

УДК 577.112.3:618.2:618.3

СОДЕРЖАНИЕ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА И РЯДЕ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

С.В. Хлыбова, д. м. н., доцент, кафедра акушерства и гинекологии ИПО, **В.И. Циркин**, д. м. н., профессор, кафедра нормальной физиологии, Кировская государственная медицинская академия

Результаты исследования указывают на важную роль свободных аминокислот в адаптации организма женщины к беременности и родам. Показано, что изменения в содержании свободных аминокислот могут иметь отношение к развитию таких акушерских осложнений, как гестоз, угроза преждевременных родов, плацентарная недостаточность и слабость родовой деятельности.

Results of research specify the important role free amino acids in adaptation to pregnancy and labor. It is shown, that change of free amino acids contents are the courses of preeclampsia, premature labor, placental insufficiency and uterine inertia.

Несмотря на большое число исследований, посвященных физиологическим изменениям в организме женщины при беременности, до настоящего времени отсутствует общепризнанная теория, объясняющая многообразие адаптационных изменений при беременности. В этом аспекте мало разработан вопрос о содержании и роли свободных аминокислот в процессах адаптации при беременности [2, 3, 10, 11, 13, 14, 15] и развитии акушерских осложнений, в том числе гестоза [5, 7, 8, 9, 12], плацентарной недостаточности и гипоксии плода [4, 6]. В связи с этим в работе поставлена задача изучить содержание свободных аминокислот в сыворотке венозной крови матери, пуповинной крови новорожденных и околоплодных

водах в динамике физиологически протекающей беременности и при неосложненных родах, а также при беременности, ассоциированной с артериальной гипертензией, гестозом, при угрозе преждевременных родов, плацентарной недостаточности и в родах, осложненных слабостью родовой деятельности.

Методика. Исследована сыворотка венозной крови 90 здоровых женщин и 151 женщины с экстрагенитальной и акушерской патологией, а также сыворотка крови 15 новорожденных и околоплодные воды 10 рожениц. Образцы биожидкостей хранили до момента исследования от 10 до 90 дней при $-43-45^{\circ}\text{C}$ в морозильной камере DERBY D-LT. Содержание

свободных аминокислот определяли по стандартной методике [1] на анализаторе аминокислот LC5001 фирмы «Биотроник» (Германия). Элюирование аминокислот, нанесенных на катионообменную смолу с помощью инжектора, осуществляли по программе разделения гидролизатов белков, задаваемой процессором анализатора. Расчет площадей пиков, определение концентраций и идентификацию аминокислот выполняли с помощью системы обработки данных C-R3A, программирование которой проводили по результатам анализа стандартной смеси аминокислот (фирма «Сигма-олддрич») для калибровки анализаторов AA-S-18 и A-2S08. Забор венозной крови в количестве 5 мл производили с личного добровольного информированного согласия обследуемой. Формирование клинических групп осуществляли по общепринятым критериям. Количественную обработку результатов исследований проводили, используя метод вариационной статистики (пакет прикладных программ «Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz») с вычислением среднего арифметического (M), стандартной ошибки среднего (m) и коэффициента Стьюдента (t) с поправкой Бонферрони. Различия оценивали по критерию Стьюдента, считая их достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ содержания 17 аминокислот в сыворотке венозной крови матери показал (табл. 1), что при беременности и родах их содержание меняется, но не однотипно. Так, содержание большинства аминокислот (15 из 17) снижается при беременности, что наблюдается во всех триместрах (цистин, тирозин, аспарагин, серин, глутамин, глицин, валин, метионин), или в первых двух триместрах (аланин, фенилаланин, лизин), или в

одном триместре, в частности в I (гистидин, треонин) или во II (изолейцин и лейцин). Содержание двух аминокислот возрастает при беременности, но этот рост носит транзитный характер (для триптофана – в I триместре, для аргинина – во II триместре). В родах содержание 13 аминокислот из 17 достигает значений, характерных для небеременных женщин; в то же время содержание аспарагина, цистина, тирозина и триптофана становится более низким. Полагаем, что выявленные изменения в содержании аминокислот в крови отражают не только их утилизацию плодом, но и роль каждой из них в регуляции физиологических функций организма матери.

