Венцковская И.Б., Купчик В.И.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Ventskovskaya I., Kupchik V.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Новые молекулярные механизмы плацентарной дисфункции

New Molecular Mechanisms of Placental Dysfunction

Резюме

Плацента – специфический и важнейший орган при беременности, состоящий из клеток трофобласта от внеэмбрионального слоя бластоцисты. Она выполняет ряд функций, направленных на поддержание роста и развития плода, включая регуляцию температуры, защиту от инфекций, обеспечение иммунологической толерантности к плоду, обеспечение газообмена и транспорта питательных веществ, продуктов жизнедеятельности и многие другие функции. Правильное развитие плаценты необходимо для успешного вынашивания беременности. Отклонения от нормального пути роста и функционирования приводят к различным осложнениям, таким как плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, преэклампсия, преждевременные роды. Причины дисфункции плаценты изучаются многие десятилетия, однако до сих пор существуют controversии в мнениях касательно механизмов развития и маркеров диагностики нарушений в фетоплацентарном комплексе. Частично это обусловлено сложностью доступа к плаценте, так как фактически исследовать ее представляется возможным только после рождения плода, что может делать картину изменений нечеткой. Однако развитие технологий, лабораторных и инструментальных методов исследований неумолимо прогрессирует, что позволяет нам каждый раз раскрывать новые механизмы и лучше понимать цепочку нарушений внутриплацентарных процессов.

В настоящее время ученые всего мира уделяют особое внимание внутриклеточным «событиям», среди которых основными являются воспаление, апоптоз и определенные моменты иммунного ответа организма беременной женщины. Эти механизмы с одной стороны являются абсолютно разными, однако существующие сигнальные пути, благодаря которым происходит кооперация различных молекулярных процессов, часто сходятся на каких-либо звеньях патогенеза, усиливая или уменьшая свое действие. Такую же характеристику можно дать двум биологически активным субстанциям – p-65-субъединице транскрипционного фактора NF-κB и каспазы-3, которые постепенно обращают на себя внимание в качестве маркеров развития патологии в плаценте. Если каспазы отображают активность только механизма апоптоза, то NF-κB является очень сложным белковым фактором, разные субъединицы которого способны регулировать разные процессы: воспаление, иммунный ответ и даже апоптоз. Нарушение в регуляции или пороговой активности данного комплекса приводит к развитию различных отклонений в функции плаценты, приводя к плацентарной недостаточности.

Дополнительно стоит отметить, что в последнее время обращает на себя внимание васкулярный эндотелиальный ростовой фактор VEGF, который склонен к развитию полиморфизмов за счет наличия нескольких интронных и экзонных областей. Это, как следствие, часто может приводить к так называемым SNP – заменам одного нуклеотида другим, дефектам в структуре и функционировании всего белка ростового фактора. Это негативно влияет на ангиогенез и

развитие плацентарной площадки, что также приводит к недостаточности «детского места», что может быть причиной развития преждевременных родов и задержки внутриутробного развития плода.

Таким образом, данная статья представляет собой обзор литературы, речь в котором пойдет о новых механизмах развития плацентарной недостаточности и роли вышеупомянутых факторов в возникновении дисфункции плаценты, а также сопровождающих ее акушерских осложнений, в частности – преждевременных родов.

Ключевые слова: p65-субъединица транскрипционного фактора NF-κB, каспаза-3, VEGF, плацентарная недостаточность, Т-хелперы.

