

Затримка росту плода – новітні молекулярні механізми (Огляд літератури)

Т. О. Степаненко

КНП «КДЦ Дніпровського району м. Києва»

Затримка росту плода (ЗРП) – це ускладнення вагітності, за якого плід не досягає відповідних гестаційному терміну розмірів. Це ускладнення є провідною причиною мертвородження, більше половини випадків неонатальної смерті, а також розладів здоров'я дитини як у період новонародженості, так і в дорослому віці.

Стаття присвячена огляду сучасних літературних джерел щодо різних молекулярних механізмів змін плаценти, які призводять до ЗРП. Патогенез ЗРП є багатофакторним, маючи в основі порушення васкуляризації та неповноцінне постачання кисню і поживних речовин до плода. Морфологічно в плаценті спостерігають меншу кількість екстраворсинчастих трофобластів, недостатнє руйнування шару гладком'язових клітин судин, тобто збереження м'язового шару судинної стінки, менше відкладення фібриноїда в судинній стінці спіральної артерії, звуження її просвіту.

У плацентах від вагітностей з цим ускладненням фіксують підвищену активність апоптозу трофобласта, що зумовлює його обмежену інвазію, а також асептичну запальну реакцію у плаценті. Вивільнення фрагментів трофобласта у материнський кровообіг дає можливість для розпізнавання імунними клітинами вагітної фетальних антигенів, що порушує толерантність. Ця взаємодія може започаткувати «хибне коло», оскільки підвищений оксидантний стрес потенційно залучає більше імунних клітин, що підтримує запалення.

Ожиріння вагітної призводить до зменшення кількості та розміру децидуальних клітин, а також до зміни експресії маркерів децидуалізації, оброблення стромальних клітин ендометрія людини *in vitro* пальмітиновою кислотою призводить до зниження регуляції маркерів децидуалізації. Репродуктивний тракт, і особливо – ендометрій, експресує кілька ізоформ рецепторів лептину, найбільш детально вивченим є рецептор лептину β . Після зв'язування з цим рецептором лептин активує сигнальний шлях Janus-кінази та активатора транскрипції-3, що приводить до фосфорильовання і транслокації цих молекул у ядро, де вони регулюють транскрипцію генів прозапальних цитокінів.

Підвищений рівень sFLT-1 асоційований з розвитком ендотеліальної дисфункції, тому може бути патогенетичним механізмом ЗРП. У дослідженнях, які використовували специфічну культуру мишей з підвищеним продукуванням sFLT-1, встановлено зменшення маси плода та плаценти, пов'язане зі зменшенням транспортного шару трофобласта та змінами в експресії лабіринтних транспортерів поживних речовин.

Ендотеліальна синтаза оксиду азоту-3 (eNOS-3) бере участь у плацентарному ангиогенезі і васкулогенезі та сильно експресується під час ембріонального та внутрішньоутробного розвитку, а низький рівень її експресії безпосередньо пов'язаний з меншою доступністю оксиду азоту, порушенням інвазії трофобласта та, як наслідок, зі зниженням матково-плацентарного кровотоку та оксигенації, що спостерігають при ЗРП. Крім того, було висловлено припущення, що рання ендотеліальна дисфункція у людей, народжених із затримкою росту, відіграє важливу роль у подальшому розвитку гіпертонічної хвороби, яка може бути пов'язана з дефектною функцією eNOS та оксидантним стресом.

Дефектна децидуалізація, опосередкована прогестероном, асоціюється з підвищеним профілем зрілого дендриту та неповноцінним ремоделюванням судин матково-плацентарного кровообігу, що лежить в основі ЗРП. Мікробіологічний профіль тканини плаценти на тлі ЗРП продемонстрував значно більшу відносну кількість патогенних бактерій при порівнянні зі здоровими послідами. Метаболіти патогенної мікрофлори спричинюють патологічні зміни у плаценті.

Ключові слова: затримка росту плода, матково-плацентарні судини, розчинна тирозинкіназа, децидуалізація, мікробіом, плацента.

Fetal growth retardation – the latest molecular mechanisms (Literature review)

Т. О. Stepanenko

Fetal growth restriction (FGR) is a complication of pregnancy in which the fetus does not reach the size typical for the gestation period. This complication is the leading cause of stillbirth, more than half of the cases of neonatal mortality, as well as health disorders of the child both in the newborn period and in adulthood.

