

И.И. Крукиер¹, В.В. Авруцкая¹, М.А. Левкович¹,
А.В. Галусьяк¹, А.А. Григорьянц², А.А. Никашина¹



¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

²Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

Влияние продукции коллагена, активности коллагеназы и уровня аминокислот на формирование задержки роста плода у женщин с плацентарной недостаточностью

Обоснование. Согласно данным ВОЗ, в мире ежегодно рождается около 21 млн детей, имеющих малую массу тела. В настоящее время проблемы этиологии, диагностики и лечения задержки роста плода (ЗРП) весьма актуальны для акушерства и перинатологии. **Цель исследования** — изучить уровень коллагена, активность коллагеназы, а также содержание пролина, орнитина у пациенток с плацентарной недостаточностью в сыворотке крови матери, околоплодных водах, плаценте, пуповинной крови и показать их роль в формировании риска задержки роста плода (ЗРП). **Методы.** Обследовано 150 женщин, составивших две группы — контрольную (с неосложненным течением беременности, $n = 105$) и основную (с ЗРП, $n = 45$). Все исследования проводили в сыворотке крови, околоплодных водах, пуповинной крови и плаценте женщин указанных групп. Содержание коллагена и активности коллагеназы определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя наборы ELISA, USA. Определение аминокислот (пролина, орнитина) проводили методом капиллярного электрофореза на приборе «Капель-105» (Санкт-Петербург). **Результаты.** По итогам проведенного корреляционного анализа во всех изученных биожидкостях методом Спирмена с расчетом коэффициента ранговой корреляции (r) в группе женщин с задержкой роста плода были выявлены значимые корреляционные взаимосвязи между продукцией коллагена и активностью коллагеназы. Наиболее сильные взаимозависимости ($r = 0,85$; $p < 0,05$) обнаружены в сыворотке крови матери. **Заключение.** Установлена взаимосвязь между изученными показателями (коллагеном, коллагеназой, пролином, орнитинем) в сыворотке крови, околоплодных водах, пуповинной крови и плаценте женщин с плацентарной недостаточностью и установлена их роль в формировании ЗРП.

Ключевые слова: задержка роста плода, коллаген, коллагеназа, пролин, орнитин

Для цитирования: Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Левкович М.А., Галусьяк А.В., Григорьянц А.А., Никашина А.А. Влияние продукции коллагена, активности коллагеназы и уровня аминокислот на формирование задержки роста плода у женщин с плацентарной недостаточностью. Вестник РАМН. 2022;77(5):313–319. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2104>

313

I.I. Krukier¹, V.V. Avrutskaya¹, M.A. Levkovich¹, A.V. Galusyak¹, A.A. Grigoryants², A.A. Nikashina¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Influence of Collagen Production, Collagenase Activity and Amino Acids Level on Formation of Fetal Growth Restriction in Women with Placental Insufficiency

Rationale. According to WHO, about 21 million children are born annually in the world with low body weight. Currently, the problems of etiology, diagnosis and treatment of fetal growth retardation (FGR) are very relevant for obstetrics and perinatology. **Purpose** — to study the level of collagen (COL1) collagenase activity (MMP1), and content of proline, ornithine in the maternal blood serum, amniotic fluid, placenta and cord blood of patients with placental insufficiency, and to identify their role in the formation of fetal growth restriction (FGR) during early pregnancy. **Methods.** 150 women were examined, which made up 2 groups — control (with uncomplicated pregnancy, $n = 105$) and main (with IUGR, $n = 45$). All measurements were performed in maternal blood serum, amniotic fluid, placenta and cord blood of women of both groups. Collagen content and collagenase activity are determined by ELISA kits, USA. Determination of amino acids (proline, ornithine) was carried out by capillary electrophoresis on the device “Capel-105” (St. Petersburg). **Results.** As a result of the correlation analysis in the study of all biofluids by the Spearman method with the calculation of the rank correlation coefficient (r) in the group of women with FGR, significant correlations between collagen production and collagenase activity were revealed. The most pronounced interdependence ($r = 0.85$; $p < 0.05$) was found in the maternal blood serum. **Conclusions.** A relationship was found between the studied parameters (collagen, collagenase, proline, ornithine) in blood serum, amniotic fluid, cord blood and placenta of women with placental insufficiency and their role in the formation of fetal growth retardation was established.