Abstract

The placenta is a specific and most important organ during pregnancy, consisting of trophoblast cells that arise from the extraembryonic layer of the blastocyst. It performs a number of functions aimed to support the growth and development of the fetus, which include temperature regulation, anti-infectious protection, providing immunological tolerance to the fetus, gas exchange and transport of nutrients, waste products, and many other functions. Proper development of the placenta is essential for successful gestation. Deviations from the normal path of growth and functioning lead to various complications, such as placental insufficiency, intrauterine growth restriction, preeclampsia, and premature birth. The causes of placental dysfunction have been studied for many decades, but there are still controversies in opinions regarding the mechanisms of development and markers for the diagnosis of disorders in the fetoplacental complex. This is partly due to the difficulty of accessing the placenta, since in fact it is possible to examine it only after the birth of the fetus, which can make the picture of changes unclear. However, the development of technologies, laboratory and instrumental research methods progresses, which allows us to discover new mechanisms and understand better the chain of defects in intraplacental processes.

Currently, scientists around the world are paying special attention to intracellular “events”, among which the main ones are inflammation, apoptosis and certain moments of the immune response of the body of a pregnant woman. On the one hand, these three mechanisms are completely different, however, the existing signaling pathways, due to which the cooperation of various molecular processes occurs, often converge on some points of pathogenesis, increasing or decreasing the summary action. The same characteristic can be given to such biologically active substances as p-65-subunit of the transcription factor NF-κB and caspase-3, which are gradually attracting attention as markers of the development of pathology in the placenta. If caspases display the activity of apoptosis mechanism only, NF-κB is a very complex protein factor, different subunits of which are capable of regulating different processes: inflammation, immune response and even apoptosis. A disturbance in the regulation or threshold activity of this complex leads to the development of various abnormalities in the function of the placenta, leading to placental insufficiency.

Additionally, it should be noted that scientists all over the world pay attention to the vascular endothelial growth factor VEGF, which is prone to the development of polymorphisms due to the presence of several intron and exon regions. As a consequence, this can often lead to the so-called SNP – the replacement of one nucleotide with another, that results in a defect in the structure and functioning of the entire growth factor protein. This negatively affects angiogenesis and the development of the placental site, that also leads to a lack of «baby seat» functioning, which can be the cause of the development of premature birth and intrauterine growth retardation of the fetus. Thus, this article is a literature review, that focuses on new mechanisms for the development of placental insufficiency and the role of the above mentioned factors in the occurrence of placental dysfunction and the accompanying obstetric complications, particularly – preterm labor.

Keywords: p65-subunit of NF-κB transcription factor, caspase-3, VEGF, placental insufficiency, T-helpers.

■ ВВЕДЕНИЕ

Плацента является первичным связующим компонентом между плодом и матерью, играет важную роль в поддержке развития и роста фетоплацентарного комплекса, облегчая перенос различных веществ и участвуя в модуляции иммунного ответа матери для предотвращения иммунологического отторжения плода. Основные вещества, необходимые для роста плода, включают глюкозу, аминокислоты и жирные кислоты, кислород, а течение процессов их транспорта зависит от морфологических характеристик плаценты: ее размеров, кровотока, развития сосудистой сети и адекватной морфологии [1, 2]. На сегодняшний день основные причины, которые могут привести к плацентарной недостаточности (ПН), остаются недостаточно изученными. Возникновение этой патологии связывают со внешними причинами: курением матери, употреблением наркотических веществ, чрезмерным потреблением алкоголя, преклонным возрастом, экстремальными значениями индекса массы тела матери, экстрагенитальной патологией, предшествующей беременностью с синдромом задержки внутриутробного развития (ЗВУР) и плацентарной недостаточностью, необходимостью применения некоторых лекарственных средств (противоопухолевых, противосудорожных, антикоагулянтов) и пр. [3, 4]. На рост плаценты и ее транспортную способность влияют также внутренние факторы: множество биологически активных субстанций (например, инсулиноподобный фактор роста), а также интенсивность внутриплацентарных процессов, таких как апоптоз, аутофагия, воспаление, генетические «поломки».