Показано (таблица 1), что содержание 10 аминокислот в сыворотке пуповинной крови здоровых доношенных новорожденных было таким же, как и в сыворотке венозной крови роженицы (треонин, серин, глутамин, глицин, аланин, валин, изолейцин, тирозин, фенилаланин и триптофан), содержание трех аминокислот было выше (цистин, метионин, лизин), а содержание аспарагина, лейцина, гистидина и аргинина – ниже.

В околоплодных водах, полученных в активную фазу несложившихся срочных родов, содержание большинства аминокислот было ниже (таблица 1), чем в сыворотке крови матери; содержание тирозина и триптофана было таким же, в то время как содержание цистина и метионина было выше.

Установлено (таблица 2 и 3), что содержание свободных аминокислот при развитии акушерских осложнений претерпевает изменения, направленность которых определяется видом патологии. Так, при гипертонической болезни у беременных повышено содержание изолейцина, лейцина и тирозина, но снижено содержание триптофана.

ТАБЛИЦА 1. Содержание аминокислот (M±m, мг/л) в сыворотке венозной крови женщин, сыворотке пуповинной крови новорожденных и околоплодных водах

Аминокислота	Группы						
	Сыворотка крови						Воды
	1	2	3	4	5	6	
Число наблюдений	15	30	15	15	15	15	10
Срок гестации, нед.	-	8,1±0,3	28,2±0,7	38,3±0,2	38,8±0,4	38,3±0,5	38,0±0,5
Аспарагин	19,37±2,25	7,44±0,69 ¹	9,85±0,95 ^{1,2}	10,11±1,39 ¹	14,15±1,19 ^{1,2,3,4}	7,20±1,33 ⁵	4,60±0,95 ⁵
Треонин	24,31±2,08	18,14±1,29 ¹	22,46±1,88	30,10±2,46 ^{2,3}	31,09±3,24 ^{2,3}	28,94±3,31	14,16±2,50 ^{5,6}
Серин	23,05±1,42	14,87±0,85 ¹	14,32±1,35 ¹	17,43±1,78 ¹	20,38±1,74 ^{2,3}	21,19±2,79	6,03±0,76 ^{5,6}
Глутамин	63,05±3,97	37,05±1,86 ¹	37,37±1,57 ¹	39,37±4,41 ¹	68,65±7,76 ^{2,3,4}	72,05±8,64	16,41±2,72 ^{5,6}
Глицин	17,19±0,98	11,92±0,56 ¹	11,73±1,24 ¹	12,32±1,33 ¹	19,18±1,74 ^{2,3,4}	20,92±2,00	10,81±1,38 ^{5,6}
Аланин	26,54±1,63	18,70±1,35 ¹	20,40±1,67 ^{1,5}	25,85±2,73 ²	31,50±2,66 ²	34,09±5,17	10,07±1,41 ^{5,6}
Цистин	6,75±0,42	3,03±0,36 ¹	5,71±0,67	2,51±0,38 ^{1,3}	1,33±0,39 ^{1,2,3,4}	3,07±0,55 ⁵	6,06±0,80 ^{5,6}
Валин	20,95±1,54	13,84±1,08 ¹	14,71±1,38 ¹	15,44±1,39 ¹	24,39±3,85 ^{2,3,4}	18,62±2,21	9,22±1,25 ^{5,6}
Метионин	8,32±1,22	4,08±0,40 ¹	4,99±0,60 ¹	5,43±0,46 ^{1,2}	9,78±1,28 ^{2,3,4}	17,41±1,24 ⁵	13,15±0,88 ^{5,6}
Изолейцин	7,76±0,74	7,67±0,66	5,44±0,76 ^{1,2,4}	7,59±0,72	10,61±1,19 ^{2,3,4}	9,63±2,06	6,68±0,98 ⁵
Лейцин	17,50±1,38	16,21±1,13	12,03±0,77 ¹	16,95±1,36 ³	18,98±1,97 ³	11,69±1,36 ⁵	12,10±2,61 ⁵
Тирозин	15,34±0,79	11,30±0,81 ¹	13,24±1,18	10,01±0,60 ^{1,3}	12,26±1,21 ¹	12,50±1,80	10,00±1,21
Фенилаланин	19,05±0,97	15,00±0,72 ¹	14,99±0,96 ¹	18,59±1,64	21,18±1,50 ^{2,3}	17,41±2,45	12,47±1,16 ⁵
Гистидин	27,91±1,60	23,80±0,88 ¹	25,28±1,32	25,33±1,67	26,41±2,37	17,41±1,24 ⁵	13,15±0,88 ^{5,6}
Триптофан	9,71±0,99	16,54±1,03 ¹	9,07±0,99 ²	10,24±0,85 ²	6,17±0,31 ^{1,2,3,4}	8,33±1,07	4,72±0,41 ^{5,6}
Лизин	26,36±1,83	20,85±0,94 ¹	20,34±1,15 ¹	26,04±2,40 ³	23,31±1,49	31,03±3,39 ⁵	14,33±1,55 ^{5,6}
Аргинин	24,08±1,38	23,06±2,29	51,93±5,25 ^{1,2,4,5}	29,76±3,53	24,95±1,94	12,70±1,205	5,42±0,965,6

