

DOI: 10.15690/vramn561

М.Т. Луценко, И.А. Андриевская

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск, Российская Федерация

# Трансаминирование в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты рожениц, перенесших обострение цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности

**Цель исследования:** установить закономерности нарушений трансаминирования в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты после перенесенного обострения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в третьем триместре беременности. **Методы:** обследовано 30 рожениц с обострением ЦМВИ на сроке 25–28 нед беременности. Гамма-глутамилтрансферазу в периферической крови определяли спектрофотометрическим методом, белок Hsp70 и каспаза-3 в гомогенате плаценты — серологическими методами, активность глутаматдегидрогеназы и пиридоксаль-5-фосфатдегидрогеназы на срезах плаценты — гистохимическим методом по З. Лойда, апоптотические изменения ядер синцитиотрофобласта — по ISEL-методу. **Результаты:** в периферической крови ЦМВ-серопозитивных рожениц выявлено снижение в 1,30 раза гамма-глутамилтрансферазы; гистохимически на срезах плаценты установлено снижение содержания продуктов реакции на пиридоксаль-5-фосфатдегидрогеназу в 2,14 раза, на глутаматдегидрогеназу — в 1,57; в гомогенате плаценты отмечалось увеличение содержания каспазы-3 в 2,8 и снижение белка Hsp70 в 2,6 раза; количество апоптотически измененных ядер в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты увеличилось в 4 раза. **Заключение:** обострение ЦМВИ на сроке 25–28 нед беременности приводит к нарушению обмена аминокислот в плаценте, что вызывает структурно-функциональные и метаболические перестройки и является одной из причин замедления роста и недостаточности развития плода.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, трансаминирование, синцитиотрофобласт.

(Для цитирования: Луценко М.Т., Андриевская И.А. Трансаминирование в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты рожениц, перенесших обострение цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (6): 621–626. Doi: 10.15690/vramn561)

621

## Обоснование

В процессе жизнедеятельности клеток в большом количестве могут накапливаться аминокислоты, не задействованные в синтезе белков и других производных, что нарушает метаболизм клеток и в результате

избыточного накопления аминокислот (NH<sub>2</sub>-группа) вызывает деструктивные процессы [1–3]. Это можно наблюдать в случае нарушения процесса трансаминирования — реакции переноса α-аминогруппы с аминокислоты на α-кетокислоту, в результате чего образуются новая кетокислота и новая аминокислота. Эти

М.Т. Lutsenko, I.A. Andriyevskaya

Far-Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, Russian Federation

## Transamination In Syncytiotrophoblast of Placenta Villi in Parturient Women Suffered the Acute Form of CMV Infection at the Third Trimester of Gestation

**Aim:** to study the process of proteins transamination in syncytiotrophoblast of placenta villi of women who suffered the acute form of cytomegalovirus (CMV) infection during pregnancy. **Methods:** 30 pregnant women with CMV infection recurrence at the 25–28<sup>th</sup> week of pregnancy were examined. The activity of γ-glutamyltransferase in the peripheral blood of pregnant women was determined by spectrophotometry at the device «Stat-Fax-2100» (The USA). Hsp-70 and caspase-3 in placenta homogenate were found out with serological methods. The activity of glutamatdehydrogenase and pyridoxal-5-phosphatase was studied with histochemical method of Z. Loyd at the placenta slice of parturient women. The apoptotic changes in syncytiotrophoblast nuclei were defined by ISEL-method. **Results.** The peripheral blood of CMV-seropositive parturient women showed a reduction of γ-glutamyltransferase in 1.30 times. Histochemically we identified the reduction of reaction products' concentration in response to pyridoxal-5-phosphate by 2.14 times, to glutamatdehydrogenase by 1.57 times. At the same time there was an increase of caspase-3 in 2.8 times and reduction of Hsp70 in 2.6 times in placenta homogenate. The number of apoptotic changes in syncytiotrophoblast nuclei increased by 4 times. **Conclusion.** Worsening of CMV infection in the period 25–28 weeks of pregnancy leads to disruption of amino acid metabolism in the placenta, causing structural and functional and metabolic adjustment, and is one of the reasons for slow growth and lack of development of the fetus.

