau)	185,3 (145,8; 222,0)	192,4 (141,8; 217,8)	$U_{(I-II)} = 1254, p = 0,786$
α -аминомасляная кислота (α АВА)	27,2 (21,7; 42,7)	14,4 (12,6; 21,5)	$U_{(I-II)} = 387, p < 0,001^*$
Этаноламин (EA)	12,7 (9,6; 16,7)	11,2 (8,9; 15,3)	$U_{(I-II)} = 1084, p = 0,199$
Валин (Val)	316,8 (263,8; 382,1)	288,5 (242,0; 321,0)	$U_{(I-II)} = 1010, p = 0,085$
Метионин (Met)	31,5 (27,4; 38,1)	25,7 (23,0; 30,2)	$U_{(I-II)} = 716, p = 0,001^*$
Цистатионин (Ctn)	9,0 (6,2; 12,0)	11,3 (6,1; 14,2)	$U_{(I-II)} = 998, p = 0,222$
Фенилаланин (Phe)	83,5 (69,4; 95,9)	75,0 (67,9; 83,1)	$U_{(I-II)} = 985, p = 0,061$
Изолейцин (Ile)	91,8 (76,6; 112,4)	78,6 (70,7; 88,7)	$U_{(I-II)} = 838, p = 0,006^*$
Гидроксилизин (HLys)	5,1 (3,5; 7,3)	27,4 (16,3; 79,3)	$U_{(I-II)} = 402, p < 0,001^*$
Лейцин (Leu)	141,0 (117,2; 167,5)	116,3 (105,8; 130,3)	$U_{(I-II)} = 690, p < 0,001^*$
Орнитин (Orn)	70,8 (54,4; 89,3)	43,7 (23,0; 77,0)	$U_{(I-II)} = 723, p = 0,001^*$
Лизин (Lys)	251,4 (197,4; 289,2)	166,9 (101,3; 231,7)	$U_{(I-II)} = 636, p < 0,001^*$
Суммарный пул АК	3780,4 (3329,0; 4163,5)	3214,3 (2912,8; 3474,6)	$U_{(I-II)} = 613, p < 0,001^*$
ПУЛ Заменяемых АК	2321,3 (2095,3; 2623,2)	2006,4 (1760,0; 2188,9)	$U_{(I-II)} = 603, p < 0,001^*$
ПУЛ Незаменяемых АК	1400,7 (1172,6; 1648,1)	1228,8 (1123,0; 1349,4)	$U_{(I-II)} = 801, p = 0,003^*$

* — статистически значимые различия между группами

Таблица 2 — Данные прогностически значимых аминокислот

Показатель	AUC	95 % ДИ AUC	P-значение	Диагностический порог	Чувствительность/ специфичность
Глицин (Gly)	0,85	0,78–0,92	< 0,001	165,7 мкмоль/л и более	78,8 % / 78,3 %
α -аминомасляная кислота α АВА	0,85	0,78–0,92	< 0,001	23,97 мкмоль/л и более	71,2% / 88,0%
Гидроксилизин (HLys)	0,85	0,77–0,92	< 0,001	11,07 мкмоль/л и менее	85,6 % / 76,0 %
Глутаминовая кислота (Glu)	0,84	0,76–0,91	< 0,001	274,47 мкмоль/л и более	64,4 % / 96,0 %
Цитруллин (Citr)	0,84	0,76–0,91	< 0,001	16,97 мкмоль/л и более	76,0 % / 88,0 %
Серин (Ser)	0,81	0,72–0,89	< 0,001	138,27 мкмоль/л и более	66,3 % / 96,0 %

Нами предложена прогностическая модель, основанная на том, что в плазме крови беременной в сроке 13–22 недели определяют концентрации 5-гидрокситриптофана, глицина, аспарагина и серина, рассчитывают значение прогностической функции Z по формуле:

$$Z = - 132,5 \times 5НТР + 0,019 \times Gly + 0,05 \times Asn - 0,037 \times Ser ,$$

где 5НТР — концентрация 5-гидрокситриптофана, мкмоль/л, Gly — концентрация глицина, мкмоль/л, Asn — концентрация аспарагина, мкмоль/л, Ser — концентрация

серина, мкмоль/л, и при значении Z, равном 0,26 или более, прогнозируется высокая вероятность врожденных аномалий у плода [11]. Исследование проводят однократно.