Множество различных экспериментальных методов были применены для индуцирования плацентарной недостаточности у животных и подтверждения роли вышеупомянутых факторов в патогенезе изучаемой патологии, и хотя ни один из них не способен на 100% воссоздать течение ПН в человеческом организме, это позволило научному миру тщательно разобрать клеточные и молекулярные механизмы плацентарной дисфункции, чтобы улучшить наше понимание и разработать определенные схемы терапевтических вмешательств для улучшения состояния беременной и плода [5]. Нарушения в «работе» плаценты в медицинском сообществе чаще всего описываются термином «плацентарная недостаточность», под которым подразумевают процесс прогрессирующего ухудшения функционирования органа, в результате чего нарушается передача кислорода и питательных веществ к плоду через плаценту с кульминацией в виде декомпенсированной гипоксии и ацидоза [6]. Несмотря на повышенное внимание, уделяемое данной патологии, многие исследователи отмечают, что до сих пор не существует стандартизированного определения или консенсуса по набору патогномоничных признаков, относящихся к плацентарной недостаточности [7], а патогенез остается недостаточно изучен в связи со сложностью молекулярных механизмов. Кроме того, что плацентарная недостаточность связана с различными акушерскими расстройствами, такими как преэклампсия и задержка внутриутробного развития плода, при которых часто клиническая ситуация заставляет прибегать к преждевременному родоразрешению, появляется все больше информации об изменениях в фетоплацентарном комплексе при ПН как

отдельной, самостоятельной причине спонтанных преждевременных родов, даже если признаков развития крупных акушерских синдромов при этом не возникает. В свою очередь, недоношенность является основной причиной в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Плацентарная недостаточность – потенциальная причина преждевременных родов, преэклампсии, ЗВУР и мертворождений, от которых страдают от 10 до 15% беременных [8]. Задержка внутриутробного роста плода часто является следствием ПН и результирует в состоянии, ассоциированное с высокой частотой перинатальной заболеваемости, смертности, повышенным риском сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний в дальнейшей жизни родившегося ребенка [9].

В последнее время лабораторные возможности для диагностики различных патологий в организме человека развиваются сверхстремительными темпами, что дает нам возможность сегодня исследовать бесконечный спектр молекулярных механизмов и открывать новые звенья механизмов уже якобы тщательно изученных ранее патологических состояний, совершенствуя их патогенетическое лечение. Это можно наблюдать и на примере плацентарной недостаточности. В настоящее время исследователи все чаще обращаются к процессам, которые происходят в плаценте на клеточном уровне, особенно тем, которые касаются баланса воспаления, апоптоза, иммунных и множества других механизмов развития плацентарной патологии. Например, существуют исследования, в которых обнаружена повышенная экспрессия воспалительных и апоптотических маркеров в плаценте плодов от беременных с осложнениями, осложненных такими патологическими состояниями, как преэклампсия, гестационный сахарный диабет, ожирение, при которых эти клеточные процессы активируются для регуляции количеств чрезмерно высвобождаемых реактивного кислорода и азота, а при их декомпенсации происходит развитие окислительного/нитратного стресса и митохондриальной дисфункции. Эти же авторы отмечают, что воздействие на воспалительные и апоптотические пути могут стать действенным подходом для предотвращения или улучшения состояния беременной и плода при развитии плацентарной дисфункции [10]. В другом исследовании установлено, что митохондриальная дисфункция, нарушение апоптоза и воспаления вместе с некоторыми другими метаболическими нарушениями в плаценте связаны с развитием спонтанных преждевременных родов у человека [11]. Исследования, проведенные на модели мышей, свидетельствуют о развитии у грызунов состояния, близкого к нашему пониманию плацентарной дисфункции, при повышенной/пониженной экспрессии генов, регулирующих процессы воспаления (VEGF, TNF α , NF- κ B); дополнительно они отмечают влияние пола плода на выраженность нарушений, отмечая, что мужской пол в данном случае является дополнительным фактором риска, так как интенсивность патологических механизмов у них выражена больше, как и яркость клинической картины [12]. Ниже мы рассмотрим более подробно некоторые новые подходы к диагностике плацентарной недостаточности, описанные в литературе.

