

Особенности метаболомного профиля у новорожденных с задержкой внутриутробного роста

И.И. Рюмина¹, Н.А. Франкевич¹, А.П. Гасанбекова¹, Н.Е. Кан¹, О.Н. Ульянова¹, А.И. Хабибуллина¹, В.Е. Франкевич^{1, 2}✉

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Провести анализ клинического применения метаболомики в неонатологии, в частности при задержке внутриутробного роста (ЗВУР) плода, а также выявить и обсудить наиболее важные метаболиты и их клиническое значение при нарушениях внутриутробного и постнатального роста, при вскармливании грудным молоком и молочными смесями.

Основные положения. ЗВУР во многом определяет состояние здоровья ребенка не только в периоде новорожденности и раннем детстве, но и в последующей жизни. ЗВУР является следствием различных причин, связанных со здоровьем матери, влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды, генетикой, а также с неблагоприятным течением беременности, в том числе многоплодной, плацентарными нарушениями и аномалиями формирования и прикрепления пуповины. Плацентарная недостаточность является частой причиной ЗВУР; хроническая отслойка плаценты, инфаркт плаценты и опухоли плаценты, такие как гемангиомы и хорангиомы, могут играть роль в развитии синдрома ЗВУР. Изменение метаболических процессов в организме плода при ЗВУР, а также рациональное вскармливание в неонатальном периоде во многом определяют фенотип новорожденного и траекторию его дальнейшего развития. Метаболомика, также называемая «новой клинической биохимией», представляет собой подход, основанный на систематическом изучении полного набора метаболитов в биологическом образце. Метаболом во многом отражает особенности фенотипа и учитывает эпигенетические различия.

Заключение. Метаболомика является относительно новой технологией, результаты ее применения в неонатологии немногочисленны, и пока нет возможности сделать однозначные выводы о роли того или иного метаболита в диагностике заболеваний новорожденного, однако уже очевидно, что исследования метаболомического спектра предоставляют теоретическую основу для дальнейшего исследования механизмов, лежащих в основе осложнений, связанных с ЗВУР, а также для разработки мер лечения и профилактики.

Ключевые слова: задержка внутриутробного роста, новорожденный, метаболом, метаболиты, вскармливание.

Для цитирования: Рюмина И.И., Франкевич Н.А., Гасанбекова А.П., Кан Н.Е., Ульянова О.Н., Хабибуллина А.И., Франкевич В.Е. Особенности метаболомного профиля у новорожденных с задержкой внутриутробного роста. Доктор.Ру. 2024;23(6):64–69. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-64-69

Features of the Metabolomic Profile in Newborns with Intrauterine Growth Restriction

I.I. Ryumina¹, N.A. Frankevich¹, A.P. Gasanbekova¹, N.E. Kan¹, O.N. Ulyanova¹, A.I. Khabibullina¹, V.E. Frankevich^{1, 2}✉

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Oparina Str., Moscow, Russian Federation 117997

² Siberian State Medical University; 2 Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050

ABSTRACT

Aim. To analyze the clinical application of metabolomics in intrauterine growth retardation (IUGR), as well as to identify and discuss the most important metabolites and their clinical significance in intrauterine and postnatal growth disorders.

Key points. IUGR determines the health status not only in the neonatal period and early childhood, but also in subsequent life. IUGR is a consequence of various reasons related to maternal health, the influence of environmental factors, genetics, as well as the complications of pregnancy, including multiple pregnancies, placental disorders and anomalies of the umbilical cord. Changes in metabolic processes in the fetal body due to disturbances in intrauterine growth, as well as rational feeding in the neonatal period, largely determine the phenotype of the newborn and the trajectory of further development. Metabolomics, also called “new clinical biochemistry,” is an approach based on the systematic study of the complete set of metabolites in a biological sample. The metabolome reflects the characteristics of the phenotype and takes into account epigenetic differences.

Conclusion. Metabolomics is a relatively new technology, the results of its application in neonatology are few, and it is not yet possible to draw clear conclusions about the role of one or another metabolite in the diagnosis of diseases of the newborn. However, it is already obvious that the study of the metabolomic spectrum provides a theoretical basis for further research into the mechanisms underlying complications associated with IUGR, as well as treatment and prevention measures.

Keywords: intrauterine growth retardation, newborn, metabolome, metabolites, feeding.

For citation: Ryumina I.I., Frankevich N.A., Gasanbekova A.P., Kan N.E., Ulyanova O.N., Khabibullina A.I., Frankevich V.E. Features of the metabolomic profile in newborns with intrauterine growth restriction. Doctor.Ru. 2024;23(6):64–69. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-64-69

✉ Франкевич Владимир Евгеньевич / Frankevich, V.E. — E-mail: v_frankevich@oparina4.ru

Влияние условий, в которых протекает начало жизни, на развитие различных заболеваний, осуществляется посредством ряда механизмов, в том числе связанных с пластичностью процессов развития, «программированием» и эпигенетическими процессами. Во многих эпидемиологических и экспериментальных исследованиях на животных показано, что все биологические и физиологические системы естественным образом подвергаются программированию в процессе развития, включая иммунную систему, фертильность, клеточное старение, продолжительность жизни и даже поведенческие функции. Существует группа теорий влияния этапа раннего развития организма на отдаленные последствия, связанные с состоянием здоровья во взрослом возрасте: теория Баркера (developmental origins of health and disease), теория «экономного фенотипа» Хейлса и Баркера, теория «пластичности, связанной с развитием» Батесона и др. [1–4].