The article is devoted to a review of current literature on various molecular mechanisms of placental changes that lead to FGR. The pathogenesis of fetal growth retardation is multifactorial, based on impaired vascularization and insufficient supply of oxygen and nutrients to the fetus. Morphologically, a smaller number of extravillous trophoblasts, insufficient destruction of the vascular smooth muscle cell layer, i.e. preservation of the muscular layer and vascular wall, less fibrinoid deposition in the vascular wall of the spiral artery, and narrowing of the lumen are observed in the placenta.

In placentas from pregnancies with this complication, increased activity of trophoblast apoptosis is determined, which causes its limited invasion, as well as an aseptic inflammatory reaction in the placenta. The release of trophoblast fragments into the maternal circulation provides an opportunity for maternal immune cells to recognize fetal antigens, which breaks tolerance. This interaction can start a “vicious cycle”, as increased oxidative stress potentially attracts more immune cells, which support inflammation.

Obesity in a pregnant woman leads to a decrease in the number and size of decidual cells, as well as to a change in the expression of decidualization markers, treatment of human endometrial stromal cells *in vitro* with palmitic acid leads to a decrease in the

regulation of decidualization markers. The reproductive tract, and especially the endometrium, expresses several isoforms of leptin receptors, the most extensively studied being the leptin receptor β . After binding to this receptor, leptin activates the Janus kinase and transcription activator 3 signaling pathway, which leads to the phosphorylation and translocation of these molecules to the nucleus, where they regulate the transcription of proinflammatory cytokine genes.

The increased level of sFLT1 is associated with the development of endothelial dysfunction, therefore it can act as a pathogenetic mechanism of FGR. Studies using a specific culture of sFLT1 overexpressing mice have shown reduced fetal and placental weight associated with reduced trophoblast transport layer and changes in the expression of labyrinthine nutrient transporters. Endothelial nitric oxide synthase 3 (eNOS-3) is involved in placental angiogenesis and vasculogenesis and is highly expressed during embryonic and intrauterine development, and a low level of expression is directly related to lower nitric oxide availability, impaired trophoblast invasion, and, as a result, decrease in utero-placental blood flow and oxygenation, which is observed in FGR. In addition, early endothelial dysfunction in individuals born with growth retardation has been suggested to play an important role in the subsequent development of hypertension, which may be related to defective eNOS function and oxidative stress.

Defective progesterone-mediated decidualization is associated with an elevated mature dendritic profile and defective uteroplacental vascular remodeling underlying FGR. The microbiological profile of the placenta tissue against the background of FGR showed a significantly higher relative number of pathogenic bacteria when compared with healthy placentas. Metabolites of pathogenic microflora cause pathological changes in the placenta.

Keywords: fetal growth restriction, uteroplacental vessels, soluble tyrosine kinase, decidualization, microbiome, placenta.

Затримка росту плода (ЗРП) – ускладнення вагітності, за якого плід не досягає відповідних гестаційному терміну розмірів [1]. ЗРП пов'язана з тяжкими ускладненнями у плода та новонародженого, а також із несприятливими наслідками для здоров'я у дорослому віці. Зокрема, новонароджені із затримкою росту частіше мають респіраторні розлади [3], сепсис та тромбоцитопенію [10]. Серед віддалених наслідків – розлади нервово-психічного розвитку та підвищений ризик метаболічних і серцево-судинних захворювань [28]. Третина всіх випадків внутрішньоутробної загибелі плода пов'язана з недостатнім його ростом (Korteweg F. et al., 2012) [24].

Сорок мільйонів смертей новонароджених щороку, або 60% від загального показника неонатальної смертності, пов'язані із ЗРП – з критичними змінами метаболізму або з екстремальною недоношеністю через необхідність завчасного розродження [43].

Недостатній ріст плода асоціюється зі спадковими генетичними та епігенетичними варіаціями, а також зі змінами, спричиненими раною імплантацією та плацентацією, які мають вирішальне значення для надходження поживних речовин до плода. У дослідженнях з участю людей і на моделях тварин також було доведено, що ЗРП пов'язана з гіпоксемією, порушенням транспортної здатності плаценти, зміною васкулогенезу та ангіогенезу, порушенням регуляції активності інсуліноподібних факторів росту, підвищенням рівня апоптозу, аутофагією та глюкокортикоїдною дією, а також посиленням запальної реакції та дисбалансу імунної системи [8].