Данная прогностическая модель разработана на основании выполнения нескольких условий: минимальности значения AIC (информационного критерия Акаике), достоверности регрессионных коэффициентов, значения коэффициента детерминации > 50 %, воспроизводимости результатов при перестановочных тестах.

Для выбранной нами модели проведен ROC-анализ, выполнен расчет оптимальной точки разделения $P \geq 0,565$ и соответственно $Z = \ln(p/(1-p)) \geq 0,264$, для которой рассчитаны основные характеристики диагностического теста: чувствительность — 90 %, специфичность — 72 %, прогностическая ценность положительного результа

та (PPV) — 88,5 %, прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) — 75 %. Построена ROC характеристическая кривая и рассчитана площадь под ней, равная 0,898, 95 % ДИ = 0,833; 0,963 (95 % доверительный интервал AUC высчитывался по методу DeLong). Высокое значение AUC — 0,898 обеспечивает хорошее качество модели и таким образом значение Z может служить прогностическим индексом.

Для доказательства заявленного способа диагностики проведены исследования уровней АК у 60 пациенток группы I до искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода и 25 пациенток группы II. Распределение пациенток обеих групп в зависимости от значения прогностической функции представлено графически (рисунок 1).

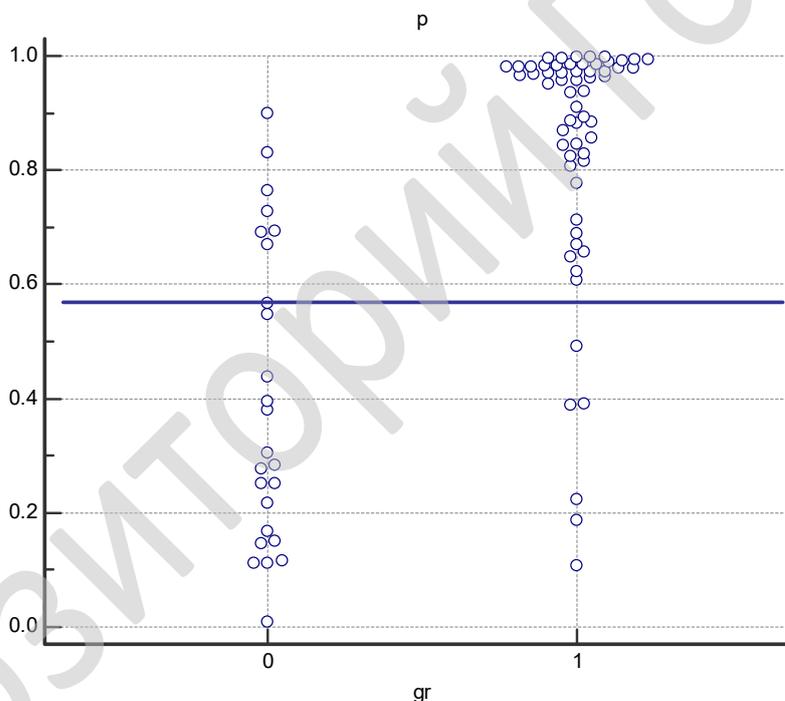


Рисунок 1 — Распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от значения P прогностической функции

Заключение

1. Установлено, что у женщин с осложненной беременностью (пороки развития плода, хромосомные нарушения) наблюдается значительное увеличение в плазме крови уровня многих аминокислот, причем как заменимых, так и незаменимых. Единственной аминокислотой, уровень которой снижается в несколько раз (5,4 раза, $p < 0,001$), является гидроксизин.