Задержка роста плода (ЗРП), или синдром задержки роста плода (СЗРП), — это осложнение беременности, при котором плод не достигает своего генетического потенциала роста. Ключевым моментом в патогенезе СЗРП является нарушение маточно-плацентарного кровотока, причины которого могут быть различными: артериальная гипертензия; антифосфолипидный синдром; употребление табака; недостаточное питание с гипопротеинемией; воздействие тератогенов, некоторых препаратов для лечения эпилепсии, онкологической патологии; хромосомные аномалии, такие как трисомия 13 и трисомия 18; пороки развития при отсутствии хромосомных аномалий, включая врожденные пороки сердца и гастрошизис; врожденные инфекции (малярия, цитомегаловирус, краснуха, токсоплазмоз, ветряная оспа, сифилис) [5]. Масса тела при рождении, наряду с длиной тела и окружностью головы, являются основными показателями внутриутробного развития плода, и отклонение этих показателей от стандартов свидетельствует прежде всего о влиянии неблагоприятных факторов окружающей среды и питания. Нарушение роста плода во многом определяет состояние здоровья ребенка не только в периоде новорожденности, но и в долгосрочной перспективе, появляется все больше доказательств того, что ЗРП предрасполагает к развитию ряда неинфекционных заболеваний, включая метаболический синдром, ожирение, ишемическую болезнь сердца, гипертонию, дислипидемию, сахарный диабет 2 типа и хронические заболевания легких и почек, а также нарушение психомоторного и когнитивного развития и психические заболевания [6].

Частота рождения детей с задержкой внутриутробного роста (ЗВУР) колеблется в широких пределах и прямо зависит от уровня социально-экономического развития страны. Исследования Международного консорциума по развитию плода и новорожденного INTERGROWTH-21st показали, что в странах с низким и средним уровнем дохода примерно каждый 5-й ребенок (19,3%) рождается маленьким для гестационного возраста (включая как малых для гестационного возраста новорожденных, так и детей с ЗВУР), и каждый 4-й случай неонатальной смерти приходится на таких детей [7]. Распространенность ЗВУР в странах Европы составляет 6,2%, в США — 10–15%, в Центральной Азии — 31,1% [8, 9]. В России частота ЗВУР достигает 17,0%, а в популяции недоношенных детей — 18,4% [10, 11]. У недоношенных детей заболеваемость варьирует еще больше, международные исследования показали, что 22% детей с массой тела при рождении 500–1500 г были классифицированы как маловесные к сроку гестации [12]. Другие иссле-

дователи установили, что у детей с очень низкой массой тела при рождении (менее 1500 г), с гестационным возрастом 25–30 нед частота ЗВУР составляла всего 9% [13]. При тяжелой ранней ЗРП в период беременности общие показатели антенатальной и неонатальной смертности составили 12,3 и 6,6% соответственно, 12,2% выживших детей имели нарушения психомоторного развития [14]. Исследования A.J. Wilcox и соавт. показали, что изолированная ЗРП в период беременности является редким явлением, практически не изменяющимся со временем [15].

Широкий диапазон распространенности ЗВУР обусловлен не только региональными социально-экономическими особенностями, но, в большой степени, критериями диагностики и определения ЗВУР. В акушерстве ЗРП — термин, описывающий патологически маленький плод, не достигший своего потенциала роста, у которого предположительная масса плода или окружность живота менее 10-го центиля в сочетании с маловодием и/или с патологическим кровотоком, по данным доплерометрии в пупочной артерии, и/или с недостаточной скоростью роста, и/или у которого предполагаемая масса менее 3-го центиля [16]. Малый для гестационного возраста плод — это плод, размеры которого ниже предопределенного порогового значения для соответствующего гестационного возраста. Обычно маловесные плоды имеют предположительную массу тела или окружность живота менее 10-го центиля, хотя 5-й, 3-й центили, отклонения выше $-2SD$ и Z-оценки также используются в литературе в качестве пороговых значений [5, 17]. Нередко термины «малый для гестационного возраста» и ЗВУР используются как синонимы, однако это неправильно, так как малый для гестационного возраста ребенок может не иметь ЗВУР. Правильный диагноз ставится на основании серийных оценок комбинации ультразвуковых параметров, включая предполагаемую массу тела плода, окружность живота и доплеровские измерения пупочной артерии [18–20].