Keywords: fetal growth retardation, collagen, collagenase, proline, ornithine

For citation: Krukier II, Avrutskaya VV, Levkovich MA, Galusyak AV, Grigoryants AA, Nikashina AA. Influence of Collagen Production, Collagenase Activity and Amino Acids Level on Formation of Fetal Growth Restriction in Women with Placental Insufficiency. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2022;77(5):313–319. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2104>

Обоснование

Рост плода — это сложные процессы, прежде всего зависящие от правильного взаимодействия компонентов системы «мать—плацента—плод». В ранние сроки беременности происходит инвазия ворсин, образованных цитотрофобластом, через децидуальный слой, что обеспечивает прикрепление плаценты к матке и создает условия для коммуникации между материнской кровью и межворсинчатым пространством.

Согласно данным ВОЗ, в мире ежегодно рождается около 21 млн детей, имеющих малую массу тела. Проблема этиологии, диагностики и лечения задержки роста плода (ЗРП) актуальны для акушерства и перинатологии. Кроме задержки физического развития отмечаются также особенности становления многих органов и систем новорожденного. Частота неврологических нарушений, по данным различных исследователей, варьирует от 10 до 45% [1, 2].

Разноречивость данных о частоте ЗРП обусловлена и тем, что до настоящего времени нет единого мнения относительно определения этого осложнения. Высокая доля частоты ЗРП зарегистрирована у авторов, которые включали в это понятие все случаи рождения маловесных детей, не исключая конституционально и генетически обусловленные [3], а ее диагностика является одной из наиболее сложных в акушерстве. Несмотря на достаточно широкий спектр этиологических факторов, ретроспективный анализ свидетельствует, что почти в 50% случаев ЗРП фактор риска выявить не удастся, что позволяет рекомендовать всем беременным проходить тщательное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование.

Установлено, что наиболее частой причиной нарушения состояния плода во время беременности, в том числе и главной причиной ЗРП, является плацентарная недостаточность (ПН). От 20 до 30% всех случаев ЗРП развивается на фоне этого осложнения [4].

Известно, что из трех основных типов коллагена более 90% составляет именно 1 тип (COL1), представленный в сосудах, сердце, коже и т.д. Значимость ранней диагностики и профилактики ЗРП при наличии нарушений в работе функциональной системы коллагенообразования очевидна. При продолжительном воздействии повреждающих факторов нарастает активация металлопротеиназ с разрушением эластических свойств сосудов, повышением периферического сопротивления [5].

Таким образом, ферментативно-морфологические особенности формируются и распространяются на все капиллярно-соединительнотканые структуры или клеточно-биохимические комплексы соединительной ткани, роль которых многообразна. Их значимость состоит в том, что через них осуществляется контроль над состоянием коллагенообразующей системы и биосинтезом коллагенового белка.

Не вызывает сомнения, что в различные периоды индивидуального развития и при различных физиологических состояниях организма меняется и потребность в аминокислотах. Аминокислоты выполняют жизненно необходимую для организма роль «строительного материала» в биосинтезе специфических тканевых белков, ферментов, пептидных гормонов и т.д. Важная роль аминокислот как незаменимых субстратов в метаболических процессах неразрывно связана с их функцией как регуляторов многих биохимических и физиологических реакций (пластического, энергетического обмена и др.). Так,

пролин играет определенную роль в составе основного белка соединительной ткани — коллагена, а также влияет на развитие плаценты и плода за счет усиления плацентарного транспорта питательных веществ, ангиогенеза и синтеза белка [6].

При беременности важное значение имеет орнитин, принимающий участие в синтезе соматотропного гормона и отвечающий за рост плода, а также пролиферацию, стимуляцию биосинтеза ДНК и РНК [7].

Цель исследования — изучить уровень коллагена (COL1), активность коллагеназы (ММП1), а также содержание пролина и орнитина у пациенток с ПН в сыворотке крови матери, околоплодных водах, плаценте, пуповинной крови и показать их роль в формировании ЗРП.

Методы

Дизайн исследования

Нами было проведено одноцентровое, одномоментное, контролируемое, рандомизированное исследование. В результате простой рандомизации из 960 наблюдавшихся беременных женщин путем случайной выборки было отобрано 150 пациенток, из которых сформированы две группы — основная и контрольная. В контрольную группу вошли 105 пациенток с неосложненным течением беременности и в основную — 45 женщин с ЗРП (рис. 1).

Критерии соответствия

Критерий включения в основную группу — беременность, осложненная ПН и задержкой роста плода в III триместре беременности.