2. Уровни концентрации глицина 165,7 мкмоль/л и более, α-аминомасляной кислоты — 23,97 мкмоль/л и более, гидроксизина — 11,07 мкмоль/л и менее, глутаминовой кислоты — 274,47 мкмоль/л и более, цитрулина — 16,97 мкмоль/л и более, серина — 138,27 мкмоль/л и более являются диагностически значимыми пороговыми значениями. Определение в плазме беременной женщины диагностически значимых уровней 3 из 6 перечисленных аминокислот

кислот позволяет с точностью 85,3 % прогнозировать наличие врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода.

3. Значение Z, равное 0,26 или более, рассчитанное по предложенной прогностической модели на основании определения концентрации 5-гидрокситриптофана, глицина, аспарагина и серина в плазме крови беременной женщины в сроке 13–22 недели, позволяет прогнозировать высокую вероятность наличия врожденных аномалий у плода.

4. Исследование уровней аминокислот и их азот-содержащих производных в плазме беременных женщин в сроке 13–22 недели может быть использовано для пренатальной диагностики врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода, а также в качестве дополнительного критерия при принятии решения о необходимости искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельникова ВЮ, Додхоева МФ. Современные методы пренатальной диагностики и профилактики врожденных пороков развития центральной нервной системы плода. *Вестник Авиценны*. 2016;1:109-16.
2. Дюбкова ТП. Врожденные и наследственные болезни у детей: (причины, проявления, профилактика). Минск, РБ: Асобины; 2008. 48 с.
3. Погорелова ТН, Гунько ВО, Линде ВО. Трансплацентарный переход аминокислот и его влияние на «внутриутробное программирование» постнатальной патологии *Вопросы Гинекологии Акушерства и Перинатологии*. 2013;12(5):46-52.
4. Северина ЕС, ред. Биохимия. М, РФ: ГЭОТАР-МЕД; 2004. 748 с.
5. Шейбак ВМ, Горещкая МВ. Аминокислоты и иммунная система. Москва, РФ: Пальмир; 2010. 356 с.
6. Наумов АВ. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека. *Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета*. 2007;1(17):4-7.
7. Хлыбова СВ, Циркин ВИ. Содержание свободных аминокислот при физиологическом течении гестационного процесса и ряде акушерских осложнений. *Медицинский Альманах*. 2008;5:68-75.
8. Гутикова ЛВ. Содержание аминокислот в плазме крови у женщин с гестозом до родов и после них. *Российский Вестник Акушера Гинеколога*. 2012;6:10-3.
9. Плоцкий АР, Егорова ТЮ, Сидорова ЛН. Возможности прогнозирования и диагностики врожденных пороков развития плода на основе определения уровня гомоцистеина в плазме крови беременных женщин. *Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета*. 2009;1(25):56-8.
10. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва, РФ: Медиа Сфера; 2006. 312 с.
11. Кеда ЛН. и др. Способ прогнозирования врожденных аномалий развития плода. *Изобретения. Полезные модели. Промышленные образцы. Топологии интегральных микросхем*. 2020;4:46-4.
12. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 1097 p.
13. Thame MM et al. Adaptation of in vivo amino acid kinetics facilitates increased amino acid availability for fetal growth in adolescent and adult pregnancies alike. *Br J Nutr*. 2014;112:1779-86.
14. Kalhan S. et al. Glucose turnover and gluconeogenesis in human pregnancy. *J Clin Invest*. 1997;100(7):1775-81.
15. Kelly B, Pearce EL. Amino Assets: How Amino Acids Support Immunity. *Cell Metab*. 2020;32(2):154-75.
16. Camelo JS, Jorge SM, Martinez FE. Amino acid composition of parturient plasma, the intervillous space of the placenta and the umbilical vein of term newborn infants. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37:711-7.