**Key words:** cytomegalovirus infection, transamination, syncytiotrophoblast.

(For citation: Lutsenko M.T., Andriyevskaya I.A. Transamination In Syncytiotrophoblast of Placenta Villi in Parturient Women Suffered the Acute Form of CMV Infection at the Third Trimester of Gestation. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (6): 621–626. Doi: 10.15690/vramn561)

реакции катализируются трансаминазами. Коферментом трансаминаз является пиридоксаль-5-фосфат — промежуточный переносчик аминогрупп от аминокислоты на кетокислоту [4–6]. Аминокислота с помощью трансаминазы присоединяется к пиридоксальфосфату аминной группой с тем, чтобы на втором этапе этого процесса передать ее на  $\alpha$ -кетокислоту, в результате чего будет сформирована новая аминокислота. Наиболее часто в большом количестве находят глутаминовую  $\alpha$ -аминокислоту [7].

В результате работы аминотрансфераз аминный азот аминокислот переходит в состав глутамата, поэтому в цитоплазме может накапливаться большое количество глутаминовой кислоты, что приводит к дестабилизации многих метаболических процессов в клетках. Однако значительная часть глутамата с помощью транслоказ попадает в митохондрии, где подвергается дезаминированию с помощью глутаматдегидрогеназы [8–10]. Вся эта цепь может нарушиться, если токсически действующие факторы будут подавлять активность трансаминаз и таких ферментов, как глутаматдегидрогеназа.

**Цель исследования:** установить закономерности нарушений трансаминирования в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты после перенесенного обострения итотомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности.

## Методы

### Дизайн исследования

В ретроспективное исследование были включены 55 рожениц на сроке беременности 37–38 нед и их новорожденные.

### Критерии соответствия

Критерии включения в основную группу рожениц: лабораторно подтвержденное молекулярно-биологическими и серологическими методами исследования обострение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) на сроке 25–28 нед беременности, наличие в периферической крови рожениц на момент исследования титра антител IgG к ЦМВ 1:1600, стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции.

К критериям исключения относили первичную ЦМВИ, обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии и инфекций, передающихся половым путем.

### Условия проведения

Исследование выполнено в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких и акушерском отделении патологии беременности при ДНЦ ФПД, а также в гинекологическом отделении ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница» (г. Благовещенск). Обследованы 55 рожениц и их 55 новорожденных, из них 30 ЦМВ-серопозитивных рожениц на сроке 37–38 нед беременности с обострением ЦМВИ на сроке 25–28 нед и титром иммуноглобулинов (Ig) класса G к ЦМВ на момент исследования 1:1600 (основная группа) и 25 ЦМВ-серонегативных рожениц на тех же сроках беременности (контрольная группа). Новорожденные от матерей основной и контрольной групп прошли соответствующую рандомизацию.

### Продолжительность исследования

Работу проводили в период 2012–2014 гг.

### Исходы исследования

**Основной исход исследования:** в качестве основного оцениваемого результата рассматривали процесс трансаминирования в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты от женщин с обострением ЦМВИ на сроке 25–28 нед беременности и титром антител IgG к ЦМВ на момент исследования 1:1600.

**Дополнительный исход исследования:** дана клиническая характеристика новорожденных от матерей с обострением ЦМВИ на сроке 25–28 нед беременности.

