Российский вестник акушера-гинеколога
2023, Т. 23, №5, с. 13-18
https://doi.org/10.17116/rosakush20232305113

Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist
2023, vol. 23, №5, pp. 13-18
https://doi.org/10.17116/rosakush20232305113

Дисбаланс плацентарных циклических и ациклических нуклеотидов и модификация их взаимосвязи с обменом регуляторных газотрансмиттеров при преждевременных родах

© Т.Н. ПОГОРЕЛОВА, Н.А. ДРУККЕР, И.И. КРУКИЕР, А.А. НИКАШИНА, Н.В. ПАЛИЕВА, М.А. ЛЕВКОВИЧ, В.В. АВРУЦКАЯ

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель исследования. Изучить обмен нуклеотидов и клеточных газотрансмиттеров в плаценте и выяснить их роль в генезе преждевременных родов.
Материал и методы. Обследованы 55 пациенток, составивших две группы: в 1-ю (контрольную) группу вошли 27 клинически здоровых женщин с неосложненным течением беременности и родами в срок (39—40 нед). Во 2-ю (основную) группу включили 28 пациенток, у которых развилась спонтанная родовая деятельность в сроке 34—37 нед. Для определения содержания ациклических, циклических нуклеотидов и реакций обмена газотрансмиттеров в плаценте использовали спектрофотометрические, радиоиммунологические методы, иммуноферментный анализ.
Результаты. Установлено, что развитие преждевременных родов происходит на фоне снижения содержания ациклических нуклеотидов и нуклеозидов: аденозинтрифосфорной кислоты, аденозиндифосфорной кислоты, аденозина, что сопровождается усилением энергодефицита, а также усилением активности адениндезаминазы, модификацией активности аденозиндезаминазы — регуляторов интенсивности кровотока и кислородного обеспечения плаценты. Кроме того, снижается уровень циклических нуклеотидов, активность их циклаз и протеинкиназ. При преждевременных родах в плаценте обнаружена корреляция между показателями нуклеотидного обмена и многофункциональными газотрансмиттерами: оксидом азота, оксидом углерода, сероводородом и содержанием их ферментов — NO-синтазы, гистидиндекарбоксилазы и цистатионин-b-синтазы.
Заключение. Дисбаланс нуклеотидного обмена на фоне нарушения продукции регуляторных газотрансмиттеров может способствовать преждевременному развитию родовой деятельности. Выявленные нарушения расширяют наши представления о молекулярных механизмах формирования этой акушерской патологии и позволяют рассматривать их в качестве важных составляющих патогенеза преждевременных родов.

Ключевые слова: *преждевременные роды, плацента, циклические и ациклические нуклеотиды, газотрансмиттеры.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Погорелова Т.Н. — https://orcid.org/0000-0002-0400-0652
Друккер Н.А. — https://orcid.org/0000-0002-0400-0652
Крукиер И.И. — https://orcid.org/0000-0003-4570-6405
Никашина А.А. — https://orcid.org/0000-0001-8099-9093
Палиева Н.В. — https://orcid.org/0000-0003-2278-5198
Левкович М.А. — https://orcid.org/0000-0001-8047-7148
Авруцкая В.В. — https://orcid.org/0000-0001-6399-5007
Автор, ответственный за переписку: Крукиер И.И. — e-mail: biochem@rniiap.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Погорелова Т.Н., Друккер Н.А., Крукиер И.И., Никашина А.А., Палиева Н.В., Левкович М.А., Авруцкая В.В. Дисбаланс плацентарных циклических и ациклических нуклеотидов и модификация их взаимосвязи с обменом регуляторных газотрансмиттеров при преждевременных родах. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2023;23(5):13–18. https://doi.org/10.17116/rosakush20232305113

Imbalance of placental cyclic and acyclic nucleotides and modification of their relationship with the metabolism of regulatory gas-transmitters in preterm labor

© T.N. POGORELOVA, N.A. DRUKKER, I.I. KRUKIER, A.A. NIKASHINA, N.V. PALIEVA, M.A. LEVKOVICH, V.V. AVRUTSKAYA

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective. To study the exchange of nucleotides and cellular gas-transmitters in the placenta and to find out their role in the genesis of preterm labor.
Material and methods. Fifty-five patients were examined and made up two groups: the 1st (control) group included 27 clinically healthy women with uncomplicated pregnancy and labor at term (39—40 weeks). The 2nd (main) group included 28 pa-patients who developed spontaneous labor at 34—37 weeks' gestation. Spectrophotometric, radioimmunological methods and immunoenzyme analysis were used to determine the content of acyclic and cyclic nucleotides and gas-transmitter exchange reactions in the placenta.