Примечание: 1 – небеременные женщины; 2,3,4 – женщины соответственно в I, II и III триместрах беременности; 5 – роженицы в I периоде родов; 6 – новорожденные (пуповинная кровь); 7 – околоплодные воды рожениц. 1,2...6 – достоверные ($p < 0,05$ по Стьюденту) различия с соответствующей группой.

ТАБЛИЦА 2. Содержание аминокислот (M±m, мг/л) в сыворотке крови женщин при физиологической и осложненной гестозом беременности

Аминокислота	Беременные с гестозом								
	Здоровые беременные	Водянка беременных	Гестационная гипертензия	Группа в целом	Гестоз легкой степени	Гестоз средней степени	«Чистая» форма гестоза	Гестоз на фоне ГБ	Гестоз на фоне ЭГП без АГ
Группы	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Число женщин	15	12	12	38	20	18	15	10	13
Срок гестации, недели	38,3±0,2	34,5±1,2	36,8±0,9	35,7±0,5	36,7±0,6	36,1±0,7	35,9±1,1	35,5±1,6	36,4±0,5
Аспарагин	10,11±1,39	6,24±0,97*	14,23±1,05*	12,46±0,79	12,14±1,06	12,91±1,21	12,46±1,20	10,50±1,29	14,30±1,46*
Треонин	30,10±2,46	19,64±1,23*	26,05±2,35	21,63±1,25*	19,15±1,65*	23,38±2,16*	24,27±2,23	18,33±1,56*	22,90±1,49*
Серин	17,43±1,78	11,12±1,03*	14,63±0,68	14,66±0,74	16,18±1,20	13,38±0,84*	13,51±1,19	12,23±1,08*	17,38±1,61
Глутамин	39,37±4,41	30,08±4,83	53,32±4,70*	51,64±3,44*	52,99±4,78*	50,11±5,09	51,33±5,31	40,64±2,48	50,23±5,15
Глицин	12,32±1,33	8,84±0,73*	12,79±0,90	12,11±0,54	11,69±0,73	12,58±0,79	12,19±0,90	11,04±1,08	13,26±1,09
Аланин	25,85±2,73	18,51±1,39*	20,48±1,60	20,51±1,07	18,80±1,12*	22,75±1,66	19,82±1,40*	19,18±1,69*	20,97±1,73
Цистин	2,51±0,38	2,81±0,55	1,21±0,25*	1,80±0,34	1,27±0,21*	2,01±0,45	2,14±0,52	3,04±0,58	1,36±0,24*
Валин	15,44±1,39	11,64±0,86*	13,46±0,69	13,06±0,84	12,48±1,29	13,67±1,08	12,66±1,08	11,24±1,01*	15,38±1,33
Метионин	5,43±0,46	3,52±0,25*	4,35±0,40	4,28±0,36	3,99±0,53*	4,61±0,47	3,99±0,31*	5,00±0,40	3,93±0,42*
Изолейцин	7,59±0,72	4,84±0,22*	6,67±0,42	6,76±0,37	5,99±0,41	7,62±0,59	6,78±0,74	6,88±0,69	6,09±0,44
Лейцин	16,95±1,36	12,33±1,08*	20,38±1,53	18,84±1,35	17,74±1,47	20,01±2,30	16,06±1,28	21,22±1,23*	19,90±2,08
Тирозин	10,01±0,60	7,24±0,47*	12,13±0,82*	10,18±0,68	9,02±0,78	12,52±0,96*	10,60±0,91	12,53±1,39	9,80±0,78
Фенилаланин	18,59±1,64	12,89±0,74*	15,13±0,78	14,13±0,73*	13,19±0,98*	15,12±1,08	13,78±0,89*	14,36±1,38*	15,73±1,08
Гистидин	25,33±1,67	18,98±1,02*	27,81±1,56	25,21±1,24	25,70±1,74	24,72±1,82	26,83±1,39	24,94±2,26	27,12±2,07
Триптофан	10,24±0,85	13,91±0,63*	14,01±0,72*	13,74±0,89*	15,79±1,20*	10,87±0,86	14,38±1,56*	10,45±0,94	15,19±1,37*
Лизин	26,04±2,40	22,81±2,38	19,66±0,98*	20,41±1,18*	21,49±2,04	19,26±1,17*	22,46±2,19	17,31±1,12*	21,07±1,06
Аргинин	29,76±3,53	25,81±3,74	20,47±1,56*	21,08±1,13*	25,08±2,97	17,68±0,98*	25,76±3,41	16,15±1,72*	22,36±1,19
Пролин*	20,99±3,07	18,55±8,09	53,55±14,01*	31,07±4,86	19,36±4,32	43,29±7,13*	35,54±14,63	34,38±11,90	19,94±6,67