Фактор транскрипции NF-κB как регулятор процессов воспаления, апоптоза и иммунного ответа

В развитии воспалительного и иммунного ответа организма на любые факторы как внешней, так и внутренней среды организма, а также в регулировании интенсивности процессов апоптоза огромную роль играет транскрипционный фактор, известный под сокращенным названием NF-κB (nuclear-factor kappa-light chain enhancer of activated B cells – ядерный каппа-фактор – усилитель легких цепей активированных В-клеток). По структуре NF-κB представляет собой сложный комплекс белков, состоящий из 5 субъединиц: Rel-A (p65), Rel-B, c-Rel, NF-κB-1 (p50 и p105) и NF-κB2 (p52 и p100) [13]. NF-κB функционирует как фактор транскрипции, который экспрессируется почти в каждой клетке млекопитающих, но остается в неактивной форме в цитоплазме, поскольку связан с белками-ингибиторами. Считается, что каждая отдельная подгруппа этих белков NF-κB способна регулировать различные сигнальные пути и контролировать разнообразные процессы в зависимости от типа активированной субъединицы [14]. При плацентарной дисфункции большое внимание уделяют изучению именно Rel-A (p65-субъединицы). Например, в одном из исследований было показано, что с увеличением количества NF-κB p65-позитивных ядер в плаценте плодов с ЗВУР нарушается экспрессия фактора 11β-HSD2 (который в норме предупреждает чрезмерное влияние глюкокортикоидов матери на плод и таким образом предотвращает развитие ЗВУР внутриутробно), а также фактора PPAR-γ (недостаток которого связан с нарушением развития трофобласта, ранней эмбриональной летальности, тяжелыми дефектами развития плаценты) [15]. Далее речь пойдет о центральной роли NF-κB p65 в воспалительном и иммунном ответах.

Проинфламаторная функция этой субъединицы NF-κB широко изучалась на макрофагах – большом семействе клеток врожденного иммунитета, которые находятся в разных тканях организма и функционируют «на передовой» иммунных реакций, направленных на противодействие инфекциям. Эти клетки быстро активируются и секретируют большое количество цитокинов и хемокинов, а в зависимости от типа секретируемых биоактивных молекул ученые разделили их на 2 типа. Первый тип (M1-макрофаги) характеризуется выработкой провоспалительных цитокинов (таких как IL-1, IL-6, IL-1β, IL-12, TNF-α) и хемокинов, которые участвуют в различных воспалительных процессах, а второй (M2-макрофаги) – производят противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 и IL-13, и роль их чрезвычайно важна для прекращения воспаления и опосредования заживления ран. В ответ на различные PAMP и DAMP (pathogen and damage-associated molecular patterns – общее название молекул, способных инициировать неинфекционный и инфекционный воспалительный ответ) происходит активация Toll-like рецепторов 4-го типа (TLR4) [16]. Через белки MyD88 и TIRAP, связанные с TLR4, активируется p65-субъединица NF-κB, что является ключевым фактором «включения» дифференциации макрофагов в провоспалительные (M1-тип). Кроме того, под влиянием p65 происходит индукция других провоспалительных генов, в том числе кодирующих выработку TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12 и циклооксигеназы и вызывающих дальнейшее возрастание их концентрации [17]. Таким образом, будучи активированной через

путь p-65-NF-κB, воспалительная реакция может приобрести лавинообразный вид и задействовать не один, а сразу несколько механизмов воспалительного ответа организма на повреждающий агент.