Results. It was found that the development of preterm labor occurs against the background of a decrease in the content of acyclic nucleotides and nucleosides: adenosine triphosphoric acid, adenosine diphosphoric acid, adenosine, which is accompanied by increased energy deficiency, as well as increased activity of adenine deaminase, modification of adenosine deaminase activity — regulators of blood flow intensity and oxygen supply of the placenta. In addition, the level of cyclic nucleotides, the activity of their cyclase's and protein kinases decreases. In preterm labor, a correlation was found in the placenta between the indicators of nucleotide metabolism and multifunctional gas transmitters: nitric oxide, carbon monoxide, hydrogen sulphide and the content of their enzymes — NO-synthase, histidine decarboxylase and cystathionine-synthase.
Conclusion. The imbalance of nucleotide metabolism against the background of impaired production of regulatory gas-transmitters may contribute to the premature development of labor activity. The revealed disorders expand our ideas about the molecular mechanisms of formation of this obstetric pathology and allow us to consider them as important components of the pathogenesis of preterm labor.

Keywords: *preterm labor, placenta, cyclic and acyclic nucleotides, gas transmitters.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Pogorelova T.N. — https://orcid.org/0000-0002-0400-0652
Drukker N.A. — https://orcid.org/0000-0002-0400-0652
Krukier I.I. — https://orcid.org/0000-0003-4570-6405
Nikashina A.A. — https://orcid.org/0000-0001-8099-9093
Palieva N.V. — https://orcid.org/0000-0003-2278-5198
Levkovich M.A. — https://orcid.org/0000-0001-8047-7148
Avrutskaya V.V. — https://orcid.org/0000-0001-6399-5007
Corresponding author: Krukier I.I. — e-mail: biochem@rniiap.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Pogorelova TN, Drukker NA, Krukier II, Nikashina AA, Palieva NV, Levkovich MA, Avrutskaya VV. Imbalance of placental cyclic and acyclic nucleotides and modification of their relationship with the metabolism of regulatory gas-transmitters in preterm labor. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2023;23(5):13–18. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/rosakush20232305113

Введение

Проблема преждевременных родов (ПР), отличающихся высокими перинатальной заболеваемостью и смертностью, остается весьма актуальной в современном акушерстве [1—3]. Это обусловливает необходимость дальнейшего исследования молекулярных причин, приводящих к преждевременному развитию родовой деятельности, что будет способствовать совершенствованию современных методов его прогнозирования [4].

Формирование и дальнейшее развитие беременности во многом зависит от функционирования системы мать—плацента—плод, в которой важное место занимает плацента. Для ее химического состава, как и многих эмбриональных тканей, характерно высокое содержание нуклеиновых кислот — активных компонентов клеточного протеосинтеза. Значительную роль в плаценте играет также метаболизм структурных компонентов нуклеиновых кислот — нуклеотидов [5]. Ациклические нуклеотиды (аденозинтрифосфорная кислота — АТФ, аденозиндифосфорная кислота — АДФ, аденозинмонофосфорная кислота — АМФ) участвуют прежде всего в регуляции нормального энергообеспечения плаценты, и, как следствие, всего фетоплацентарного комплекса [6]. Более многочисленные функции выполняют циклические нуклеотиды (цАМФ и циклическая гуанозинмонофосфорная кислота — цГМФ), которые рассматриваются как вторичные мессенджеры (передатчики) в системе поступления информации от внешнего (первичного) сигнала к соответствующим рецепторам. Регуляторное действие циклических нуклеотидов осуществляется с помощью ферментов протеинкиназ, влияющих на свойства очень большого количества белков различных субклеточных фракций [7]. В связи с этим модификация активности протеинкиназ сопровождается нарушением многих метаболических реакций.