Примечание: Д – достоверность различия между группами (p<0,05); * – различие со здоровыми беременными в III триместре достоверно.

АГ – артериальная гипертензия; ГБ – гипертоническая болезнь; ЭГП – экстрагенитальная патология.

ТАБЛИЦА 3. Содержание аминокислот (M±m, мг/л) в сыворотке крови матери при плацентарной недостаточности

Аминокислота	Здоровые беременные	Беременные с плацентарной недостаточностью							Без гестоза
		Группа с ПН в целом	ПН по УЗИ	ПН с СЗРП	Гипоксия плода	На фоне инфекции	Без инфекции	На фоне гестоза	
Группы	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Число женщин	15	39	12	17	10	14	25	12	27
Срок гестации, недели	38,3±0,2	33,9±0,6	34,2±0,8	32,7±1,1	34,5±0,8	33,4±1,1	34,2±0,7	35,5±0,7	33,2±0,8
Аспарагин	10,11±1,39	12,36±0,77	10,94±1,16	12,93±1,27	12,76±1,06	10,84±1,67	11,78±0,96	14,09±1,30*	11,64±0,92
Треонин	30,10±2,46	22,72±1,10*	22,63±1,50*	21,91±2,13*	25,24±1,44	17,56±1,38*	23,89±1,14*	25,63±1,46	21,32±1,41*
Серин	17,43±1,78	14,45±1,05	12,16±1,26*	16,22±1,85	12,99±1,25*	12,69±1,28*	14,73±1,30	17,90±1,48	13,38±1,29
Глутамин	39,37±4,41	48,60±3,06	38,14±2,93	54,52±4,69*	56,82±4,97*	53,62±3,96*	44,91±3,92	52,49±5,38	49,38±3,64
Глицин	12,32±1,33	11,73±0,68	10,63±1,13	12,07±1,17	11,81±0,93	10,29±0,91	11,89±0,89	14,43±0,84	11,01±0,80
Аланин	25,85±2,73	21,26±1,23	18,52±1,42*	22,79±2,16	21,43±1,57	24,30±2,12	21,55±1,46	27,31±2,43	20,80±1,51
Цистин	2,51±0,38	2,18±0,30	1,87±0,34	2,39±0,58	1,69±0,38	1,24±0,26*	2,33±0,33	3,99±0,55*	2,06±0,36
Валин	15,44±1,39	13,42±0,82	11,23±0,81*	14,74±1,35	12,64±1,52	13,11±1,57	13,34±1,02	18,61±1,53	12,91±0,97
Метионин	5,43±0,46	3,88±0,27*	3,84±0,37*	4,13±0,48	3,24±0,44*	3,73±0,32*	4,14±0,48	4,60±0,46	3,66±0,30*
Изолейцин	7,59±0,72	6,06±0,33	5,09±0,19*	6,74±0,65	5,92±0,55	5,36±0,39*	6,29±0,44	6,05±0,58	6,25±0,46
Лейцин	16,95±1,36	17,50±1,06	16,18±1,55	17,92±1,92	18,30±1,82	17,84±1,65	16,50±1,01	16,84±1,61	18,66±1,43
Тирозин	10,01±0,60	10,83±0,62	8,50±0,40*	11,97±1,05	11,36±1,01	7,12±0,72*	11,50±0,82	13,17±0,51*	10,18±0,69
Фенилаланин	18,59±1,64	15,22±0,63	14,13±0,70*	15,13±1,04	15,91±1,29	13,69±1,10*	15,65±0,88	16,70±0,87	14,64±0,81*
Гистидин	25,33±1,67	24,57±1,04	22,65±1,38	23,65±1,85	28,18±1,49*	19,54±1,41*	26,77±1,26	30,51±1,23*	23,22±1,22
Триптофан	10,24±0,85	14,28±0,57*	14,98±0,80*	14,26±1,08*	13,49±0,85*	10,98±0,64	15,38±0,69*	15,50±1,03*	13,7±0,59*
Лизин	26,04±2,40	23,33±1,23	23,95±2,32	23,65±1,85	21,50±1,80	19,24±1,69*	25,15±1,60	23,29±0,67	22,53±1,56
Аргинин	29,76±3,53	22,10±1,24*	28,24±2,95	18,43±1,16*	21,33±0,89*	19,14±1,12*	25,28±1,37	21,52±1,72*	26,48±1,95
Пролин*	20,99±3,07	25,07±5,60	21,62±8,61	31,54±9,66	16,58±5,79	16,70±7,54	26,74±6,88	30,42±13,50	21,86±5,41