### Методы регистрации исходов

У обследованных рожениц взятие крови проводили из локтевой вены в стандартные вакуумные пробирки с коагулянтом в количестве 5 мл для выполнения реакции с целью получения мононуклеарных клеток. Для серологических и спектрофотометрических методов исследования использовали кровь, не содержащую антикоагулянтов. Выделение мононуклеарных клеток крови для полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводилось с использованием раствора фиколл-урографина плотностью 1,077 г/мл (коммерческие наборы НПО «ДНК-технология», Россия). Серологические исследования проводили в парных сыворотках с интервалом 10–14 сут.

Активность гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом (коммерческие наборы «Диакон-ДС», Россия).

Определение типоспецифических антител классов IgG и IgM к ЦМВ, титра антител IgG к ЦМВ и индекса avidности антител IgG к ЦМВ проводили иммуноферментным методом (коммерческие наборы «Вектор-Бест», Россия); ДНК ЦМВ — методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе ДТ-96 (коммерческие наборы НПО «ДНК-технология», Россия).

Гомогенат плаценты для серологических исследований готовили по общепринятой методике [11].

Активность каспазы-3 и белок Hsp70 в гомогенате плаценты определяли иммуноферментным методом (коммерческие наборы Bender Med System, Австрия).

Гистохимические исследования в плаценте выполняли на срезах плаценты, приготовленных на замораживающем микротоме. Активность пиридоксаль-5-фосфатдегидрогеназы и глутаматдегидрогеназы определяли по методу З. Лойда [12]. Содержание  $\text{NH}_2$ -групп в синцитиотрофобласте выявляли на парафиновых срезах плаценты гистохимически по методу Ясума и Итчикава [13]. Препараты исследовали с помощью цифрового микроскопа MEIJI (Япония), связанного с компьютером по программе Scion (США). При определении плотности продуктов реакции постоянно сохранялся одинаковой величины зонд (0,1×0,1). Единица измерения — условная единица.

Морфологическую детекцию апоптоза проводили на парафиновых срезах плаценты по метке концевых фрагментов ДНК при помощи ISEL-метода.

### Этическая экспертиза

Обследование проводили с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008) и Правил клинической практики в Российской Федерации, утвержденных приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД (решение № 103 от 03.06.2015) в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепризнан-

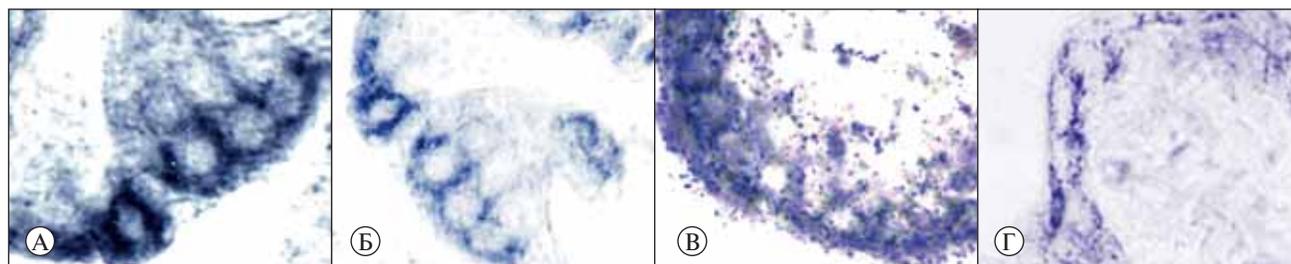


Рис. 1. Зрелая плацента, беременность 37 нед. Гистохимическая реакция по Лойда.  $\times 400$

*Примечание.* А — высокая активность пиридоксаль-5-фосфатдегидрогеназы в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты (контрольная группа); Б — активность пиридоксаль-5-фосфатдегидрогеназы в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты снижена (ЦМВИ, обострение на сроке 26–27 нед беременности); В — высокая активность глутаматдегидрогеназы в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты (контрольная группа); Г — активность глутаматдегидрогеназы в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты снижена (ЦМВИ, обострение на сроке 26 нед беременности).

ными нормами международного права. Все женщины подписали письменное информированное согласие.