Критерии исключения:

- эндокринная патология и инфекционные процессы органов малого таза в стадии декомпенсации;
- пороки развития плода;
- отслойка нормально расположенной плаценты;
- оболочечное прикрепление пуповины;
- обвитие пуповиной плода;
- аномалии пуповины;
- многоплодная беременность.

Условия проведения

Исследование выполнялось на базе клинических и научных подразделений Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России (НИИАП).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 2020 по 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

Все исследования были проведены в соответствии с приказом Минздрава России от 20.11.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и включали клинические, клинико-лабораторные и клинико-инструментальные методы обследования. Наблюдение за беременными осуществлялось в поликлиническом отделении НИИАП.

Роды в группе женщин с ЗРП (основная) через естественные родовые пути происходили в сроках 37–38 нед. Плановое оперативное родоразрешение проведено у 5 пациенток (11,1%) в связи с заключением смежных специ-

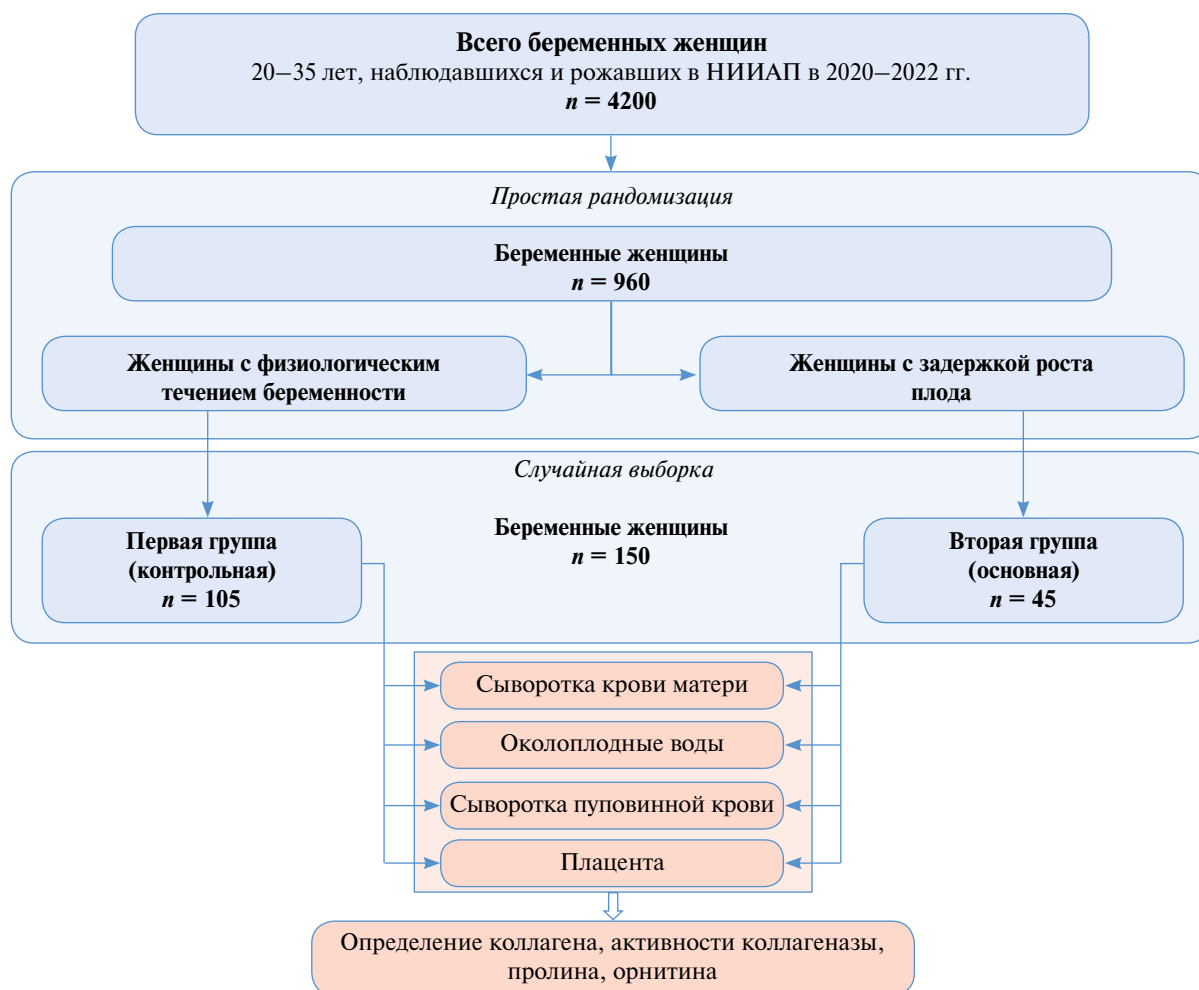


Рис. 1. Дизайн исследования

алистов. Экстренное кесарево сечение по показаниям со стороны плода проведено у 12 (26,6%) женщин из-за нарушений фетоплацентарной гемодинамики.