Примечание: Д – достоверность различия между группами (p<0,05); * – различие со здоровыми беременными в III триместре достоверно.

ПН – плацентарная недостаточность; СЗРП – синдром задержки развития плода.

При синдроме вегетативной дистонии по гипертоническому типу снижено содержание треонина и аргинина. При водянке беременных повышено содержание триптофана и снижено содержание 12 аминокислот (аспарагин, треонин, серин, глицин, аланин, валин, метионин, изолейцин, лейцин, тирозин, фенилаланин, гистидин).

При гестационной гипертензии повышено содержание аспарагина, глутамина, тирозина, триптофана и снижено содержание цистина, лизина и аргинина. При угрозе преждевременных родов повышено содержание глутамина, валина, лейцина и триптофана, но снижено содержание цистина, тирозина и аргинина. При отдельных формах гестоза повышалось содержание аспарагина, глутамина, лейцина, тирозина, триптофана и снижалось содержание треонина, серина, аланина, цистина, валина, метионина, фенилаланина, лизина и аргинина, а содержание глицина, изолейцина и гистидина не менялось. При отдельных формах плацентарной недостаточности повышалось содержание аспарагина, глутамина и триптофана и снижалось содержание треонина, серина, аланина, валина, метионина, изолейцина, фенилаланина, лизина и аргинина. В то же время содержание цистина, тирозина и гистидина при одних формах плацентарной недостаточности могло повышаться, а при других – снижаться; содержание глицина и лейцина не изменялось. При слабости родовой деятельности было повышено содержание аспарагина, тирозина, гистидина, триптофана и снижено содержание метионина; содержание остальных 12 аминокислот не изменялось.

В целом, при трех акушерских осложнениях – водянке беременных, плацентарной недостаточности с нарушением созревания плаценты и плацентарной недостаточности на фоне хронической урогенитальной инфекции наблюдается снижение большинства аминокислот в крови матери (соответственно 12, 9 и 10 аминокислот), что мы объясняем выходом аминокислот в ткани (водянка), усиленным поступлением аминокислот к плоду (плацентарная недостаточность с нарушением созревания плаценты по УЗИ) или утилизацией микроорганизмами (плацентарная недостаточность на фоне хронической урогенитальной инфекции). Полагаем, что часть изменений в содержании аминокислот при акушерской патологии отражает компенсаторные механизмы адаптации с участием аминокислот (например, повышение гистидина при плацентарной недостаточности, сопровождающейся гипоксией плода), а часть изменений является одной из причин развития патологии, т. е. проявлением дезадаптации (например, снижение аргинина при гестозе и плацентарной недостаточности и повышение тирозина, гистидина, триптофана при слабости родовой деятельности).