### Статистический анализ

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v.6.0 (StatSoft Inc., США). Для определения достоверности различий использовали непарный параметрический критерий Стьюдента. Для определения достоверности различий в случае негауссовых распределений — непарметрические критерии Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни. Критический уровень значимости был принят за 5% ( $p = 0,05$ ). Данные представлены как среднее арифметическое ( $M$ )  $\pm$  стандартная ошибка среднего арифметического ( $m$ ).

## Результаты

### Участники исследования

В основную группу вошли 30 ЦМВ-серопозитивных рожениц на сроке 37–38 нед беременности с обострением ЦМВИ на сроке 25–28 нед и титром антител IgG к ЦМВ на момент исследования 1:1600. Контрольную группу составили 25 ЦМВ-серонегативных рожениц. Новорожденные от матерей-участниц исследования отнесены к соответствующим группам.

Средний возраст рожениц основной группы составил  $24,6 \pm 0,4$  года и значимо не отличался от контрольной группы —  $23,7 \pm 0,3$  года ( $p > 0,05$ ).

### Основные результаты исследования

В ходе исследования установлено, что в группе серопозитивных рожениц с обострением ЦМВИ на сроке 25–28 нед беременности и титром антител IgG на момент исследования 1:1600 активность гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови достоверно снижалась до  $23,2 \pm 0,38$  Е/л ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой ( $30,0 \pm 0,25$  Е/л).

При морфологическом исследовании плаценты от женщин основной группы выявлено нарушение состояния процессов трансаминирования и окислительного дезаминирования L-глутаминовой кислоты, выраженное подавлением активности пиридоксаль-5-фосфатдегидрогеназы до  $32,4 \pm 2,1$  усл. ед. (контрольная группа —  $55,35 \pm 3,00$  усл. ед.,  $p < 0,001$ ; рис. 1 а, б) и глутаматдегидрогеназы до  $39,70 \pm 1,90$  усл. ед. (контрольная группа —  $62,5 \pm 2,3$  усл. ед.,  $p < 0,001$ ; рис. 1 в, г). Параллельно на тех же срезах плаценты в цитоплазме синцитиотрофобласта ворсинок определялась высокоактивная

реакция на  $NH_2$ -группы по сравнению с контрольной группой (рис. 2 а, б).

При анализе содержания каспазы-3 и белка Hps70 в гомогенате плаценты от женщин основной группы выявлено изменение их показателей до  $103,7 \pm 3,9$  (контрольная группа —  $26,7 \pm 1,5$  нг/мл;  $p < 0,01$ ) и  $22,30 \pm 0,90$  нг/мл (контрольная группа —  $56,10 \pm 0,60$  нг/мл;  $p < 0,01$ ), соответственно.

При исследовании морфофункционального состояния плаценты в основной группе в большинстве ворсинок выявлялись признаки деструкции синцитиотрофобласта, которые выражались повышением количества апоптотически измененных ядер до  $5,0 \pm 0,03\%$  (контрольная группа —  $1,5 \pm 0,06\%$ ,  $p < 0,01$ ; рис. 3) и появлением многочисленных крупных вакуолей в цитоплазме (рис. 4).

Следовательно, нарушение процессов трансаминирования и окислительного дезаминирования L-глутаминовой кислоты при обострении ЦМВИ на сроке 25–28 нед беременности приводит к изменению обмена аминокислот как в организме матери, так и в тканях плаценты. Вследствие этого нарушаются морфоструктура и функциональное состояние фетоплацентарного барьера, тормозятся рост и развитие плода.