Очевидно, що етіологія ЗРП є багатофакторною, для її розвитку значення мають як материнські, так і плодови та плацентарні фактори. За відсутності вад розвитку плода і тяжких соматичних захворювань у вагітної найточнішим поясненням неповноцінного росту плода є саме порушення функції плаценти – типові її ураження, які спостерігаються у плаценті на тлі ЗРП, включають мальперфузію судин вагітної, мальперфузію судин плода і вілзит невідомої етіології [17, 22]. Досить часто спостерігають комбінацію цих уражень [7].

Порушення перфузії материнських судин є прямим наслідком недостатнього ремоделювання спіральних артерій та супроводжується дефіцитом матково-плацентарного кровообігу [40]. Такі зміни асоційовані з меншою кількістю екстраворсинчастих трофобластів, недостатнім руйнуванням шару гладком'язових клі-

тин судин, тобто збереженням м'язового шару судинної стінки, меншим відкладенням фібриноїда в судинній стінці спіральної артерії, звуженням її просвіту. Перфузія в такому випадку характеризується більш високою швидкістю та низьким об'ємом, спричинюючи механічні пошкодження структури ворсинок.

Крім того, такі зміни плацентарного кровотоку можуть призвести до зменшення оксигенації та ішемічно-реперфузійного пошкодження тканини через переривчастий кровотік. Активне надходження кисню після періоду ішемії може спричинити оксидантний стрес і запалення [7], виникають інфаркти плаценти та порушення розвитку ворсинок, що призводить до їхньої гіпоплазії, порушення транспорту через плацентарний бар'єр [15].

Порушення кровотоку плода мають в основі високі індекси звивистості пуповини, фіброзно-м'язовий склероз, інтрамуральне відкладення фібрину або кальцифікатів, що призводить до тромбозу або формування безсудинних ворсинок [19]. Вілзит неінфекційної етіології, згідно із сучасними поглядами, – це явище неповноцінного формування материнсько-фетальної імунної толерантності, що морфологічно проявляється інфільтрацією ворсини як материнськими лімфоцитами, так і макрофагами плодового походження [33].

Порушення імунної толерантності між вагітною та плодом було запропоновано вважати одним з патогенетичних механізмів ЗРП [18]. У плацентах від вагітностей з цим ускладненням фіксували підвищену активність апоптозу трофобласта, що зумовлює його обмежену інвазію, відтак – вже згадане неповноцінне ремоделювання спіральних артерій.

Крім того, пошкодження ворсин можуть безпосередньо спричинювати асептичну запальну реакцію у плаценті. Вивільнення трофобласта фрагментів у материнський кровообіг дає можливість для розпізнавання імунними клітинами вагітної фетальних антигенів, що порушує толерантність. Ця взаємодія може започаткувати «хбне коло», оскільки посилений оксидантний стрес потенційно залучає більше імунних клітин, що підтримує запалення [9].

Підвищений рівень прозапальних маркерів і пов'язаних з пошкодженням молекулярних структур виявляють як у плаценті, так і в материнській сироватці крові на тлі вагітності, ускладненої ЗРП [37].

Децидуалізація є ключовою подією для успішної імплантації та прогресування вагітності. Цей процес вклю-

чає проліферацію та диференціювання стромальних клітин ендометрія в децидуальні стромальні клітини [51]. Процес регулюється переважно стероїдними гормонами – естрадіолом і прогестероном [2], тобто порушення сигналізації стероїдних гормонів може призвести до невдачі децидуалізації та ускладнень вагітності [14].

Крім стероїдних гормонів, децидуалізація регулюється різними сигнальними шляхами вниз за течією, включаючи циклічний аденозинмонофосфат, простагландінами, E2 зокрема, і мітоген-активованими протеїнкіназами [41].

Функціонально децидуальні стромальні клітини відіграють вирішальну роль у забезпеченні поживними речовинами та ендокринній регуляції ранньої вагітності [30]. Децидуальні стромальні клітини також захищають ембріон від імунологічної реакції вагітної, регулюють інвазію трофобласта шляхом ремоделювання позаклітинного матриксу, контролюють активність протеїназ, що виробляються клітинами трофобласта [16].

Так, дослідження на мишах продемонстрували, що ожиріння, експериментально спричинене дієтою, призводить до зменшення кількості та розміру децидуальних клітин, а також до зміни експресії маркерів децидуалізації [34]. В іншому експерименті оброблення стромальних клітин ендометрія людини *in vitro* пальмітиноювою кислотою – жирною кислотою, підвищений вміст якої асоційований з ожирінням, призвело до зниження регуляції маркерів децидуалізації [26].