В свою очередь интенсивность продукции нуклеотидов может регулироваться различными медиаторами, особое место среди которых занимают газотрансмиттеры: оксид азота (NO), оксид углерода (CO), сероводород (H_2S). Они оказывают фундаментальное влияние на состояние клеточных функций в качестве регуляторов систем внутри- и межклеточной сигнализации и коммуникации [8—10]. Выяснение их взаимосвязи с нуклеотидами плаценты поможет уточнить молекулярные механизмы изменения содержания и обмена как циклических, так и ациклических нуклеотидов, и их структурных компонентов.

Цель исследования — изучение обмена нуклеотидов и клеточных газотрансмиттеров в плаценте для выяснения их роли в патогенезе ПР.

Материал и методы

В проспективное исследование были включены 55 женщин в возрасте от 23 до 33 лет, составивших две группы. В контрольную группу вошли 27 клинически здоровых женщин с неосложненным течением беременности и родами в срок (39—40 нед). Основную группу составили 28 женщин, у которых развилась спонтанная родовая деятельность в сроке беременности 34—37 нед. По возрасту, индексу массы тела, социально-экономическому уровню жизни, соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезу, а также по факторам угрозы развития ПР пациентки обследуемых групп были сопоставимы. С помощью ультразвукового исследования с цервикометрией трансвагинальным доступом измерялась длина шейки матки, которая у всех беременных была больше 25 мм. В обеих группах преобладали первородящие: в основной группе они соста-

вили 60,7%, в контрольной — 62,9%. В анамнезе прерывание беременности по желанию женщин было в 23,2 и 21,5% случаев соответственно в основной и контрольной группах. Из исследования исключались пациентки с тяжелой экстрагенитальной и генитальной патологией, воспалительно-инфекционными процессами, беременностью, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, с аутоиммунной патологией и не дававшие информированное согласие на расширенный протокол обследования.

Материалом для исследования служила ткань плаценты, взятая сразу после родов при соблюдении холодового режима (температура 2—4 °С). В безбелковых экстрактах плаценты определяли содержание ациклических нуклеотидов и нуклеозидов с помощью коммерческих наборов UV-test Boehringer Mannheim Gmb HDiagnostica (Германия). Об активности ферментов обмена нуклеотидов и нуклеозидов судили по данным спектрофотометрических методов исследования в ультрафиолетовой зоне спектра [5, 6]. Активность циклонуклеотидзависимых протеинкиназ (ПК) оценивали по включению радиоактивного фосфора в белки из [g^{-32}P]АТФ [11]. Содержание субстратов этих реакций: цАМФ и цГМФ определяли радиоиммунологическим методом с помощью соответствующих коммерческих наборов Sigma (США), используя сцинтилляционный счетчик.

Активность фермента, ответственного за синтез газотрансмиттера H_2S — цистатионин-b-синтазы — определяли путем иммуноферментного анализа с использованием тест-наборов CloudClaneCorp. (США). Об интенсивности генерации газотрансмиттера СО судили по активности фермента гистидиндекарбоксилазы [12]. Активность NO-синтазы измеряли по увеличению продукции NO из аргинина в присутствии НАДФН (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) [13].

Статистическую обработку полученных данных проводили, используя пакет программ Statistica 6.0 («StatSoft. Inc.», США). Степень соответствия данных нормальному распределению оценивали с помощью критерия Шапиро—Уилка. Статистическую значимость различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента (*t*-критерий). Корреляционный анализ выполнен с использованием критерия Пирсона с расчетом коэффициента корреляции (*r*). Результаты оценивали как статистически значимые при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что при ПР происходят нарушения продукции и обмена нуклеотидов и их структурных компонентов **(табл. 1)**.