Что касается иммунного ответа, схожие изменения происходят с Т-хелперами CD4+, которые, по аналогии с макрофагами, также бывают 2 типов: про- и противовоспалительными. Теория дихотомии Т-хелперов в иммунном ответе была предложена Tim R. Mosmann, директором Центра иммунологии человека в Нью-Йорке в 1986 г., а роль двух типов этих клеток в материнской толерантности к плоду доказана в 1993 г. Wegmann T.G., канадским профессором кафедры иммунологии университета Альберты: доминирование в иммунитете Т-хелперов 2-го типа (Th2) во время беременности не позволяет организму матери отторгнуть фетоплацентарный комплекс [18]. Учитывая развитие иммунологических методов исследования, этот вопрос начали изучать более

Функционирование NFκB в плаценте при норме и патологических изменениях. Во время нормальной беременности NFκB поддерживает клеточную миграцию, инвазию и продукцию проангиогенных белков посредством активации нескольких генов-мишеней. Во время патологической беременности экспрессия NFκB сильно увеличивается (показано красными стрелками). NFκB может индуцировать экспрессию провоспалительных и антиангиогенных белков, дополнительно способствуя окислительному стрессу, воспалению и дисфункции сосудов

Actions of NFκB in the healthy and pathologic placenta. During normal pregnancies, NFκB functions to support the cellular migration, invasion, and production of angiogenic proteins from the placenta, through activation of several target genes. During pathological pregnancies, NFκB is highly expressed as described by the red arrows. NFκB may induce expression of pro-inflammatory and anti-angiogenic proteins, further promoting oxidative stress, inflammation, and vascular dysfunction

Примечание: взято из (taken from): Armistead B., Kadam L., Drewlo S., Kohan-Ghadr H.R. (2020) The Role of NFκB in Healthy and Preeclamptic Placenta: Trophoblasts in the Spotlight. *International journal of molecular sciences*, 21(5), 1775. <https://doi.org/10.3390/ijms21051775>

подробно, и в опытах на мышах было установлено, что баланс между Т-хелперами различных видов должен зависеть от степени стимуляции определенных рецепторов на их клеточной поверхности и от типа активированных сигнальных путей при развитии какого-либо патологического процесса. Для проведения опыта были созданы трансгенные породы мышей, у которых активация p65-NF-κB была заблокирована путем воздействия на белок IκBα, предупреждающий активацию этого фактора транскрипции. Результаты были следующими: во-первых, звено развития Т-хелперов по первому, провоспалительному типу (Th1) подверглось значительной супрессии, и все иммунные реакции проходили по пути, характерному для Т-хелперов 2-го типа, что стало доказательством теории о значимости роли p65-NF-κB в регуляции дифференцировки CD4+-лимфоцитов и особенном влиянии активированного фактора транскрипции на повышенную выработку Т-хелперов именно первого типа. Во-вторых, при блоке p65-NF-κB была обнаружена гиперчувствительность иммунных клеток к процессам апоптоза, что в свою очередь позволило предположить наличие определенного антагонизма между p-65-активацией и процессами клеточной программируемой смерти [19]. Дополняя вышесказанное, стоит отметить, что сейчас проводится активное исследование дополнительного звена CD4+-лимфоцитов – Т-хелперов 17-го типа (Th17) и Tregs – клеток-регуляторов CD4+Th. Появляется все больше информации о роли соотношения не только между Th2/Th1, но и их взаимосвязи с Th17 и Treg: экспериментально на лабораторных животных подтверждается теория о важности нарастания количества Treg-клеток на ранних сроках беременности для защиты плода от иммунологических реакций материнского организма, что также требует «спокойствия» p65-NF-κB. Снижение Treg больше определенного порогового уровня приводит к потере плода по типу отторжения, что связано с увеличением Th1 и Th17, и, как следствие, к развитию у животных плацентарной недостаточности, самопроизвольных выкидышей и ЗВУР [20].