Крім того, більш високий індекс маси тіла у жінок у дослідженнях був пов'язаний із затримкою відкриття вікна імплантації через змінену сприйнятливості ендометрія [5]. Ожиріння характеризується надмірним накопиченням жирової тканини, основного ендокринного органу, що виділяє різні класи адипокінів [50]. Серед них – лептин, що виконує роль плейотропного гормону, регулюючи не тільки витрати енергії та апетит, але й такі фізіологічні процеси, як метаболізм глюкози, запальна реакція, а також судинну функцію та функцію репродуктивної системи [23].

Репродуктивний тракт, і особливо ендометрій, експресує кілька ізоформ рецепторів лептину, найбільш детально вивченим є рецептор лептину β [38]. Після зв'язування з цим рецептором лептин активує сигнальний шлях Janus-кінази та активатора транскрипції-3, що приводить до фосфорилування і транслокації цих молекул у ядро, де вони регулюють транскрипцію [4].

Три основні модулятори сигналізації лептину регулюють активацію рецепторів лептину, а саме – супресор сигналізації цитокінів-3, тирозин-, протеїнфосфатаза-1В (protein tyrosine phosphatase-1B – PTP-1B) і рецептор білка тирозинфосфатази типу 2 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2 – PTPN-2) [31]. Ці молекули регулюють передачу сигналів лептину шляхом дефосфорилування та інактивації Janus-кінази та активатора транскрипції-3. Такі молекулярні механізми формування ЗРП на тлі ожиріння мають практичне значення для планування вагітності у жінок з цим метаболічним розладом [47].

Плацентарна дисфункція та зниження надходження поживних речовин до плода є основною причиною уповільненого росту плода, однак плацента може компенсувати це й таким чином підтримувати здоров'я плода, що розвивається. Використовуючи лінію ми-

шей, позбавлених гена специфічного плацентарного інсулінподібного фактора росту, що є стандартною тваринною моделлю ЗРП, С. Hayward et al. продемонстрували, що плацента здатна компенсувати транспорт кальцію за рахунок зниження кількості білків, що зв'язують кальцій, який пов'язаний з паратиреоїдним гормоном, і підвищення вмісту кінази, регульованої глюкокортикоїдами [18]. Тому на тлі очевидного дефіциту транспорту всіх інших нутрієнтів та елементів надходження кальцію є компенсованим.

Інший механізм компенсації описаний М. Schmidt et al. на підставі даних вивчення лінії щурів, у яких ЗРП була спричинена експериментально дієтою з низьким вмістом білка під час вагітності. Було встановлено, що потомство продемонструвало значно знижені рівні щечового кортикостерону, – це вони вважають можливим механізмом підтримки розвитку мозку [35]. Реалізація цього, на думку авторів, є можливою за рахунок підвищеної експресії гена 11 β -гідроксистероїддегідрогенази (hydroxysteroid 11-beta dehydrogenase-1 – Hsd-11 β).

ЗРП є одним із основних наслідків преєклампсії, тому їхній патогенез не можна вивчати окремо один від одного. Наразі патогенез преєклампсії асоціюють з надмірною експресією інгібітора ангиогенезу розчинної fms-подібної тирозинкінази 1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1 – sFLT-1) у плаценті з прогресуванням вагітності; sFLT-1 є розчинною формою рецептора фактора росту мембранного судинного ендотелію-1 (vascular endothelial growth factor-1 – VEGFR-1), який містить лише позаклітинний домен.

Отже, sFLT-1 діє як рецептор-приманка, зв'язуючи та знижуючи рівні вільної циркулюючої VEGF, що сприяє ангиогенезу, і фактора росту плаценти (placental growth factor – PlGF), тим самим обмежуючи його біодоступність. Існують переконливі докази того, що надмірне продукування sFLT-1 у плаценті та, як результат, високі рівні sFLT-1 у сироватці крові матері є важливою причиною судинної дисфункції, пов'язаної з преєклампсією через sFLT-1-залежний антагонізм VEGFR. Наразі співвідношення sFLT-1/PlGF використовують як клінічний біомаркер для прогнозування преєклампсії [2].