Были также обследованы новорожденные от женщин представленных групп. В обследование входили оценка физического, неврологического статуса, оценка по шкале Апгар, КЩС пуповинной крови.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Основным исходом исследования явилось установление взаимосвязи между изученными показателями (коллагеном, коллагеназой, пролином, орнитином) в сыворотке крови, околоплодных водах, пуповинной крови и плаценте женщин с неосложненной беременностью и ПН и установление их роли в формировании задержки роста плода.

Анализ в подгруппах. Обследовано 150 женщин, разделенных на две группы — контрольную и основную. В основную включены беременные женщины с ПН ($n = 45$). Контрольную группу составили первородящие первобеременные женщины ($n = 105$).

Методы регистрации исходов

Материалом для исследования служили сыворотка крови, взятой у пациенток накануне родов, амниотическая жидкость (взятая в родах), пуповинная кровь новорожденных (взятая сразу после рождения из плодового конца пуповины системой для забора пуповинной крови), а также ткань плаценты, полученная после родов. Все действия проходили при соблюдении холодового режима,

образцы для исследования хранились в морозильной камере (Sanuo, Япония) при температуре (-80°C).

Содержание коллагена 1 типа (COL1) и активность металлопротеиназы MMP-1 (коллагеназы) определяли иммуноферментными наборами ELISA, USA. Данные наборы имеют высокую чувствительность и специфичность для определения COL1 и MMP-1. Не обнаружено значимой кросс-реактивности и интерференции с аналогами. Все исследования проводили в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Количественное определение аминокислот (пролина, орнитина) проводили методом капиллярного электрофореза на приборе «Капель-105» (Санкт-Петербург) с переменной полярностью. В работе нами был использован немодифицированный кварцевый капилляр с внешней полиамидной пленкой общей длиной 60 см и внутренним диаметром 75 мкм. Получение электронных спектров поглощения выполнено на спектрофотометре Cary 50 Scan. Сбор и обработку данных осуществляли, применяя программу IBM PC «Мультихром», АО «Амперсенд» [8].

Этическая экспертиза

Данные исследования одобрены этическим комитетом НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ (протокол №3 от 11 февраля 2020 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 6.0, фирма StatSoft, Inc.) и «Мегастат». Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по *t*-критерию Стьюдента (при нормальном распределении по Хи-квадрату). Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Всего было обследовано 150 пациенток, составивших две группы. Основную группу составили 45 беременных с диагнозом ПН, родоразрешенных в сроки 37–38 нед. В контрольную группу вошли 105 пациенток с неосложненным течением беременности и родов в 38–40 нед. Средний возраст рожениц был сопоставим в обеих группах — $22,5 \pm 0,5$ года ($p < 0,05$).

Основные результаты исследования

С целью определения состояния плода при установлении диагноза ЗРП беременным женщинам проводились контроль доплерометрии фетоплацентарного кровотока (ДПМ) и кардиотокография (КТГ) каждые 2 нед. Нарушение маточно- и фетоплацентарной гемодинамики отмечалось у 65% беременных.

На основании результатов ультразвуковой фетометрии определяли степень ЗРП.

В нашем исследовании отставание показателей фетометрии от нормативных составляло 2–3 нед. Полученные результаты исследования продукции коллагена, активности коллагеназы, а также содержания пролина и орнитина в околоплодных водах и сыворотке крови матери представлены на рис. 2.

Следует отметить, что в сыворотке крови уровень коллагена был снижен на 87% ($p < 0,01$), а активность коллагеназы повышалась на 36% ($p < 0,01$) по сравнению с контролем. В околоплодных водах наблюдалась противоположная ситуация: уровень коллагена увеличивался на 34% ($p < 0,01$), а активность коллагеназы уменьшалась на 63% ($p < 0,01$). Можно предполагать, что активирован-

ная форма коллагеназы (ММП1), которая была увеличена в сыворотке крови, расщепляет коллаген I типа (COL1) и ведет к его деградации [9, 10].