### Дополнительные результаты исследования

В основной группе 25 (82,9%) детей родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Арга 7–10 баллов, в состоянии асфиксии средней степени

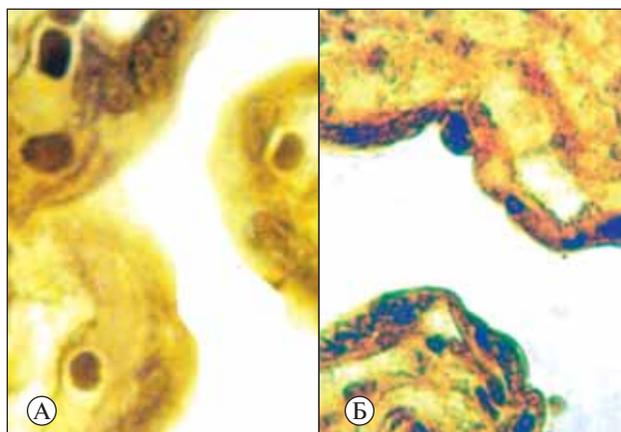
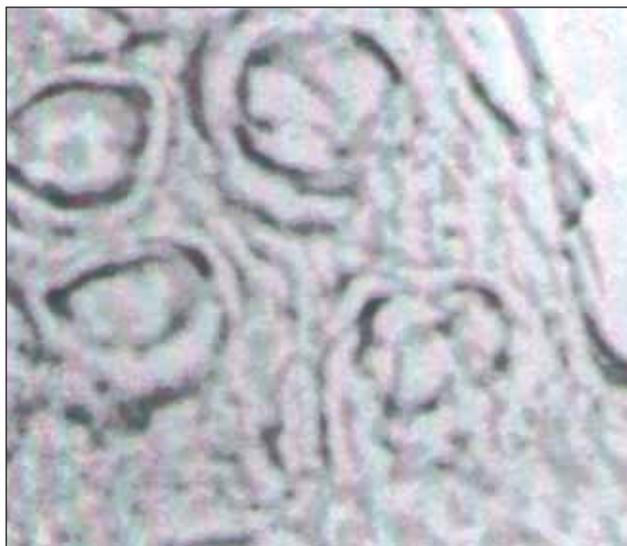


Рис. 2. Зрелая плацента, беременность 37 нед. Гистохимическая реакция по Ясума и Итчикава.  $\times 1000$

*Примечание.* А — в синцитиотрофобласте ворсинок слабая реакция на  $NH_2$ -группы (контрольная группа); Б — в синцитиотрофобласте ворсинок содержится большое количество  $NH_2$ -групп (ЦМВИ, обострение на сроке 26–27 нед беременности).



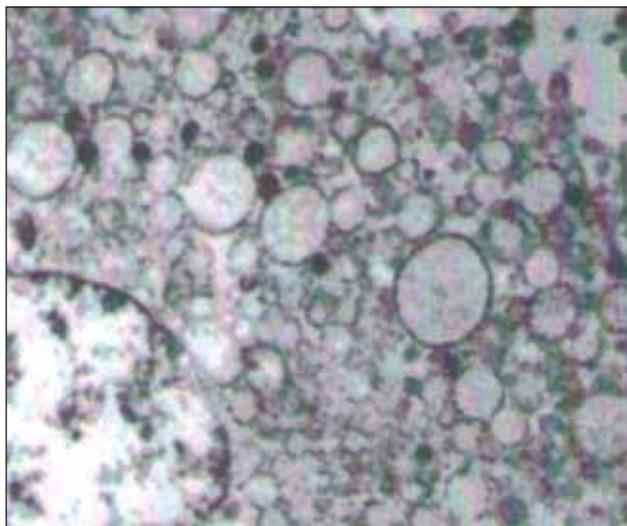
**Рис. 3.** Зрелая плацента, беременность 37 нед (ЦМВИ, обострение на сроке 26–27 нед беременности)

*Примечание.* В синцитиотрофобласте ворсинок большое количество апоптотически измененных ядер. Иммуногистохимическая реакция по ISEL-методу.  $\times 1000$ .