Для классификации новорожденных, чьи основные антропометрические показатели не соответствуют гестационному возрасту, используются разные термины, например, ребенок «малый к сроку гестации» или ребенок с ЗВУР, однако до сих пор нет единого мнения, являются ли эти термины синонимами, так как при рождении клинически сложно дифференцировать детей, конституционно «маловесных к сроку гестации», и новорожденных с нарушением внутриутробного роста. Соответствие основных антропометрических параметров, измеряемых при рождении ребенка (массы тела, длины и окружности головы, отношения массы к длине тела), гестационному возрасту определяется при помощи массо-ростовых центильных таблиц. Не во всех случаях малый к сроку гестации ребенок является ребенком с ЗВУР. Но зачастую, если ребенок родился маловесным к сроку гестации, с массой тела при рождении ниже 10-го процентиля для гестационного возраста, ему ставят диагноз ЗВУР [21]. Тем не менее это определение не делает различий между младенцами, маловесными к сроку гестации, которые конституционально маленькие, и теми, кто испытывал влияние неблагоприятных факторов в процессе внутриутробного развития. На основании опроса экспертов в 2018 г. составлено определение ограничения роста у новорожденного — масса тела при рождении меньше 3-го процентиля либо наличие трех из критериев: масса при рождении < 10-го процентиля, окружность головы < 10-го процентиля, длина < 10-го процентиля, а также пренатально диагностированная ЗРП, пренатально диагностированные состояния, связанные с ЗРП (материнская

гипертензия, преэклампсия, врожденная инфекция) [22]. Таким образом, в настоящее время принято согласованное определение задержки (ограничения) роста новорожденного — масса тела при рождении меньше 3-го процентиля на популяционных или индивидуальных диаграммах роста или отмечаются не менее 3 из 5 показателей:

- масса тела при рождении ниже 10-го процентиля, по популяционным или индивидуальным диаграммам роста;
- окружность головы ниже 10-го процентиля;
- длина тела ниже 10-го процентиля;
- пренатально установленная ЗРП;
- осложненное течение беременности (артериальная гипертензия, преэклампсия) [23].

Использование существующих критериев не позволяет отличить конституционально маленького ребенка, который достигает своего нормального потенциала роста, от таких же маленьких детей с внутриутробным нарушением роста, чья масса тела ниже ожидаемой оптимальной массы в силу влияния различных неблагоприятных факторов.

При СЗРП нарушается питание плода. В условиях критического кислородного и энергетического голодания происходит централизация кровотока. В этих условиях сохраняется рост мозга, ускоряется созревание легких и увеличивается выработка эритроцитов, в то время как количество жира, мышечная масса и минеральное содержание костной ткани снижаются, что приводит к уменьшению основных антропометрических показателей плода [24]. Для оценки соответствия антропометрических параметров сроку гестации в клинической практике в основном используется масса тела при рождении, хотя не менее важными показателями являются длина тела и окружность головы, а также состав тела. Распределение энергии для роста различных тканей отражает адаптивное изменение абсолютного и относительного увеличения жировой ткани, мышечной массы и других составляющих во время роста и развития организма человека. Меньшая, чем у соответствующих гестационному возрасту новорожденных, масса тела детей, малых к сроку гестации, обусловлена на 27% низким содержанием жировой массы и на 73% низким содержанием тощей массы [25].

Гипотеза Баркера, согласно которой ограниченное внутриутробное питание необратимо изменяет структуру и функции тканей и, следовательно, метаболизм, была уточнена на основании результатов многочисленных исследований особенностей постнатального роста ребенка с ЗВУР. По-видимому, риск развития метаболических нарушений повышается у тех детей с ЗВУР, у которых наблюдается быстрый догоняющий рост («скачок роста») в первые месяцы жизни [26]. В систематическом обзоре, изучающем взаимосвязь между показателями постнатального роста, когнитивными исходами и риском развития заболеваний в более позднем возрасте у недоношенных детей, установлена последовательная положительная взаимосвязь между прибавками массы тела, ростом головы и нейрокогнитивным развитием, в то время как доказательств прямой связи между быстрым догоняющим ростом в постнатальном периоде и последующей избыточной массой тела, ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время недостаточно [27].

Многие систематические обзоры показали, что грудное вскармливание снижает риск развития ожирения, но практически нет исследований влияния грудного вскармливания на формирование избыточной массы тела у детей, рожденных

с ЗВУР. Были опубликованы рекомендации по питанию новорожденных для оптимизации роста недоношенных детей, но нет стандартизированного протокола питания для доношенных и недоношенных детей с ЗВУР [28]. Установлено, что существуют различия между определенными классами метаболитов, такими как липиды, гормоны и аминокислоты, у детей, вскармливаемых грудным молоком, и у детей на искусственном вскармливании [29].

Детям с внутриутробным нарушением роста очень важно обеспечить раннее начало питания (парентерального и энтерального), адекватное поступление калорий и белка, что необходимо для обеспечения догоняющего постнатального роста, хотя точно не известно, какое количество калорий и основных нутриентов для недоношенных детей оптимально [30].

Метабомика является одним из инструментов функционального уровня, используемым для исследования метаболизма, а также регуляторной функции, которую различные метаболиты выполняют посредством взаимодействия с генами, транскриптами и белками. Систематическое исследование метаболитов, присутствующих в крови и других биологических жидкостях, дает возможность определить и понять механизмы, связанные с риском метаболических нарушений [31, 32]. Исследование содержания метаболитов в тканях и биологических жидкостях может проводиться так называемым целевым методом, когда выявляются определенные метаболиты, в то время как при нецелевом подходе определяются содержание и соотношение совокупности метаболитов, различие метаболических паттернов, связанных с тем или иным патологическим состоянием [33–37].