В плаценте и пуповинной крови уровень коллагена и активность коллагеназы имели противоположную динамику по сравнению с сывороткой крови матери (рис. 3). Содержание коллагена в плацентарной ткани увеличивалось на 57% ($p < 0,01$) и 25% ($p < 0,05$) соответственно, а активность коллагеназы снижалась на 42% ($p < 0,01$) и 48% ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными данными. Аномальное отложение коллагена в плаценте ведет к снижению экспрессии ММП1, что способствует возникновению фиброза данной ткани [11].

Что касается динамики содержания аминокислот, то продукция пролина и орнитина во всех изучаемых биожидкостях и ткани плаценты была снижена. Так, уровень пролина снижался в сыворотке крови матери на 42% ($p < 0,05$), в околоплодных водах — на 64% ($p < 0,01$), в пуповинной крови — на 74% ($p < 0,01$) и в большей степени в плаценте (снижение составило 100%) по сравнению с группой контроля.

Продукция орнитина, как и пролина, более всего уменьшалась также в ткани плаценты (на 52%, $p < 0,01$), далее следуют околоплодные воды (на 45%, $p < 0,01$) и пуповинная кровь (на 27%, $p < 0,05$).

Изменение содержания аминокислот при ЗРП может регулироваться различными путями: скоростью образования их в самой плацентарной ткани, путем поступления из крови матери, а также в различных реакциях обмена (между плацентой и околоплодной средой).

Имеется ряд работ, в которых указывается на активный транспорт аминокислот через гемохориальную плаценту с помощью специфических транспортных систем, находящихся в плазматических мембранах синцитиотрофобласта [12].

Не вызывает сомнения, что потребность растущего организма в указанных аминокислотах очень высока, поэтому такая низкая концентрация в хорионе пролина и орнитина приводит, очевидно, к развитию ЗРП.

Дополнительные результаты исследования

Оценка по шкале Апгар у новорожденных на 1–5-й мин в группе контроля составила в среднем 8–9 баллов.

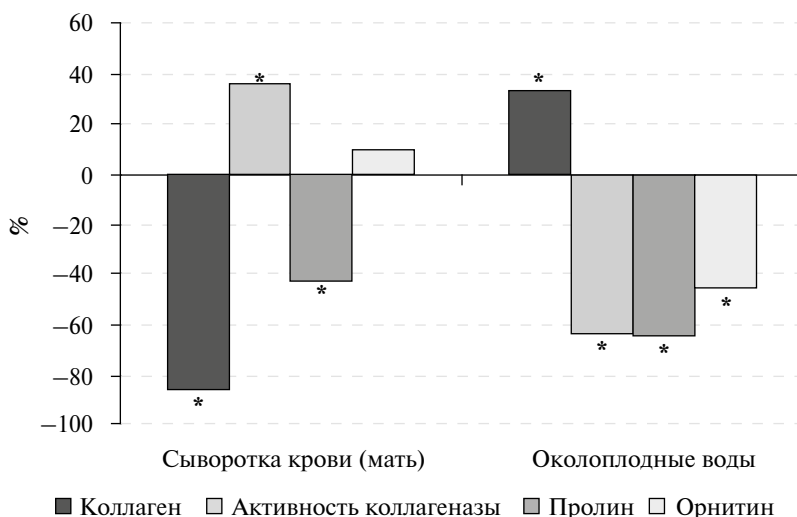


Рис. 2. Динамика коллагена, активности коллагеназы, содержания пролина и орнитина в сыворотке крови и околоплодных водах у женщин с ЗРП, %

Примечание. * — достоверность отличий от показателей при физиологической беременности ($p < 0,05$).

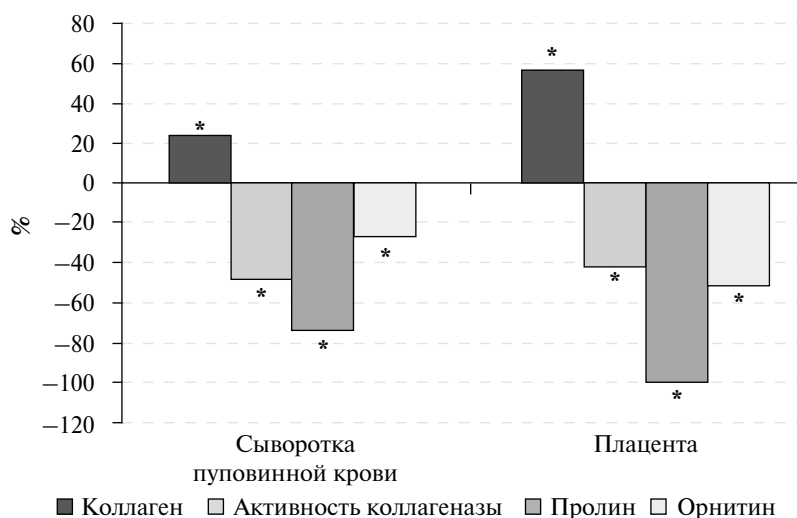


Рис. 3. Динамика коллагена, активности коллагеназы, содержания пролина и орнитина в пуповинной крови и плаценте у женщин с ЗРП, %

Примечание. * — достоверность отличий от показателей при физиологической беременности ($p < 0,05$).