624

родилось 5 (17,1%). У всех детей, родившихся в асфиксии средней степени, на 5-й мин оценка по шкале Аргга была выше по сравнению с оценкой на 1-й мин. Средняя оценка новорожденных основной группы по шкале Аргга на 1-й мин составила  $7,29 \pm 0,11$  баллов, в контрольной —  $7,52 \pm 0,10$  ( $p < 0,05$ ). Через 5 мин оценка новорожденных по шкале Аргга составила  $8,05 \pm 0,15$  и  $8,41 \pm 0,14$  баллов в группах, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Средний показатель массы тела новорожденных основной группы составил  $3233,0 \pm 17,8$  г, что достоверно не отличалось от контрольной группы —  $3355,0 \pm 18,2$  г ( $p > 0,05$ ). В основной группе родились двое недоношенных детей с массой тела до 2000 г и 3 недоношенных весом 2000–2499 г. Пятеро (16,4%) детей основной группы имели массу тела 2500–2999 г, низкую массу тела при рождении — 3 (8,6%); гипотрофия новорожденного I сте-



**Рис. 4.** Зрелая плацента, беременность 37 нед (ЦМВИ, обострение на сроке 26–27 нед беременности)

*Примечание.* В цитоплазме синцитиотрофобласта ворсинок большое количество крупных вакуолей, формируемых на фоне низкого содержания белка Hps70. Электронная микроскопия.  $\times 12\,000$ .

пени диагностирована у 3 (9,2%) ( $p < 0,01$ ). В контрольной группе только 1 (3,0%) ребенок имел низкую массу тела ( $p < 0,01$ ).

В раннем неонатальном периоде частота заболеваний новорожденных в основной группе составила 90,1%. В структуре преобладали инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода, в том числе везикулез (у 4), конъюнктивит (у 3), пиодермия новорожденного (у 2). Не выявлено ни одного случая врожденной ЦМВИ у детей. Нарушения церебрального статуса новорожденного в основной группе проявились перивентрикулярными кистами (у 10), ишемией мозга (у 8), расширением боковых желудочков (у 7). Дыхательные расстройства новорожденного диагностированы у 5 недоношенных детей, а также у 4, родившихся в умеренной асфиксии, и у 2 с аспирационным синдромом при многоводии у матери. Замедленный рост и недостаточность питания плода отмечались только у новорожденных основной группы.

### Обсуждение

Реакция трансаминирования играет большую роль в обмене аминокислот. Ферменты аминотрансферазы функционируют как в процессах катаболизма, так и биосинтеза аминокислот. Трансаминирование — заключительный этап синтеза заменимых аминокислот из соответствующих  $\alpha$ -кетокислот, если они в данный момент необходимы клеткам.

Первая стадия этого процесса завершается присоединением аминогруппы от первого субстрата аминокислоты. На второй стадии пиридоксаминофосфат соединяется с кетокислотой и передает аминогруппу на кетокислоту, образуя новую аминокислоту, если она необходима клетке в данный момент. В реакции трансаминирования образуется глутаминовая кислота, которая затем подвергается непосредственному окислительному дезаминированию под действием глутаматдегидрогеназы [14].

В случае снижения активности глутаматдегидрогеназы в тканях накапливается значительное количество L-глутаминовых аминокислот, в том числе глутамата, которые токсически действуют на метаболизм органа. В настоящее время в зарубежной литературе накопилось достаточно убедительных сведений, что при нарушении активности гамма-глутамилтрансферазы и глутаматдегидрогеназы развиваются кардиоваскулярные [15–17] и печеночные расстройства [18–20]. Большой интерес вызывает характер процессов трансаминирования в плаценте в период гестации, поскольку нарушение дезаминирования будет затрагивать не только метаболические процессы в синцитиотрофобласте, но и оказывать влияние на развитие плода. Работ, освещающих данные вопросы, в настоящее время в литературе не найдено. Наше внимание привлекли случаи обострения ЦМВИ в период гестации, поскольку цитомегаловирус, проникая через фетоплацентарный барьер, подавляя процессы трансаминирования, может обуславливать серьезные нарушения в метаболизме тканей развивающегося плода.