Механизмы апоптоза в развитии плацентарной недостаточности

По данным литературы, NF-κB-комплекс является еще и важным элементом механизма развития апоптоза за счет регуляции различных антиапоптозных генов: Bcl-XL, FLIP и особенно Fas – мембранного белка типа I семейства рецепторов фактора некроза опухоли / фактора роста нервов (TNF/NGF). Активация Fas-каспазного пути вызывает апоптоз в клетках, причем регулирование его осуществляется именно через субъединицу p65 NF-κB. Точной взаимосвязи между этими двумя белками не установлено, однако большинство данных свидетельствует о том, что при «воспалительном» направлении действия NF-κB путь Fas-апоптоза подавляется, и, таким образом, существует определенный антагонизм между активностью этих двух процессов. В условиях, когда p65-субъединица NF-κB не вовлечена в процессы регулирования воспалительного ответа, перекрестное ее связывание с Fas-белком приводит к запуску каскада каспаз и активации апоптоза [20].

Апоптоз – процесс программируемой клеточной гибели – также является одним из механизмов, который может быть активированным при плацентарной недостаточности. Баланс между апоптозом и

пролиферацией клеток регулирует определенные моменты клеточного цикла и облегчает удаление нежелательных субстратов без активации воспалительной реакции. Активация апоптоза при ПН чаще всего связана с оксидативным стрессом. Как известно, важным фактором, регулирующим функциональные преобразования в плаценте, является оксид азота (NO). Изменение уровней NO приводит к нарушениям в системе мать – плацента – плод и проявляется аномалиями формирования плаценты, изменениями в материнском и плодовом кровотоке, внутриутробной задержкой роста, поэтому влияние донаторов NO и ингибиторов NO-синтазы на течение беременности и родов, как и на антенатальное развитие плода, активно изучается [21]. Механизм этот инициируется посредством активации белков семейства Bcl-2 различными внешними и внутренними молекулярными сигналами, в данном случае повреждением клеток при нарастающем окислительном стрессе. Семейство белков Bcl-2 регулирует и активацию (через Bax, Bid и Bad-белки), и угнетение апоптоза (через Bcl-2 и Bcl-xl), что зависит от типа внешних сигналов, поступающих к ним. Поэтому в литературе значительное внимание при плацентарной недостаточности уделяют белку под названием X-связанный ингибитор белка апоптоза (XIAP), что играет многофункциональную роль в регуляции различных каскадов клеточной передачи сигналов. XIAP является наиболее мощным и универсальным регулятором процесса гибели клеток, контролируя активацию каспазы-3, -7 и -9 – цистеиновых протеаз, которые играют центральную роль в инициировании и прогрессировании каскада апоптоза. При плацентарной недостаточности экспрессия XIAP значительно снижается, что является стимулом к активации проапоптотических белков Bax, Bid и Bad и индуцирует апоптоз путем запуска лавинообразного последовательного распада каскада каспаз [22]. В таком случае каспаза-3 может выступать маркером развития дисфункции плаценты по типу апоптотического каскада.

Роль полиморфизма фактора роста эндотелия сосудов VEGF в плацентарной дисфункции

Развитие плаценты требует адекватного и организованного взаимодействия факторов роста сосудов и их рецепторов, среди которых отдельно выделяют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста плаценты (PlGF), которые через рецепторы тирозинкиназы VEGFR-1 и VEGFR-2 участвуют в ангиогенезе плацентарных сосудов. Ген VEGF человека расположен на 6-й хромосоме, содержит кодирующий участок под названием 14-kb, содержащий 8 экзонов и 7 интронов, что результирует в его высокую полиморфность – то есть предрасположенность к возникновению различных генетических «поломок», многие из которых впоследствии приводят к изменению структуры белка VEGF и к его дисфункции. В последнее время все чаще обращаются к изучению корреляции между полиморфизмом VEGF и плацентарной недостаточностью. Считается, что изменения в экспрессии мРНК гена VEGF в период максимального роста плаценты может способствовать развитию ПН и в конечном итоге приводить к ограничению внутриутробного развития плода или к преждевременным родам. Формирование анастомозов сосудистой сети плаценты представляет собой сложный многоступенчатый