В группе женщин с ЗРП оценка новорожденных составила на 1-й мин — 6–7 баллов, на 5-й мин — 7–8 баллов за счет снижения мышечного тонуса и рефлексов, а также цвета кожных покровов. Масса тела новорожденных детей контрольной группы составила 3600 ± 220 г, длина — $52,0 \pm 1,0$ см. Показатели роста-весовых параметров в группе с ЗРП — 2500 ± 210 г и $45,0 \pm 1,5$ см.

У новорожденных от матерей с ЗРП по данным кислотно-щелочного состояния пуповинной крови выявлено снижение парциального давления и сатурации кислорода, а также показателей рН крови пуповины, что, вероятно, свидетельствовало о наличии выраженных изменений гипоксически-метаболического характера.

Все родильницы и их новорожденные контрольной группы выписаны на 3–4-е сут в удовлетворительном состоянии.

В отделение патологии новорожденных было переведено 13 (28,9%) новорожденных основной группы на второй этап выхаживания.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений, возникших в результате проведения исследования, не отмечено.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

На основании изученных показателей расширены представления о механизмах формирования ЗРП у пациенток с ПН, что даст возможность разработки алгоритма оптимального ведения беременных женщин с данной патологией.

Обсуждение основного результата исследования

Следует отметить, что коллаген продуцируется на материнско-плодовой поверхности. Высокая экспрессия коллагена на границе раздела матери и плода может регулировать дифференцировку и иммунную функцию клеток в децидуальной оболочке, что способствует успешной имплантации [13].

Плацента является важным органом для роста и развития плода. В период раннего развития плаценты инвазия вневорсинчатого трофобласта в плацентарное ложе недо-

статочна. В этой ишемической и бескислородной среде ворсинки претерпевают ряд изменений, таких как отложение коллагена.

Известно, что аномальная экспрессия коллагена в ткани плаценты может наблюдаться у пациенток с преэклампсией. Известно также, что выработка коллагена I типа (COL1) увеличивается в условиях гипоксии, что приводит к снижению экспрессии коллагеназ ММП1 [14].

У наблюдаемых нами пациенток с ПН также имеет место гипоксия. Наличие последней и выявленный нами дисбаланс в продукции коллагена и активности коллагеназы, очевидно, могут привести к ЗРП.

Метаболизм пролина и коллагена играет решающую роль в поддержании клеточного гомеостаза. Нарушение регуляции обмена пролина лежит в основе механизма некоторых заболеваний соединительной ткани. Обнаруженный нами низкий уровень пролина, вероятно, связан с дефицитом пролидазы (фермента, гидролизующего пролин), что может нарушать функцию глутаматергических нейронов. Во многих случаях дефицит этого фермента сопровождается развитием умственной отсталости у детей [15].

Пролин играет важную роль в регуляции экспрессии генов, факторов транскрипции, клеточных окислительно-восстановительных реакций, синтеза орнитина, аргинина и коллагена.

В результате проведенного корреляционного анализа методом Спирмена с расчетом коэффициента ранговой корреляции (r) и вычислением его средней ошибки в группе женщин с ЗРП на фоне ПН выявлены следующие взаимосвязи. Наиболее значимые коэффициенты корреляций обнаружены между коллагеном и активностью коллагеназы: в сыворотке крови он составил $r = -0,85$ ($p < 0,05$), в околоплодных водах — $r = -0,75$ ($p < 0,05$), в пуповинной крови — $r = 0,72$ ($p < 0,05$), в плаценте — $r = -0,78$ ($p < 0,05$).

Между аминокислотами пролином и орнитином, напротив, была обнаружена менее значимая корреляционная взаимосвязь. Так, в околоплодных водах и плаценте она была положительной и составила $r = 0,61$ ($p < 0,05$), в плаценте — $r = 0,68$ ($p < 0,01$), а в пуповинной крови ее уровень был отрицательный ($r = -0,46$).