REFERENCES

1. Mel'nikova VJu, Dodhoeva MF. Sovremennyye metody prenatal'noj diagnostiki i profilaktiki vrozhdennykh porokov razvitiya central'noj nervnoj sistemy ploda. *Vestnik Avicenny*. 2016;1:109-16. (in Russ.)
2. Dyubkova TP. Vrozhdennyye i nasledstvennyye bolezni u detey: (prichiny, proyavleniya, profilaktika). Minsk, RB: Asobiny; 2008. 48 p. (in Russ.)
3. Pogorelova TN, Gun'ko VO, Linde VO. Transplatsentarnyy perekhod aminokislot i ego vliyanie na «vnutriutrobnnoe programmirovaniye» postnatal'noy patologii *Voprosy Ginekologii Akusherstva i Perinatologii*. 2013;12(5):46-52. (in Russ.)
4. Severina ES, red. Biokhimiya. M, RF: GEOTAR-MED; 2004. 748 s. (in Russ.)
5. Sheybak VM, Goretskaya MV. Aminokisloty i immunnaya sistema. Moskva, RF: Pal'mir; 2010. 356 p. (in Russ.)
6. Naumov AV. Rol' narusheniy protsessov metilirovaniya i obmena metionina v patogeneze zabolevaniy cheloveka. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2007;1(17):4-7. (in Russ.)
7. Khylova SV, Tsirkin VI. Soderzhanie svobodnykh aminokislot pri fiziologicheskom techenii gestatsionnogo protsessa i ryade akusherskikh oslozhneniy. *Meditsinskiy Al'manakh*. 2008;5:68-75. (in Russ.)
8. Gutikova LV. Soderzhanie aminokislot v plazme krovi u zhenshchin s gestozom do rodov i posle nikh. *Rossiyskiy Vestnik Akushera Ginekologa*. 2012;6:10-3. (in Russ.)
9. Plotskiy AR, Egorova TYu, Sidorova LN. Vozmozhnosti prognozirovaniya i diagnostiki vrozhdennykh porokov razvitiya ploda na osnove opredeleniya urovnya gomotsisteina v plazme krovi beremennykh zhenshchin. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2009;1(25):56-8. (in Russ.)
10. Rebrova OYu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA. Moskva, RF: Media Sfera; 2006. 312 p. (in Russ.)
11. Keda LN. i dr. Sposob prognozirovaniya vrozhdennykh anomalii razvitiya ploda. *Izobreteniya*.

- Poleznye modeli. Promyshlennyye obraztsy. Topologii integral'nykh mikroskhem. 2020;4:46-4. (in Russ.)
12. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 1097 p.
 13. Thame MM et al. Adaptation of in vivo amino acid kinetics facilitates increased amino acid availability for fetal growth in adolescent and adult pregnancies alike. *Br J Nutr.* 2014;112:1779-86.
 14. Kalhan S. et al. Glucose turnover and gluconeogenesis in human pregnancy. *J Clin Invest.* 1997;100(7):1775-81.
 15. Kelly B, Pearce EL. Amino Assets: How Amino Acids Support Immunity. *Cell Metab.* 2020;32(2):154-75.
 16. Camelo JS, Jorge SM, Martinez FE. Amino acid composition of parturient plasma, the intervillous space of the placenta and the umbilical vein of term newborn infants. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37:711-7.

Поступила 07.09.2020

Received 07.07.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

Сведения об авторах:

Кеда Людмила Николаевна — главный специалист отдела медицинской помощи матерям и детям Главного управления организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Беларусь; e-mail: ludmila_keda@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2901-7960>

Наумов Александр Васильевич — к.м.н., доцент кафедры биохимии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-5459-783X>

Смирнов Виталий Юрьевич — к.б.н., доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-9162-0613>

Автор, ответственный за переписку:

Кеда Людмила Николаевна — e-mail: ludmila_keda@mail.ru

Information about authors:

Lyudmila N. Keda — Chief specialist at the Department of Medical Care for Mothers and Children of the Main Directorate of the Organization of Medical Care under the Ministry of Health of the Republic of Belarus; e-mail: ludmila_keda@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2901-7960>

Aleksandr V. Naumov — Associate Professor at the Biochemistry Department of the educational institution «Grodno State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-5459-783X>

Vitaly Yu. Smirnov — Senior researcher at the Research Laboratory of the educational institution «Grodno State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-9162-0613>

Corresponding author:

Lyudmila N. Keda — e-mail: ludmila_keda@mail.ru