Исследование особенностей метаболизма крови внутриутробно, при рождении, а также в течение различных периодов жизни ребенка позволяет на основании множества факторов, включая генетику, питание и окружающую среду, понять патофизиологические механизмы, лежащие в основе нарушений постнатального роста. Одним из объяснений может быть тот факт, что спектр метаболитов является предиктором заболеваний, при которых в митохондриях нарушается эффективное использование энергетического субстрата, что приводит к дисфункции митохондрий. ЗВУР является гетерогенным патологическим состоянием, и анализ метаболомного спектра в различных биологических жидкостях для диагностики и прогнозирования патологических состояний, свойственных детям с нарушением внутриутробного и постнатального роста, — это «открытое поле» для исследований [38]. Например, анализ метаболических путей аминокислот при исследовании метаболомного профиля беременных позволил определить влияние отдельных аминокислот, таких как глутамин, аспартат, аланин и др., на метаболические пути, вовлеченные в патогенез СЗРП [39]. Исследования метаболома образцов амниотической жидкости, в том числе клеток амниотической жидкости, обнаружили множество метаболических изменений, связанных с ЗРП, которые в основном проявлялись изменениями в метаболизме аминокислот и глюкозы, включая цикл трикарбоновых кислот [40].

В немногочисленных исследованиях метаболома крови у детей с ЗВУР в основном выделяют 9 наиболее значимых метаболитов: тирозин, валин, аланин, миоинозитол, глутамин, ацетилглутамин, холин, фосфохолин и метионин. Метаболический анализ пуповинной крови позволил выявить значительные различия в относительных уровнях незаменимых аминокислот между новорожденными, малыми к сроку гестации и соответствующими гестационному возрасту. D. Favretto и соавт. установили различия по многим

характеристикам, прежде всего по содержанию незаменимых аминокислот: фенилаланина, триптофана и метионина [41]. R.P. Norgan и соавт. исследовали метаболические профили в плазме пуповинной крови как в эксперименте на животных, так и у новорожденных, малых для гестационного возраста, и установили идентичные изменения содержания сфинголипидов, фосфолипидов, жирных кислот и карнитин-нов [42]. Также в плазме пуповинной крови были обнаружены метаболиты, содержание которых значимо различалось у новорожденных с низкой массой тела при рождении и нормальной массой тела: более низкие уровни холина, пролина, глутамина, аланина и глюкозы и более высокие уровни фенилаланина и цитруллина [43].

Кроме того, у новорожденных с ЗВУР, масса тела которых была менее 3-го перцентиля, определялось меньшее содержание ацилкарнитина, чем у новорожденных, соответствующих гестационному возрасту, а у новорожденных с массой тела при рождении от 3-го до 10-го перцентиля наблюдалась повышенная концентрация аминокислот, что может быть связано с повышенным метаболизмом и деградацией жиров [44]. Отмечено, что у новорожденных с ЗВУР высок риск нарушения окисления жирных кислот, вызванного дефицитом карнитина, который стимулирует нейтропротективные факторы [45, 46]. В нескольких исследованиях изучалась связь между уровнями метаболитов пуповинной крови и антропометрическими показателями новорожденных, однако эти исследования достаточно ограничены, в них использовали косвенные методы определения ожирения или не учитывали другие известные факторы, влияющие на антропометрические показатели новорожденного, такие как индекс массы тела матери или уровень глюкозы, а также СЗРП. Метаболические профили мочи новорожденных с ЗВУР и детей, соответствующих сроку гестации, существенно различались по содержанию миоинозитола, саркозина, креатина и креатинина [47].

Особый интерес представляют исследования метаболизма незаменимых аминокислот, таких как триптофан, метионин, цистеин и гистидин, у детей с ЗВУР, однако данные крайне разноречивы [32]. Например, в некоторых исследованиях показано повышение концентрации триптофана в пуповинной крови у детей с ЗВУР [41], в то время как другие авторы сообщали о снижении содержания этой аминокислоты [48–51]. Триптофан является незаменимой аминокислотой, которая может метаболизироваться в различные биологически активные соединения, каждое из которых влияет на большое количество метаболических путей. Более 90% биотрансформации триптофана проходит через так называемый кинурениновый шунт, при котором индольное кольцо разрывается с образованием соединений клеточного ответа, таких как кинуренин, никотиновая кислота и никотинамидадениндинуклеотид, 10% триптофана трансформируется в нейротрансмиттеры/гормоны в виде серотонина, N-ацетил-серотонина, мелатонина и аминов в виде триптамина и его производных [52]. J. Hernandez-Rodriguez и соавт. установили, что у детей с ЗВУР отмечается меньшая способность к связи между триптофаном и альбумином и, следовательно, более высокий уровень свободного L-триптофана в плазме [49]. Меньшая активность кинуренинового шунта при СЗРП, по-видимому, влияет на окисление триптофана за счет снижения в плаценте экспрессии 2,3-диоксигеназы и индолмин-2,3-диоксигеназы [53].