Можно полагать, что выявленные нами изменения в уровне изученных аминокислот приводят к нарушению процессов имплантации и плацентации. Регуляция

этих процессов происходит в результате сложнейших взаимодействий большого количества белков, аминокислот и других биоактивных веществ, которые опосредуют в маточно-плацентарном комплексе адгезию, инвазию и пролиферацию клеток [16]. Резкое нарушение инвазии трофобласта, модификация формирования первичных и вторичных ворсин ведут к нарушению становления гемохориального кровообращения и, по-видимому, могут закончиться формированием ПН и ЗРП.

Ограничения исследования

Следует констатировать, что ограничениями исследований можно считать то, что все пациентки находились под наблюдением в НИИАП и представляли Южный федеральный округ, т.е. полученные результаты могут быть значимыми на региональном уровне.

Заключение

Осложненная плацентарной недостаточностью и задержкой роста плода беременность сопровождается значительными сдвигами в продукции изученных показателей.

Проанализировав полученные результаты с применением корреляционного анализа, можно судить об участии изученных биоактивных веществ в гестационном процессе, более глубоко вникнуть в механизм этого участия и сделать определенные выводы.

Выявленные нами взаимозависимости, приводящие к дисбалансу регуляторных процессов и компенсаторных механизмов, определяют осложнения течения беременности и в дальнейшем состояние новорожденного.

Проведенные исследования показывают, что метаболические изменения у беременных с ПН возникают на различных уровнях (системном и локальном) и приводят к развитию ЗРП.

На основании изученных показателей расширены представления о механизмах формирования ЗРП у па-

циенток с ПН, что обусловит возможность разработки алгоритма оптимального ведения беременных женщин с данной патологией.

Следует отметить, что ведущее место в проведении лечебных мероприятий данной патологии беременности занимает лечение основного заболевания или осложнения, на фоне которого сформировалась ЗРП. Ранняя диагностика ЗРП, проведение терапии согласно клиническому протоколу, определение оптимальных сроков родоразрешения, адекватное наблюдение и коррекция предсказуемых постнатальных осложнений позволят существенно улучшить показатели заболеваемости и смертности новорожденных с ЗРП.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках НИР «Биохимические и иммунологические аспекты формирования нарушений в репродуктивной системе “мать–плацента–плод” и выявление предикторов акушерской патологии» (2021–2023), финансирование за счет средств госзадания №121070200066-7 от 02.07.2021.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией.

Участие авторов. И.И. Крукиер — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи; В.В. Авруцкая — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи; М.А. Левкович — анализ полученных данных, написание текста статьи; А.В. Галусяк — сбор и обработка материала; А.А. Григорьянц — сбор и обработка материала; А.А. Никашина — статистическая обработка данных. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е. Большие решения для маленького плода // *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* — 2021. — Т. 77. — № 3. — С. 7–9. [Radzinsky VE. Big solutions for a small fetus. *Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyuybrak.* 2021;3(77):7–9. (In Russ.)]
2. Игнатко И.В., Денисова Ю.В., Филиппова Ю.А., и др. Дифференциальная диагностика ранней и поздней форм синдрома задержки развития плода // *Уральский медицинский журнал.* — 2020. — Т. 12. — № 195. — С. 91–97. [Ignatko IV, Denisova YV, Filippova JA, et al. Differential diagnosis of early and late forms of fetal development delay syndrome. *Ural Medical Journal.* 2020;12(195):91–97. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.12.22>
3. Ганичкина М.Б., Мантрова Д.А., Кан Н.Е., и др. Ведение беременности при задержке роста плода // *Акушерство и гинекология.* — 2017. — № 10. — С. 5–11. [Ganichkina MB, Mantrova DA, Kan NE, et al. Pregnancy management complicated by untrauterine growth restriction. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017;10:5–11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2017.10.5-11>
4. Стрижаков А.Н., Мирющенко М.М., Игнатко И.В., и др. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска // *Акушерство и гинекология.* — 2017. — № 7. — С. 34–44. [Strizhakov AN, Miryushchenko MM, Ignatko IV, et al. Prediction of fetal growth restriction syndrome in high-risk pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017;7:34–44. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2017.7.34-44>
5. Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С. Жесткость сосудистой стенки с позиций повреждения соединительной ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Фундаментальные исследования.* — 2013. — № 5. — С. 189–195. [Kats YaA, Parkhonyuk EV, Akimova NS. The stiffness of the vascular wall as the damage of the connective tissue in cardiovascular diseases. *Fundamental'nyye issledovaniya.* 2013;5:189–195. (In Russ.)]
6. Liu N, Dai Z, Zhang Y, et al. Maternal L-proline supplementation enhances fetal survival, placental development, and nutrient transport in mice. *Biol Reprod.* 2019;100(4):1073–1081. doi: <https://doi.org/10.1093/biolre/iy240>
7. Saviano F, Lovato T, Russo A, et al. Ornithine-derived oligomers and dendrimers for in vitro delivery of DNA and ex vivo transfection of skin cells via saRNA. *J Mater Chem B.* 2020;8(22):4940–4949. doi: <https://doi.org/10.1039/d0tb00942c>
8. Нарезная Е.В., Аскалепова О.И., Крукиер И.И., и др. Количественное определение L-пролина в биологическом материале методом капиллярного зонного электрофореза // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2011. — № 1. — С. 7–9. [Narezhnaya EV, Askalepova OI, Krukier II, et al. L-proline assay in biological material by capillary zone electrophoresis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2011;1:7–9. (In Russ.)]