Наши исследования показали, что обострение ЦМВИ на сроке гестации 25–28 нед приводит к нарушению трансаминирования и окислительного дезаминирования L-глутаминовой кислоты в плаценте беременной женщины. Это может быть связано с цитотоксическим действием белков тегумента ЦМВ на белоксинтетическую функцию плаценты, в том числе и на активность пиридоксаль-5-фосфатдегидрогеназы и глутаматдегидрогеназы.

Формируемое при обострении ЦМВИ снижение активности пиридоксаль-5-фосфатдегидрогеназы в цитоплазме синцитиотрофобласта нарушает процесс переноса  $\text{NH}_2$ -групп на  $\alpha$ -кетокислоты, что изменяет образование новых L-аминокислот. Кроме того, на нарушение метаболизма аминокислот в плаценте указывает уменьшение активности глутаматдегидрогеназы, обеспечивающей дезаминирование глутамата как в цитоплазме, так и в митохондриях синцитиотрофобласта.

Следовательно, обострение ЦМВИ на сроке 25–28 нед беременности является фактором, провоцирующим накопление в цитоплазме синцитиотрофобласта большого количества L-глутаминовых аминокислот, в том числе глутамата, что нарушает метаболизм и вызывает дезорганизацию структур фетоплацентарного барьера.

Дополнительным маркером дезорганизации цитоплазмы синцитиотрофобласта при обострении ЦМВИ может стать белок Hsp70. Снижение его содержания в плаценте вызывает нарушение конформации и нативных свойств белков цитоплазмы синцитиотрофобласта, что проявляется усилением его вакуолизации. Следует указать и на то, что при обострении ЦМВИ в плаценте повышается проапоптотическая активность каспазы-3, индуцирующая апоптотические изменения ядер.

Таким образом, в результате исследования установлена роль ЦМВИ в нарушении обмена аминокислот, что вызывает структурно-функциональные и метаболические изменения в плаценте. Следствием этого является замедление роста и недостаточности развития плода, отмечаемые у новорожденных от матерей с обострением ЦМВИ.

### Заключение

Обострение ЦМВИ на сроке 25–28 нед гестации оказывает повреждающее действие на структуру и ферментативные свойства синцитиотрофобласта ворсинок плаценты. Снижение активности пиридоксаль-5-

фосфатдегидрогеназы и глутаматдегидрогеназы вызывает нарушение формирования новых аминокислот и накопление в цитоплазме и митохондриях глутамата, что усиливает токсическое действие антигенов ЦМВ на ферментативные системы синцитиотрофобласта. Наблюдаемое при этом уменьшение содержания белка Hsp70 в плаценте вызывает изменение конформационных процессов при формировании белков цитоплазмы, способствуя ее деструкции. При этом инициация каспазы-3 приводит к изменению структуры ДНК ядер синцитиотрофобласта, что в свою очередь нарушает белоксинтетическую функцию плаценты.

Таким образом, структурно-функциональные и ферментативные нарушения процессов трансаминирования и окислительного дезаминирования в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты, формируемые под влиянием ЦМВИ, вызывают замедление роста и недостаточность развития плода, что в антенатальном периоде проявляется снижением адаптивных возможностей у новорожденного.

### Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках НИР 059: «Механизмы повреждающего действия цитомегаловирусной инфекции на ключевые этапы органогенеза плода и морфофункциональное состояние фетоплацентарного комплекса на различных этапах гестации», финансирование за счет средств Федерального агентства научных организаций.