Обнаружены существенные различия в содержании метионина между новорожденными, соответствующими сроку гестации, и детьми с ЗВУР. Метионин является незаменимой

аминокислотой, метаболизм которой состоит из двух основных путей: цикла трансметилирования, в результате которого метионин и аденозинтрифосфат (АТФ) превращаются в S-аденозилметионин, являющийся основным донором метила, участвующего в синтезе ДНК и регуляции экспрессии генов, и пути транс-сульфирования [54, 55]. Результаты исследования содержания метионина также крайне противоречивы: некоторые исследования показали более высокую концентрацию метионина у младенцев с ЗВУР, чем у новорожденных, соответствующих сроку гестации, в то время как в других работах обнаружены более низкие уровни этой аминокислоты [44, 56]. D. Favretto и соавт. также обнаружили повышение уровня метионина в пуповинной крови новорожденных с ЗВУР [41]. У близнецов с ЗВУР отмечены наиболее выраженные изменения в метионин-цистеиновом пути метаболизма [44]. Возможная связь между обеспеченностью метионином, эпигенетическими изменениями во время внутриутробного развития и нарушением темпов постнатального роста у детей с ЗВУР может играть важную роль в механизме фетально-неонатального программирования.

Гистидин также является незаменимой аминокислотой, а одно из ее основных производных — 3-метилгистидин — образуется в результате посттрансляционного метилирования гистидиновых остатков актина и миозина и используется в качестве маркера катаболизма белков скелетных мышц [57]. Из гистидина и бета-аланина путем гидролиза АТФ вырабатывается карнозин, который играет важную роль в качестве внутриклеточного pH-буфера, хелатора тяжелых металлов и антигликационного агента, обладает антиоксидантными свойствами, то есть снижает содержание продуктов окисления. Известно, что окислительный стресс имеет ключевое значение в патогенезе и осложнениях ЗВУР, так как плацентарная недостаточность и хроническая внутриутробная гипоксия приводят к образованию свободных радикалов, которые антиоксидантная система плода не способна нейтрализовать. Возможно, карнозин играет важную роль в качестве поглотителя продуктов окисления при ЗВУР [58, 59].

Результаты исследований уровней гистидина и карнозина в пуповинной крови новорожденных с ЗВУР противоречивы, однако следует отметить, что в группе недоношенных детей, получавших дексаметазон по поводу бронхолегочной дисплазии, обнаружено значительное увеличение экскреции 3-метилгистидина как возможный признак повышенного мышечного катаболизма, чем, по-видимому, можно объяснить повышенную экскрецию гистидина у новорожденных с ЗВУР [47, 60, 61].

До сих пор нет уверенности в траектории постнатального развития детей данной когорты, правильном вкладе в их рост особенностей питания с целью предотвращения или по крайней мере ограничения долговременных осложнений [62]. На сегодняшний день накоплен целый ряд исследований, описывающих «раннюю» модель непереносимости глюкозы, резистентности к инсулину, накопления катаболических и изменения метаболизма аминокислот у новорожденных с ЗВУР. Необходимы более крупные исследования, чтобы подтвердить эти результаты и судить об их применимости в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения метаболических процессов в организме плода при нарушении внутриутробного роста определяют фенотип новорожденного, а новые персонифицированные подходы к терапии и вопросам правильного выхаживания будут

способствовать его дальнейшему правильному развитию. Изучение механизмов ЗВУР, лежащих в основе нарушения метаболизма новорожденного, возникающих во внутри-

утробном периоде и ассоциированных с нарушением постнатального роста, в итоге позволит разработать новые принципы персонифицированной терапии.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Рюмина И.И., Франкевич Н.А., Гасанбекова А.П., Кан Н.Е. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Ульянова О.Н., Хабибуллина А.И., Франкевич В.Е. — написание текста, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ryumina, I.I., Frankevich, N.A., Gasanbekova, A.P., Kan, N.E. — thematic publications reviewing, text of the article; Ulyanova, O.N., Khabibullina, A.I., Frankevich, V.E. — thematic, publications reviewing, text of the article, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-64-00006.
The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation No. 24-64-00006.

Об авторах / About the authors

Рюмина Ирина Ивановна / Ryumina, I.I. — д. м. н., руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Института неонатологии и педиатрии, профессор кафедры неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 1054-8996. <https://orcid.org/0000-0003-1831-887X>. E-mail: i_ryumina@oparina4.ru
Франкевич Наталья Анатольевна / Frankevich, N.A. — к. м. н., старший научный сотрудник акушерского отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4340-3218. <https://orcid.org/0000-0002-6090-586X>. E-mail: natasha-lomova@yandex.ru

Гасанбекова Аида Пирмагомедовна / Gasanbekova, A.P. — специалист симуляционно-тренингового центра ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5330-9810. <https://orcid.org/0000-0002-2882-8163>. E-mail: a_gasanbekova@oparina4.ru

Кан Наталья Енгиновна / Kan, N.E. — д. м. н., заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5378-8437. <https://orcid.org/0000-0001-5087-5946>. E-mail: n_kan@oparina4.ru