9. Lin C, He H, Cui N, et al. Decreased uterine vascularization and uterine arterial expansive remodeling with reduced matrix metalloproteinase-2 and -9 in hypertensive pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(1):H165–H80. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00602.2019>
10. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;147:1–73. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>
11. Ducray JF, Naicker T, Moodley J. Pilot study of comparative placental morphometry in pre-eclamptic and normotensive pregnancies suggests possible maladaptations of the fetal component of the placenta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;156:29–34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.12.038>
12. Погорелова Т.Н., Линде В.А., Крукиер И.И., и др. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложненной беременности. — СПб.: Гиппократ, 2012. — 304 с. [Pogorelova TN, Linde VA, Krukiyer II, et al. *Molekulyarnyye mekhanizmy regulyatsii metabolicheskikh protsessov v platsente pri fiziologicheskoy protekayushchey i oslozhnennoy beremennosti.* Sankt-Peterburg: Gippokrat; 2012. 304 s. (In Russ.)]
13. Shi J-W, Lai Z-Z, Yang H-L, et al. Collagen at the maternal-fetal interface in human pregnancy. *Int J Biol Sci.* 2020;16(12):2220–2234. doi: <https://doi.org/10.7150/ijbs.45586>
14. Li W, Cui N, Mazzuca MQ, et al. Increased vascular and uteroplacental matrix metalloproteinase-1 and -7 levels and collagen type I deposition in hypertension in pregnancy: role of TNF-alpha. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;313(3):H491–H507. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00207.2017>
15. Karna E, Szoka L, Huynh TYL, et al. Proline-dependent regulation of collagen metabolism. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(10):1911–1918. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03363-3>
16. Авруцкая В.В., Крукиер И.И., Погорелова Т.Н., и др. Амниотическая жидкость и ее роль в оценке состояния внутриутробного плода. — М.: Медицина, 2022. — 160 с. [Avrutskaya VV, Krukier II, Pogorelova TN, et al. *Amniotic fluid and its role in assessing the state of the intrauterine fetus.* Moscow: Meditsina; 2022. 160 s. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Крукиер Ирина Ивановна, д.б.н. [*Irina I. Krukier*, PhD in Biology]; адрес: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29 [address: 29, per. Nakhichevanskiy, 344022, Rostov-on-Don, Russia]; e-mail: biochem@niiar.ru, SPIN-код: 4975-1350, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4570-6405>

Авруцкая Валерия Викторовна, д.м.н., доцент [*Valeriya V. Avrutskaya*, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: v.avrutskaya@niiar.ru, SPIN-код: 9495-9702, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6399-5007>

Левкович Марина Аркадьевна, д.м.н., доцент [*Marina A. Levkovich*, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: xlma@mail.ru, SPIN-код: 2964-0480, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8047-7148>

Галусьяк Алина Васильевна, аспирант [*Alina V. Galusyak*, PhD Student]; e-mail: galusyak.alina@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2338-6375>

Григорьянц Армен Александрович, к.м.н. [*Armen A. Grigoriants*, MD, PhD]; e-mail: mr.vanhelsink@mail.ru, SPIN-код: 6945-4464, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9333-2578>

Никашина Анастасия Александровна, к.б.н. [*Anastasiya A. Nikashina*, PhD in Biology]; e-mail: laigash@yandex.ru, SPIN-код: 6693-3430, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-9093>