Причем изменения касаются как ациклических, так и, что особенно важно, циклических нуклеотидов. Значительное отклонение отмечено для основного макроэрга — АТФ, содержание которого снижается на 35,0% относительно контрольной величины. Аналогичные степень и направленность изменения установлены и для АДФ (уменьшение на 33,1%). В то же время количество АМФ увеличивается на 42,6%, что приводит к соответствующему снижению отношения АДФ/АМФ. Определенный вклад в этот процесс вносит снижение активности 5'-фосфодиэстеразы. Установленный дисбаланс аденинфосфонуклеотидов, несомненно, снижает энергопоступление в плаценту и сопровождается развитием кислородной недостаточности. Почти на 50% снижается и уровень нуклеозида аденозина, в результате прежде всего уменьшения активности 5'-нуклеотидазы и повышения активности аденозиндезаминазы. Уменьшение при ПР содержания аденозина также может усиливать нарушение кислородного обеспечения плацентарной ткани, поскольку он является активным регулятором кровотока. Значительно ниже контрольных показателей находится также активность адениндезаминазы — наиболее важного фермента пуринового обмена. Это приводит к накоплению аденина **(см. табл. 1)**, повышенное содержание которого как следствие его цитостатических возможностей, по-видимому, нарушает различные клеточные реакции [5].

***Таблица 1.* Содержание ациклических, циклических нуклеотидов и активность ферментов их обмена в плаценте при родах в срок и преждевременных родах (*M±m*)**

***Table 1.* Content of acyclic, cyclic nucleotides and activity of their metabolic enzymes in placenta in term and preterm labor (*M±m*)**

Показатель	Роды в срок	ПР
АТФ, мкг/г ткани	2,83±0,18	1,84±0,13**
АДФ, мкг/г ткани	2,41±0,17	1,61±0,011**
АМФ, мкг/г ткани	1,27±0,09	1,81±0,14*
Аденин, мкг/г ткани	234,1±16,8	310,8±21,4*
Аденозин, мкг/г ткани	76,3±6,61	38,9±3,85**
Адениндезаминаза, нмоль/мг белка	0,58±0,04	0,38±0,03**
Аденозиндезаминаза, нмоль/мг белка	1,72±0,14	2,43±0,19*
5'-нуклеотидаза, нмоль/мг белка	0,72±0,06	0,42±0,03**
цАМФ, нмоль/г ткани	412,3±31,1	259,4±19,9**
Аденилатциклаза, нмоль/мг белка	276,2±21,2	168,3±12,1**
Фосфодиэстераза, нмоль/мг белка	60,11±4,15	84,92±6,71**
цАМФ-протеинкиназа, имп/с/мг белка	41,62±2,91	26,81±1,87*
цГМФ, нмоль/г ткани	20,73±1,35	15,82±0,97*
Гуанилатциклаза, нмоль/мг белка	14,22±0,84	11,03±0,67*
цГМФ-протеинкиназа, имп/с/мг белка	15,61±0,92	11,32±0,69**

Примечание. Здесь и в табл. 2: статистическая значимость различий между показателями основной и контрольной групп: * — $p<0,01$, **— $p<0,001$.

Ранее проведенные нами исследования показали, что среди сложных белков плаценты, в состав которых входят небелковые компоненты, большая доля принадлежит ациклическим нуклеопротеинам, причем при осложненной гестации содержание их снижается, что особенно выражено в митохондриальных структурах, ответственных за процессы генерации энергии [14]. Такая динамика подтверждается данными, полученными в настоящей работе, также свидетельствующими о возможности падения энергетического потенциала клеток в результате нарушения метаболизма различных нуклеотидов.

Поскольку функционирование плаценты на клеточном уровне зависит от внешних регуляторных сигналов: гормонов, факторов роста, интерлейкинов, не действующих, как правило, непосредственно на метаболические процессы, роль вторичных передатчиков, запускающих внутриклеточные реакции, особенно важна. Среди последних большое значение имеют цАМФ и ферменты, регулирующие его синтез и распад [15]. Следует отметить, что цАМФ

***Таблица 2*. Активность ферментов обмена газотрансмиттеров в плаценте при родах в срок и преждевременных родах (*M±m*)**

***Table 2*. Enzyme activities of gas-transmitter metabolism in the placenta during term and preterm labor (*M±m*)**

Показатель, нмоль/мг белка	Роды в срок	Преждевременные роды
NO-синтаза	5,65±0,41	3,04±0,22**
Гистидиндекарбоксилаза	0,95±0,06	0,70±0,05*
Цистатионин-b-синтаза	0,064±0,003	0,048±0,002*

тем или иным образом опосредует действие многих гормонов, в том числе стероидных, а также простагландинов.