### Конфликт интересов

Авторы рукописи декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### ЛИТЕРАТУРА

- Kelly A, Stanley C. Disorders of glutamate metabolism. *Men Retard Dev Disabl Res Rev.* 2011;7:287–295. doi: 10.1002/mrdd.1040
- Комов ВП, Шведова ВН. Биохимия. М.: Дрофа. 2004. 640 с.
- Whitfield J. Gamma glutamyltransferase. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2001;38:263–355. doi: 10.1080/20014091084227
- Браунштейн АЕ, Шемякин ММ. Теория процессов аминокислотного обмена, катализируемых пиридоксальными ферментами. М., 1953. 393 с.
- Filipowicz A, Wolowicz S. Bioconjugates of PAMAM dendrimers with trans retinal pyridoxal and pyridoxal phosphate. *Int J Nanomedicine.* 2012;7:4819–4828. doi: 10.2147/IJN.S34175
- Nichols TW, Gaiteri C. Mortons foot and pyridoxal-5 phosphate deficiency: denetically linked traits. *Med Hypotheses.* 2014;83(6):644–648. doi: 10.1016/j.mehy.2014.09.003
- Stumvoll M, Perriell G, Meyer C. Role of glutamine in human carbohydrate metabolism in kidney and other tissue. *Kidney Int.* 1999;55:778–792. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.055003778.x
- Sookolan S, Pirola C. Alanine and aspartate aminotransferase and glutamine cycling pathway: Their roles in pathogenesis of metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;78(29):3779–3781. doi: 10.3748/wjg.v18.i29.3775
- Strasak A, Kelleher C, Klenk J. Longitudinal change in serum gamma glutamyltransferase and cardiovascular disease mortality: a prospective population based study in 76,113 Austrian adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1857–1865. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.170597
- Trebery J, Banh S, Weihrach D. Intertissue differences for the role of glutamate-gehydrogenas in metabolism. *Neurochem Res.* 2014;3(3):516–526. doi: 10.1007/s11064-013-0998-z
- Луценко МТ, Андриевская ИА, Дорофиевко НН. Оценка роли белка Hsp70 в синцитиотрофобласте плаценты при обострении герпес-вирусной инфекции в период гестации. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2011;39:13–16.
- Лойда З, Гроссрау Р, Шиблер Т. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы. М. 1962. 270 с.
- Пирс Э. Гистохимия. М.: Изд-во иностранной литературы. 1962. 944 с.
- Ananieva EA, Patel C, Drake C, Powell JD. Cytosolic branched chain aminotransferase regulates mTORc1 signaling and glycolytic metabolism in CD4+T-cell. *J Biol Chem.* 2014;289(27):18793–18804. doi: 10.1074/jbc.M114.554113
- Emdin M, Passoino C, Michelassi C, Donato L. Association between gamma-glutamyltransferase in coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2009;136:80–85. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.030
- Lee DH, Silventoinen K, Hu G. Serum gamma glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle aged men and women. *Eur Heart J.* 2006;27:2170–2176. doi: 10.1093/eurheartj/ehl086

17. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H. Gamma glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation*. 2005;112:2130–2137. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552547
18. Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Smith G. Gamma glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British women's Heart and Health Study and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2729–2735. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.152298
19. Brosnan M, Brosnan J. Hepatic glutamate metabolism: a tale of 2 hepatocytes. *Amer Clin Nutr*. 2009;90:857–861. doi: 10.3945/ajcn.2009.27462Z
20. Hermanussen M, Tresguerres J. Does the thrifty phenotype result from chronic glutamate intoxication. *J Perinatal Med*. 2003;31:311–326.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Луценко Михаил Тимофеевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов при неспецифических заболеваниях легких ДНЦ ФПД

**Адрес:** 675000, Благовещенск, ул. Калинина, д. 22, **тел.:** +7 (4162) 77-28-15, **e-mail:** lucenkomt@mail.ru

**Андриевская Ирина Анатольевна**, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов при неспецифических заболеваниях легких ДНЦ ФПД

**Адрес:** 675000, Благовещенск, ул. Калинина, д. 22, **тел.:** +7 (4162) 77-28-16, **e-mail:** irina-andrievskaja@rambler.ru