Выводы

1. Содержание 17 свободных АК в сыворотке крови матери изменяется при беременности и в родах. Характер этих изменений, а также содержание свободных АК в сыворотке пуповинной крови и околоплодных водах свидетельствуют о том, что АК являются не только важнейшими компонентами питания плода, но и участвуют в регуляции физиологических процессов, способствуя эффективной адаптации организма матери к беременности.

2. Развитие акушерских осложнений сопровождается изменениями в содержании АК, направленность которых определяется видом патологии. Часть изменений в содержании АК при акушерской патологии отражают компенсаторные механизмы с участием АК, а часть – являются отражением дезадаптации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бенсон Дж., Патерсон Дж. Хроматографический анализ аминокислот и пептидов на сферических смолах и его применение в биохимии и медицине. Новые методы анализа аминокислот, пептидов и белков. Пер. с англ. под ред. Овчинникова Ю.А и др. М.: Мир, 1974. с. 9-84.
2. Васильева О.В., Иванов В.П. Оценка содержания свободных аминокислот сыворотки крови при беременности. 53-я Итоговая научная конференция. Ростов-на-Дону; 1999; с. 22-23.
3. Исаам Альдали. Особенности течения послеродового мастита и состояние аминокислотного спектра сыворотки крови. Дис. ... канд. мед. наук. 1987.
4. Bajoria R., Sooranna S., Ward S., D'Souza S., Hancock M. Placental transport rather than maternal concentration of amino acids regulates fetal growth in monochorionic twins: implications for fetal origin hypothesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; Vol. 185; 5: 1239-1246.
5. Cetin I., de Santis M., Taricco E., Radaelli T., Teng C., Ronzoni S., Spada E., Milani S., Pardi G. Maternal and fetal amino acid concentrations in normal pregnancies and in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; Vol. 192; 2: 610-617.
6. Di Giulio A., Carelli S., Castoldi R., Gorio A., Taricco E., Cetin I. Plasma amino acid concentrations throughout normal pregnancy and early stages of intrauterine growth restricted pregnancy. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2004; Vol. 15; 6: 356-362.
7. El Hafidi M., Perez I., Bagos G. Is glycine effective against elevated blood pressure? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; Vol. 9; 1: 26-31.
8. Evans R.W., Powers R.W., Ness R.B., Cropcho L.J., Daftary A.R., Harger G.F., Vergona R., Finegold D.N. Maternal and fetal amino acid concentrations and fetal outcomes during pre-eclampsia. *Reproduction* 2003; Vol. 125; 6: 785-90.
9. Glew R., Melah G., El-Nafaty A., Brandt Y., Morris D., Vander J. Plasma and urinary free amino acid concentrations in preeclamptic women in northern Nigeria. *Clin. Chim. Acta.* 2004; Vol. 342; 1-2: 179-185.
10. Gluckman P., Cutfield W., Hofman P., Hanson M. The fetal, neonatal, and infant environments-the long-term consequences for disease risk. *Early Hum. Dev.* 2005; Vol. 81; 1: 51-59.
11. Goodrum L., Saade G., Belfort M., Moise K., Jahoor F. Arginine flux and nitric oxide production during human pregnancy and postpartum. *J Soc Gynecol Investig.* 2003; Vol. 10; 7: 400-405.
12. Lopez-Quesada E., Antonia Vilaseca M., Gomez E., Laila J. Are plasma total homocysteine and other amino acids associated with glucose intolerance in uncomplicated pregnancies and preeclampsia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; Vol. 119; 1: 36-41.
13. McArdle H., Andersen H., Jones H., Gambling L. Fetal programming: causes and consequences as revealed by studies of dietary manipulation in rats -- a review. *Placenta* 2006; Vol. 27; Suppl A: S56-60.
14. Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming. *J. Physiol.* 2006; Vol. 572; Pt 1: 25-30.
15. Ribarova F., Pentieva K., Shishkov S. Serum amino acids and protein dietary intake in pregnant women in Sofia. *Докл. Болг. АН;* 1996; Vol. 49; 2: 125-128.