Как показали наши исследования, содержание цАМФ при угрозе ПР снижено на 37,1%, активность аденилатциклазы уменьшена в аналогичной степени, а фосфодиэстеразы повышена примерно на 40% **(см. табл. 1)**. Установленная направленность изменения активности этих ферментов объясняет снижение уровня циклического нуклеотида и, следовательно, уменьшение эффективности его регуляторных возможностей [16—18].

Наряду с активностью ферментов, контролирующих количество циклических нуклеотидов, большое значение имеют протеинкиназы, ответственные за результативность работы этих нуклеотидов. Фосфорилирование тканеспецифических белков — субстратов протеинкиназ — является главным механизмом действия циклических нуклеотидов, особенно цАМФ. При преждевременном развитии родовой деятельности активность цАМФ-протеинкиназы снижена в плаценте на 35,7%. Для цГМФ и активности ферментов обмена этого циклонуклеотида (гуанилатциклазы и цГМФ-протеинкиназы) нарушения менее выражены. Их содержание снижено в среднем на 22—25% относительно нормы. В связи с этим их влияние на плацентарный метаболизм, очевидно, менее значимо, однако тоже вносит определенный вклад в модификацию широкого спектра регуляторных процессов на клеточном и субклеточном уровнях. К числу серьезных последствий посттрансляционной деструкции (фосфорилирования) различных групп белков относятся повреждения ядерных, митохондриальных, цитоплазматических и мембранных белков с их специфическими функциями.

В свою очередь биологические эффекты нуклеотидов и ферментов их обмена, особенно протеинкиназ, могут регулироваться другими медиаторами по принципу обратной связи. Проведенные нами исследования ферментов обмена трех основных газотрансмиттеров — NO, CO и H_2S выявили достоверное уменьшение активности NO-синтазы, гистидиндекарбоксилазы и цистатионин-b-синтазы в плаценте **(табл. 2)**.

Снижение составляет 46, 26,4 и 25% соответственно. Кроме того, уменьшается уровень стабильных метаболитов оксида азота (NO_2^-, NO_3^-) на 45,2% и значительно снижается количество образованного H_2S. С помощью корреляционного анализа установлена взаимозависимость между рядом показателей активности ферментов обмена нуклеотидов и газотрансмиттеров. Позитивная корреляция выявлена между концентрацией NO-синтазы и уровнем цАМФ, активностью цАМФ-протеинкиназы, аденилатциклазы (r=0,85; r=0,83; r=0,84; p<0,01 соответственно). Для гистидиндекарбоксилазы коэффициенты корреляции с перечисленными показателями циклонуклеотидного обмена составили r=0,80; r=0,81; r=0,83; p<0,01. Определенная корреляция имеется также между содержанием цистатионин-b-синтазы и теми же параметрами нуклеотидного обмена (r=0,82; r=0,83; r=0,80; p<0,01).

Такая тесная корреляция подчеркивает роль влияния многофункциональных газотрансмиттеров на важные участки нуклеотидного, особенно циклонуклеотидного, обмена с последующим воздействием на процессы плацентации, пролиферации, клеточной дифференцировки, стероидогенеза, синтеза простагландинов [19, 20]. Нарушение этих процессов в результате модификации активности ферментов обмена газотрансмиттеров и их опосредованного влияния на обмен циклонуклеотидов, особенно цАМФ-нуклеотидов, очевидно, будет создавать предпосылки для преждевременного развязывания родовой деятельности.

Анализируя в целом полученные результаты, можно констатировать, что дисбаланс нуклеотидного обмена в плаценте, усиленный повреждением продукции регуляторных газотрансмиттеров, очевидно, приводит к невозможности пролонгирования беременности.

Заключение

Резюмируя данные настоящего исследования, можно сделать вывод, что при ПР происходят значительные нарушения в обмене различных нуклеотидов и их активных регуляторов — газотрансмиттеров. Из числа ациклических нуклеотидов наибольшее снижение содержания установлено для основного макроэрга — АТФ и ферментов его обмена, особенно 5'-нуклеотидазы. Разнонаправленные изменения выявлены и для уровня структурных компонентов нуклеотидов: нуклеозидов и пуриновых оснований. Различная степень отклонений наблюдается для показателей циклических нуклеотидов, а также ферментов их синтеза и распада.