Ульянова Ольга Николаевна / Ulyanova, O.N. — врач-неонатолог отделения новорожденных ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0009-0002-8161-724X>. E-mail: olgaulyanova85@mail.ru

Хабибуллина Азалия Ильшатовна / Khabibullina, A.I. — врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Института неонатологии и педиатрии, профессор кафедры неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0009-0006-6462-3217>. E-mail: a_khabibullina@oparina4.ru

Франкевич Владимир Евгеньевич / Frankevich, V.E. — д. ф.-м. н., заместитель директора Института трансляционной медицины по научной работе, заведующий отделом системной биологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7493-0645. <https://orcid.org/0000-0002-9780-4579>. E-mail: v_frankevich@oparina4.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hales C.N., Barker D.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35(7):595–601. DOI: 10.1007/BF00400248
- Bateson P., Barker D., Clutton-Brock T., Deb D. et al. Developmental plasticity and human health. *Nature*. 2004;430(6998):419–21. DOI: 10.1038/nature02725
- Barker D.J.P. Mothers, babies, and health in later life. Edinburgh; 1998. URL: <https://trove.nla.gov.au/work/7976056> (дата обращения — 15.06.2024).
- Barker D.J.P. Developmental origins of adult health and disease. *J. Epidemiol. Commun. Health*. 2004;58:114–15. DOI: 10.1136/jech.58.2.114
- Weinstein A., Cruz K., Alvarez M., Oladipo A.F. Diagnosis, classification, and management of fetal growth restriction: a practice update. *Top. Obstet. Gynecol.* 2024;44(4):1–5. DOI: 10.1097/01.PGO.0001007308.72060.91
- Boghossian N.S., Geraci M., Edwards E.M., Horbar J.D. Morbidity and mortality in small for gestational age infants at 22 to 29 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2018;141(2):e20172533. DOI: 10.1542/peds.2017-2533
- Lee A.C., Kozuki N., Cousens S., Stevens G.A. et al. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21st standard: analysis of CHERG datasets. *BMJ*. 2017;358:j3677. DOI: 10.1136/bmj.j3677
- Белоусова Т.В., Андрюшина И.В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья. Современные подходы к вскармливанию детей. *Лечащий врач*. 2018;9:50–9. Belousova T.V., Andrushina I.V. Intrauterine growth retardation and its impact on health condition. *Contemporary feeding approaches for infants. Lechaschi Vrach*. 2018;9:50–9. (in Russian)
- Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin. Med. Insights. Pediatr.* 2016;10:67–83. DOI: 10.4137/CMPed.S40070
- Близнецова Е.А., Кулакова Н.И., Антонова Л.К. Современные представления о задержке внутриутробного развития у недоношенных детей (обзор литературы). *Верхневолжский медицинский журнал*. 2015;14(4):3–18. Bliznetsova E.A., Kulakova N.I., Antonova L.K. Modern concepts of intrauterine growth retardation in premature infants (literature review). *Upper Volga Medical Journal*. 2015;14(4):3–18. (in Russian)
- Петрова И.Н., Трубочев Е.А., Коваленко Т.В., Ожегов А.М. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы в неонатальном периоде у детей с задержкой внутриутробного развития. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(3):40–5. Petrova I.N., Trubachev E.A., Kovalenko T.V., Ozhegov A.M. Neonatal cardiovascular system adaptation in babies with intrauterine growth retardation. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(3):40–5. (in Russian). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-40-45
- Lemons J.A., Bauer C.R., Oh W., Korones S.B. et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics*. 2001;107(1):E1. DOI: 10.1542/peds.107.1.e1
- Bernstein I.M., Horbar J.D., Badger G.J. et al. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *The Vermont Oxford Network. Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000;182(1 Pt1):198–206. DOI: 10.1016/S0002-9378(00)70513-8
- Pels A., Beune I.M., van Wassenaer-Leemhuis A.G., Limpens J. et al. Early-onset fetal growth restriction: a systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020;99(2):153–66. DOI: 10.1111/aogs.13702
- Wilcox A.J., Basso O. Inferring fetal growth restriction as rare, severe, and stable over time. *Eur. J. Epidemiol.* 2023;38:455–64. DOI: 10.1007/s10654-023-00985-7
- Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода): клинические рекомендации. М.; 2021. Insufficient fetal growth requiring maternal medical care (fetal growth restriction): clinical recommendations. М.; 2021. (in Russian)