процесс, который, как уже было упомянуто, является результатом взаимодействия между ангиогенными пептидами и их соответствующими рецепторами. Семейство факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) играет важную роль в ангиогенезе, включая влияние на рост, разветвленность и проницаемость сосудов. В норме гипоксия приводит к активации гена VEGF в клетках трофобластического происхождения *in vitro*, что является основным средством приспособления фетоплацентарного комплекса к стрессовым состояниям [23]. С развитием плацентарной недостаточности связывают изменения в гене VEGF по типу SNP – однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism). Эта патология заключается в замене всего лишь одного нуклеотида на другой, но проявляется частичным или полным снижением его функции [24]. Для гена VEGF описано несколько видов полиморфизмов, но среди европеоидной расы наиболее распространенным считают вариант VEGF + 936C/T, и, по данным литературы, именно этот SNP связан с повышенным риском развития плацентарной недостаточности: ношение аллели «C/T» ассоциируется с значительно более высоким риском ПН и преждевременных родов, чем при генотипе «C/C». Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить или опровергнуть связь между полиморфизмом гена VEGF и риском плацентарной недостаточности [25].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Плацентарная недостаточность является сложным акушерским синдромом, сопровождающимся преждевременными родами и задержкой развития плода и возникающим вследствие различных клеточных механизмов и их взаимодействия. Воспаление, клеточная гибель, иммунный ответ, полиморфизм генов ростовых факторов – все эти процессы влияют на развитие патологии, что свидетельствует о сложных клеточных механизмах, которые лежат в основе возникновения плацентарной дисфункции. Благодаря развитию лабораторных методов исследований мы имеем возможность более детально изучать все факторы риска и звенья патогенеза, устанавливая новые варианты развития отклонений от нормы, а также изобретая новые терапевтические методики воздействия на критические моменты в цепи патологического процесса. Это позволит нам в будущем уменьшить показатели перинатальной заболеваемости и смертности, а женщинам – познать радость материнства без негативного опыта потери плода или рождения недоношенного ребенка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lager S., Powell T.L. Regulation of nutrient transport across the placenta. *J. Pregnancy*. 2012;2012:1–14.
2. Regnault T.R., de Vrijer B., Galan H.L., Wilkening R.B., Battaglia F.C., Meschia G. Umbilical uptakes and transplacental concentration ratios of amino acids in severe fetal growth restriction. *Pediatr Res*. 2013 May;73(5):602–11.
3. Pintican D, Poienar AA, Strliciu S, Miha D. Effects of maternal smoking on human placental vascularization: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019 Jul;58(4):454–459.