Результативность действия циклических нуклеотидов на обменные процессы, прежде всего обмен белков, регулируется активными мессенджерами — газотрансмиттерами, продукция которых в плаценте при преждевременном развитии родовой деятельности уменьшается. Взаимодействие всех этих повреждений структурных компонентов нуклеиновых кислот, ответственных за процессы клеточной дифференциации, пролиферации, апоптоза и в целом за функционирование плаценты, очевидно, приводит к нарушению формирования, течения беременности и ее исходу. Выявленные изменения на фоне плацентарного дисбаланса газотрансмиттеров могут быть важными звеньями в цепи молекулярно-клеточных повреждений при развитии преждевременного прерывания гестации.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Т.Н. Погорелова, И.И. Крукиер

Сбор и обработка материала — Н.А. Друккер, А.А. Никашина

Статистическая обработка — И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая

Написание текста — Т.Н. Погорелова, Н.В. Палиева, Н.А. Друккер

Редактирование — Т.Н. Погорелова, М.А. Левкович, В.В. Авруцкая

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Participation of authors:

Concept and design of the study — T.N. Pogorelova, I.I. Krukier

Data collection and processing — N.A. Drukker, A.A. Nikashina

Statistical processing of the data — I.I. Krukier, V.V. Avrutskaya

Text writing — T.N. Pogorelova, N.V. Palieva, N.A. Drukker

Editing — T.N. Pogorelova, M.A. Levkovich, V.V. Avrutskaya

Authors declare lack of the conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А., Клименко П.А., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Плеханова Е.Р., Выхристюк Ю.В., Лебедев Е.В. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. *Акушерство и гинекология*. 2012;8-2:4-10.
Savel'eva GM, Shalina RI, Kurtser MA, Klimenko PA, Sichinava LG, Panina OB, Plekhanova ER, Vykhristyuk YuV, Lebedev EV. Preterm birth as the most important problem of modern obstetrics. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;8-2:4-10. (In Russ.).
2. Савельева Г.М., Курцер М.А., Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Алексеенкова М.В., Коноплянников А.Г., Латышкевич О.А. Прегравидарная подготовка в профилактике преждевременных родов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017;16:6:24-29.
Savel'eva GM, Kurtser MA, Panina OB, Sichinava LG, Alekseenkova MV, Konoplyannikov AG, Latyshkevich OA. Pregravid preparationin the prevention of preterm labour. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2017;16:6:24-29. (In Russ.).
https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-6-24-29
3. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Иванников С.Е. Преждевременные роды. Кому помогут токолитики? *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017;16:2:12-16.
Belotserkovtseva LD, Kovalenko LV, Ivannikov SE. Preterm labour. Whom can tocolytics help? *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2017;16:2:12-16. (In Russ.).
https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-2-12-16
4. Коваленко А.Е., Калинина Н.И., Алексеенкова М.В., Панина О.Б., Савельева Г.М. Биохимические маркеры угрожающих преждевременных родов. *Акушерство и гинекология*. 2013;3:43-47.
Kovalenko AE, Kalinina NI, Alekseenkova MV, Panina OB, Savel'eva GM. Biochemical markers of threatened miscarriage. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;3:43-47. (In Russ.).
5. Vettenranta K, Raivio K. Adenine Nucleotide Catabolism in the human trophoblast early and late in gestation. *Pediatr Res*. 1998;24:373-379.
https://doi.org/10.1203/00006450-198809000-00019
6. Osses N, Sobrevia L, Cordova C, Jarvis SM, Yudilevich DL. Transport and metabolism of adenosine in diabetic human placenta. *Reprod Fertil Dev*. 1995;7:6:1499-1503.
https://doi.org/10.1071/rd9951499
7. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Линде В.А. Циклазные системы и механизмы клеточной регуляции в плаценте. *Успехи современного естествознания*. 2014;5-2:94-101.