17. Lees C.C., Stampalija T., Baschat A., da Silva Costa F. et al. ISUOG Practice guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020;56(2):298–312. DOI: 10.1002/uog.22134
18. Nardoza L.M., Caetano A.C., Zamarian A.C., Mazzola J.B. et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017;295(5):1061–77. DOI: 10.1007/s00404-017-4341-9
19. Gordijn S.J., Beune I.M., Ganzevoort W. Building consensus and standards in fetal growth restriction studies. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;49:117–26. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.002
20. Carducci B., Bhutta Z.A. Care of the growth-restricted newborn. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;49:103–16. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.003
21. Battaglia F.C., Lubchenco L.O. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J. Pediatr.* 1967;71:159.
22. Beune I.M., Bloomfield F.H., Ganzevoort W., Embleton N.D. et al. Consensus based definition of growth restriction in the newborn. *J. Pediatr.* 2018;196:71–6.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.12.059
23. Leite D.F.B., de Melo E.F.Jr., Souza R.T. et al. Fetal and neonatal growth restriction: new criteria, renew challenges. *J. Pediatr.* 2018;203:462–63. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.07.094
24. Tudehope D., Vento M., Bhutta Z., Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *J. Pediatr.* 2013;162(3 suppl.):S81–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.11.057
25. Villar J., Puglia F.A., Fenton T.R., Cheikh Ismail L. et al. Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: the newborn body composition study of the INTERGROWTH-21st project. *Pediatr. Res.* 2017;82(2):305–16. DOI: 10.1038/pr.2017.52
26. Kelishadi R., Haghdoust A.A., Jamshidi F., Aliramezany M. et al. Low birthweight or rapid catch-up growth: which is more associated with cardiovascular disease and its risk factors in later life? A systematic review and cryptanalysis. *Paediatr. Int. Child Health.* 2015;35(2):110–23. DOI: 10.1179/2046905514Y.0000000136
27. Ong K.K., Kennedy K., Castaneda-Gutierrez E., Forsyth S. et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2015;104(10):974–86. DOI: 10.1111/apa.13128
28. Giabicani E., Pham A., Brioude F., Mitanchez D. et al. Diagnosis and management of postnatal fetal growth restriction. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;32(4):523–34. DOI: 10.1016/j.beem.2018.03.013
29. Verduci E., Banderli G., Barberi S., Radaelli G. et al. Epigenetic effects of human breast milk. *Nutrients.* 2014;6(4):1711–24. DOI: 10.3390/nu6041711
30. Lapointe M., Barrington K.J., Savaria M., Janvier A. Preventing postnatal growth restriction in infants with birthweight less than 1300 g. *Acta Paediatr.* 2016;105(2):e54–9. DOI: 10.1111/apa.13237
31. Garwolińska D., Kot-Wasik A., Hewelt-Belka W. Pre-analytical aspects in metabolomics of human biofluids — sample collection, handling, transport, and storage. *Mol. Omics.* 2023;19(2):95–104. DOI: 10.1039/d2mo00212d
32. Priante E., Verlato G., Stocchero M., Giordano G. et al. Metabolomic profiling of intrauterine growth-restricted preterm infants: a matched case-control study. *Pediatr. Res.* 2023;93(6):1599–608. DOI: 10.1038/s41390-022-02292-5
33. Shoji H., Taka H., Kaga N., Ikeda N. et al. Choline-related metabolites influenced by feeding patterns in preterm and term infants. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2020;33(2):230–5. DOI: 10.1080/14767058.2018.1488165
34. Liang X., Han H., Zhao X., Cao X. et al. Quantitative analysis of amino acids in human and bovine colostrum milk samples through iTRAQ labeling. *J. Sci. Food Agric.* 2018;98(13):5157–63. DOI: 10.1002/jsfa.9032
35. Luthra G., Vuckovic I., Bangdiwala A., Gray H. et al. First and second trimester urinary metabolic profiles and fetal growth restriction: an exploratory nested case-control study within the infant development and environment study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):48. DOI: 10.1186/s12884-018-1674-8
36. Mung D., Li L. Applying quantitative metabolomics based on chemical isotope labeling LC-MS for detecting potential milk adulterant in human milk. *Anal. Chim. Acta.* 2018;1001:78–85. DOI: 10.1016/j.aca.2017.11.019
37. Bazanella M., Maier T.V., Clavel T., Lagkouvardos I. et al. Randomized controlled trial on the impact of early-life intervention with bifidobacteria on the healthy infant fecal microbiota and metabolome. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;106(5):1274–86. DOI: 10.3945/ajcn.117.157529
38. Leite D.F.B., Morillon A.C., Melo Júnior E.F., Souza R.T. et al. Examining the predictive accuracy of metabolomics for small-for-gestational-age babies: a systematic review. *BMJ Open.* 2019;9(8):e031238. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031238
39. Кан Н.Е., Хачатрян З.В., Чаговец В.В., Стародубцева Н.Л. и др. Анализ метаболических путей при задержке роста плода. *Биомедицинская химия.* 2020;66(2):174–80. Кан Н.Е., Khachatryan Z.V., Chagovets V.V., Starodubtseva N.L. et al. Analysis of metabolic pathways in intrauterine growth restriction. *Biomed. Khim.* 2020;66(2):174–80. (in Russian). DOI: 10.18097/PBMC20206602174