4. Audette MC, Kingdom J.R. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018 Apr;23(2):119–125.
5. Zhang S., Regnault T.R., Barker P.L., et al. Placental adaptations in growth restriction. *Nutrients.* 2015;7(1):360–389. Published 2015 Jan 8. doi:10.3390/nu7010360
6. Mazarico E., Molinet-Coll C., Martinez-Portilla R.J., Figueras F. Heparin therapy in placental insufficiency: Systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Feb;99(2):167–174.
7. Hunt K., Kennedy S.H., Vatish M. Definitions and reporting of placental insufficiency in biomedical journals: a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Oct;205:146–9.
8. Wardinger J.E., Ambati S. Placental Insufficiency [Updated 2021 May 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563171/>
9. Barker D.J. Developmental origins or chronic disease. *Public Health.* 2012;126:185–189.
10. Ilekis, J.V., Tsilou, E., Fisher, S., Abrahams V. M., Soares M.J., Cross J.C., Zamudio S., Illsley N.P., Myatt L., Colvis C., Costantine M.M., Haas D.M., Sadovsky Y., Weiner C., Rytting E., Bidwell G. (2016) Placental origins of adverse pregnancy outcomes: potential molecular targets: an Executive Workshop Summary of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *American journal of obstetrics and gynecology*, 215(1 Suppl), S1–S46.
11. Elshenawy S., Pinney S.E., Stuart T., et al. The Metabolomic Signature of the Placenta in Spontaneous Preterm Birth. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1043.
12. King J.H., Kwan S.T.C., Yan J. et al. Maternal Choline Supplementation Modulates Placental Markers of Inflammation, Angiogenesis, and Apoptosis in a Mouse Model of Placental Insufficiency. *Nutrients.* 2019;11(2):374. Published 2019 Feb 12. doi:10.3390/nu11020374
13. D'Ignazio L., Rocha S. Hypoxia Induced NF-kappaB. *Cells.* 2016;5
14. Lingappan K. NF-kappaB in Oxidative Stress. *Curr. Opin. Toxicol.* 2018;7:81–86.
15. Fu L., Bo Q.L., Gan Y., Chen Y.H., Zhao H., Tao F.B., Xu D.X. Association among placental 11β-HSD2, PPAR-γ, and NF-κB p65 in small-for-gestational-age infants: A nested case-control study. *Am J Reprod Immunol.* 2020 May;83(5):e13231.
16. Wang N., Liang H., Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance. *Front Immunol.* 2014 Nov 28;5:614.
17. Yu M., Zhou H., Zhao J., Xiao N., Roychowdhury S., Schmitt D., Hu B., Ransohoff R.M., Harding C.V., Hise A.G., Hazen S.L., DeFranco A.L., Fox P.L., Morton R.E., Dicorleto P.E., Febbraio M., Nagy L.E., Smith J.D., Wang J.A., Li X. MyD88-dependent interplay between myeloid and endothelial cells in the initiation and progression of obesity-associated inflammatory diseases. *J Exp Med.* 2014 May 5;211(5):887–907.
18. Wang W., Sung N., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol.* 2020 Aug 18;11:2025.
19. Oh H., Ghosh S. NF-κB: roles and regulation in different CD4(+) T-cell subsets. *Immunol Rev.* 2013;252(1):41–51. doi:10.1111/imr.12033
20. McCracken S. et al. NF-κB Regulation in T-cells in Pregnancy is Mediated via Fas/FasL Interactions: The Signal for which is Derived from Exosomes Present in Maternal Plasma. *Reproductiv Immunol Open Acc.* 2016, 1:8.
21. Ivanova A.S., Peretyatko L.P., Demidov V.I., Nazarov S.B. Vliyaniye oksida azota na morfologiyu placenty i aktivnost' placentarnykh makrofagov pri neoslozhnennoy beremennosti v eksperimente. *Arhiv patologii.* 2014;76(4):35–38.
22. Monson T., Wright T., Galan H.L. et al. Caspase dependent and independent mechanisms of apoptosis across gestation in a sheep model of placental insufficiency and intrauterine growth restriction. *Apoptosis* 22, 710–718 (2017).
23. Rossi C., Lees M., Mehta V., Heikura T., Martin J., Zachary I., Spencer R., Peebles D.M., Shaw R., Karhinen M., Yla-Herttuala S., David A.L. Comparison of Efficiency and Function of Vascular Endothelial Growth Factor Adenovirus Vectors in Endothelial Cells for Gene Therapy of Placental Insufficiency. *Hum Gene Ther.* 2020 Nov; 31(21–22):1190–1202.
24. Salimi S., Yaghmaei M., Tabatabaei E., Mokhtari M., Naghavi A. (2015) Vascular endothelial growth factor (VEGF)-634G/C polymorphism was associated with severe pre-eclampsia and lower serum VEGF level. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 41(12), 1877–1883.
25. Cheng D., Hao Y., Zhou W., Ma Y. Vascular endothelial growth factor +936C/T, -634G/C, -2578C/A, and -1154G/A polymorphisms with risk of preeclampsia: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013 Nov 4;8(11):e78173.

Подана/Submitted: 10.11.2021

Принята/Accepted: 06.12.2021

Контакты/Contacts: elanie92@gmail.com.