Pogorelova TN, Gun'ko VO, Linde VA. Cyclase systems and mechanisms of cellular regulation in the placenta. *Uspekhi sovermennogo estestvoznaniya*. 2014;5-2:94-101. (In Russ.).
8. Levinn CM, Cerda MM, Pluth MD. Activatable small-molecule hydrogensulfidedonors. Review. *Antioxid Redox Signal*. 2020;32:2:96-109.
https://doi.org/10.1089/ars.2019.7841
9. Li Y, Liu M, Yi J, Song X, Zheng X, Liu D, Wang S, Chu C, Yang J. Exogenous hydrogen sulfide inhibits apoptosis by regulating endoplasmic reticulum stress-autophagy axis and improves myocardial reconstruction after acute myocardial infarction. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2020;52:12:1325-1336.
https://doi.org/10.1093/abbs/gmaa133
10. Shuang T, Fu M, Yang G, Huang Y, Qian Z, Wu L, Wang R. Interaction among estrogen, IGF-1, and H_2S on smooth muscle cell proliferation. *J Endocrinol*. 2021;248:1:17-30.
https://doi.org/10.1530/JOE-20-0190
11. Погорелова Т.Н., Орлов В.И., Крукиер И.И., Друккер Н.А. Фосфорилирование и карбонилирование белков плаценты при нормальной и осложненной гестации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009;147:4:459-462.
Pogorelova TN, Orlov VI, Krukier II, Drukker NA. Phosphorylation and carbonylation of placental proteins in normal and complicated gestation. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2009;147:4:459-462. (In Russ.).
12. Olas B. Carbon monoxide is not always a poison gas for human organism: Physiological and pharmacological features of CO. Review. *Chem Biol Interact*. 2014;222:37-43.
https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.08.005
13. Клиническое руководство по лабораторным тестам [Энцикл. клинич. лаб. тестов]. Гл. ред. и пер. с англ. Меньшиков В.В. Под ред. Тица Н.У. М.: ЮНИМЕД-пресс; 2003;942.
Clinical Guide to Laboratory Tests [Encicl. clinical lab. tests]. Ch. Ed. and trans. from English. Men'shikov V.V. Ed. Tietz N.W. M.: UNIMED-press. 2003;942. (In Russ.).
14. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А., Палиева Н.В., Каушанская Л.В., Дегтярева А.С. Изменение состава сложных белков в субклеточных фракциях синцитиотрофобласта при плацентарной недостаточности. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021;24:1:38-42.
Pogorelova TN, Gun'ko VO, Nikashina AA, Palieva NV, Kaushanskaya LV, Degtyareva AS. Changes in the composition of complex proteins in subcellular fractions of syncytiotrophoblast in placental insufficiency. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii*. 2021;24:1:38-42. (In Russ.).
https://doi.org/10.29296/25877313-2021-01-06
15. Ge YC, Li JN, Ni XT, Guo CM, Wang WS, Duan T, Sun K. Crosstalk between cAMP and p38 MAPK pathway sintheinduction of leptin by hCG in human placental syncytiotrophoblasts *Reproduction*. 2011;142:2:369-375.
https://doi.org/10.1530/REP-11-0053

16. Hassan N, Moore RM, Moore JJ. The adenylate cyclase system and prostaglandin production in human decidua parietalis. *Placenta*. 1992;13:3:241-253. https://doi.org/10.1016/0143-4004(92)90039-v

17. Longtine MS, Nelson DM. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology and molecular composition. *Semin Reprod Med*. 2011;29:3:187-196. https://doi.org/10.1055/S-0031-1275515

18. Sakowicz A. The role of NFxB in the three stages of pregnancy: review article. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol*. 2018;125:11:1379-1327. https://doi.org/10.1111/1471-0528.15172

19. Ali A, Wang Y, Wu L, Yang G. Gasotransmitter signaling in energy homeostasis and metabolic disorders. Review. *Free Radic Res*. 2021;55:1:83-105. https://doi.org/10.1080/10715762.2020.1862827

20. Mikhel'son A, Pogorelova T, Gun'ko V, Nikashina A, Palieva N. Impairments in metabolism of amino acids — precursors of gasotransmitters — premature birth. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2022;1:54-59. https://doi.org/10.1134/S1990750822010061

Поступила 15.11.2022
Received 15.11.2022
Принята к печати 14.12.2022
Accepted 14.12.2022