40. Chen F., Li Z., Xu Y., Huang S. et al. Non-targeted metabolomic study of fetal growth restriction. *Metabolites.* 2023;13(6):761. DOI: 10.3390/metabo13060761
41. Favretto D., Cosmi E., Ragazzi E., Visentin S. et al. Cord blood metabolomic profiling in intrauterine growth restriction. *Anal. Bioanal. Chem.* 2012;402(3):1109–21. DOI: 10.1007/s00216-011-5540-z
42. Horgan R.P., Broadhurst D.I., Walsh S.K., Dunn W.B. et al. Metabolic profiling uncovers a phenotypic signature of small for gestational age in early pregnancy. *J. Proteome Res.* 2011;10(8):3660–73. DOI: 10.1021/pr2002897
43. Ivorra C., Garcia-Vicent C., Chaves F.J., Monleón D. et al. Metabolomic profiling in blood from umbilical cords of low birth weight newborns. *J. Transl. Med.* 2012;10:142. DOI: 10.1186/1479-5876-10-142
44. Liu J., Chen X.X., Li X.W., Fu W. et al. Metabolomic research on newborn infants with intrauterine growth restriction. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(17):e3564. DOI: 10.1097/MD.0000000000003564
45. Wang Y., Fu W., Liu J. Neurodevelopment in children with intrauterine growth restriction: adverse effects and interventions. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016;29(4):660–8. DOI: 10.3109/14767058.2015.1015417
46. Jones L.L., McDonald D.A., Borum P.R. Acylcarnitines: role in brain. *Progr. Lipid Res.* 2010;49(1):61–75. DOI: 10.1016/j.plipres.2009.08.004
47. Dessi A., Atzori L., Noto A., Visser G.H. et al. Metabolomics in newborns with intrauterine growth retardation (IUGR): urine reveals markers of metabolic syndrome. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011;24(suppl.2):35–9. DOI: 10.3109/14767058.2011.605868
48. Priante E., Verlato G., Giordano G., Stocchero M. et al. Intrauterine growth restriction: new insight from the metabolomic approach. *Metabolites.* 2019;9(11):267. DOI: 10.3390/metabo9110267
49. Hernandez-Rodriguez J., Meneses L., Herrera R., Manjarrez G. Another abnormal trait in the serotonin metabolism path in intrauterine growth-restricted infants. *Neonatology.* 2009;95(2):125–31. DOI: 10.1159/000153096
50. Cosmi E., Visentin S., Favretto D., Tucci M. et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twin pregnancies: markers of endothelial damage and metabolomic profile. *Twin Res. Hum. Genet.* 2013;16(4):816–26. DOI: 10.1017/thg.2013.33
51. Moros G., Boutsikou T., Fotakis C., Ilidromiti Z. et al. Insights into intrauterine growth restriction based on maternal and umbilical cord blood metabolomics. *Sci. Rep.* 2021;11(1):7824. DOI: 10.1038/s41598-021-87323-7
52. Comai S., Bertazzo A., Brughera M., Crotti S. Tryptophan in health and disease. *Adv. Clin. Chem.* 2020;95:165–218. DOI: 10.1016/bs.acc.2019.08.005
53. Murthi P., Wallace E.M., Walker D.W. Altered placental tryptophan metabolic pathway in human fetal growth restriction. *Placenta.* 2017;52:62–70. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.02.013
54. Kalhan S.C. One carbon metabolism in pregnancy: impact on maternal, fetal and neonatal health. *Mol. Cell Endocrinol.* 2016;435:48–60. DOI: 10.1016/j.mce.2016.06.006
55. Kalhan S.C., Marczewski S.E. Methionine, homocysteine, one carbon metabolism and fetal growth. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012;13(2):109–19. DOI: 10.1007/s11154-012-9215-7
56. Wang L., Han T.L., Luo X., Li S. et al. Metabolic biomarkers of monochorionic twins complicated with selective intrauterine growth restriction in cord plasma and placental tissue. *Sci. Rep.* 2018;8(1):15914. DOI: 10.1038/s41598-018-33788-y
57. Holeček M. Histidine in health and disease: metabolism, physiological importance, and use as a supplement. *Nutrients.* 2020;12:848. DOI: 10.3390/nu12030848
58. Perrone S., Laschi E., Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn. *Free Radic. Biol. Med.* 2019;142:23–31. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.034
59. Rashid C.S., Bansal A., Simmons R.A. Oxidative stress, intrauterine growth restriction, and developmental programming of type 2 diabetes. *Physiology (Bethesda).* 2018;33:348–59. DOI: 10.1152/physiol.00023.2018
60. Sanz-Cortés M., Carbajo R.J., Crispi F., Figueras F. et al. Metabolomic profile of umbilical cord blood plasma from early and late intrauterine growth restricted (IUGR) neonates with and without signs of brain vasodilation. *PLoS One.* 2013;8(12):e80121. DOI: 10.1371/journal.pone.0080121
61. Sundekilde U.K., Downey E., O'Mahony J.A., O'Shea C.A. et al. The effect of gestational and lactational age on the human milk metabolome. *Nutrients.* 2016;8(5):304. DOI: 10.3390/nu8050304
62. Гасанбекова А.П., Франкевич Н.А., Франкевич В.Е. Задержка внутриутробного развития: метабономика как новый подход в решении старой проблемы. *Акушерство и гинекология.* 2023;5:12–20. Gasanbekova A.P., Frankevich N.A., Frankevich V.E. Intrauterine malformation: metabolomics as a new approach to solving the old problem. *Obstetrics and Gynecology.* 2023;5:12–20. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2022.298

Поступила / Received: 22.05.2024

Принята к публикации / Accepted: 23.06.2024