Крім того, підвищений рівень sFLT-1 асоційований з розвитком ендотеліальної дисфункції, тому може бути патогенетичним механізмом ЗРП. Непрямим шляхом це припущення може підтвердити дослідження R. Thadhani et al., демонструючи, що терапевтичний плазмаферез, який знижує циркулюючі рівні sFLT-1 і тяжкість протеїнурії у жінок з ранньою передчасною преєклампсією, сприяє вагітності без тяжких негативних наслідків для вагітної чи плода [45].

У дослідженнях, які використовували специфічну культуру мишей з підвищеним продукуванням sFLT-1, встановлено зменшення маси плода та плаценти, пов'язане зі зменшенням транспортного шару трофобласта та змінами в експресії лабіринтних транспортерів поживних речовин. Ці результати демонструють, що sFLT-1 не тільки діє безпосередньо на ендотеліальні клітини та змінює фізіологію ендотелію, але також прямо чи опосередковано впливає на розвиток і функцію плаценти [25].

Ендотеліальна синтаза оксиду азоту-3 (endothelial Nitric oxide synthase – eNOS-3) бере участь у пла-

центарному ангиогенезі та васкулогенезі і сильно експресується під час ембріонального та внутрішньо-утробного розвитку, а низький рівень її експресії безпосередньо пов'язаний з меншою доступністю оксиду азоту, порушенням інвазії трофобласта та, як наслідок, зі зниженням матково-плацентарного кровотоку та оксигенації, що спостерігають при ЗРП.

Крім того, було висловлено припущення, що рання ендотеліальна дисфункція у людей, народжених із затримкою росту, відіграє важливу роль у подальшому розвитку гіпертонічної хвороби, яка може бути пов'язана з дефектною функцією eNOS та оксидантним стресом [8].

D. Medina-Bastidas et al. інформували, що зразки плацент від вагітностей, ускладнених ЗРП, мають значно більшу варіабельність транскрипції генів (її було виявлено шляхом визначення мікрорибонуклеїнової кислоти (мРНК) у тканині), ніж плаценти від нормальних вагітностей та від вагітностей з іншими ускладненнями [27]. Це стосується пригнічення генів, залучених до взаємодії нейроактивного ліганду з рецептором, біосинтезу жирних кислот і шляхів, що включають активність NOS-3, біосинтез і метаболізм аргініну, ангиогенез, а також VEGF-сигнальний шлях.

Навпаки, за допомогою мРНК з підвищеною регуляцією у плацентах на тлі ЗРП головним чином були визначені шляхи, пов'язані з імунологічними процесами, такими, як взаємодія між цитокінами та цитокиновими рецепторами, сигнальний шлях рецепторів Т-клітин та відторгнення алотрансплантата. Дисрегуляція генів ІТК (індукована Т-клітинна кіназа), ZAP70 (Zeta chain of T-cell receptor associated protein kinase 70 – протеїнкіназа 70, пов'язана із зета-ланцюгом) і LCK (протоонкоген LCK, LCK proto-oncogene – тирозинкіназа родини Src) була значною мірою залучена до багатьох імунологічних процесів.

LCK і ZAP70 є частиною шляху дозрівання та диференціювання Т-клітин і були ідентифіковані у плацентах із обмеженим ростом як ключові гени, пов'язані із запальними процесами, що лежать в основі цієї патології. Кінази родини Src, такі, як LCK, відіграють різні ролі у функції трофобласта, впливаючи на його інвазію та диференціацію. Отже, зміна їхньої експресії може бути зумовлена неадекватною трансформацією спіральних артерій, що призводить до ішемії плаценти [27].

Крім того, інші дослідження плацентарних мікрочипів, такі, як дослідження V. Sitras et al. також повідомили про диференціальну експресію генів, залучених до опосередкованих запаленням шляхів, пов'язаних із цитокінами та хемокінами [39]. Нещодавно G. Wang та ін. продемонстрували за допомогою секвенування повного транскриптому в пуловинах від вагітностей, ускладнених ЗРП, що основні регуляторні мережі, які включають запальну відповідь, реакцію «трансплантат проти хазяїна» та відторгнення алотрансплантата, залучені до цієї патології, що відповідає нашим знахідкам у плаценті [48]. Окрім імунологічних шляхів, пов'язаних із ЗРП, можливі порушення регуляції генів, асоційовані з процесами апоптозу, деградацією шкідливих хімічних речовин, ангиогенезом та гіпоксією, можуть бути залучені до фізіопатології обмеження росту плода.

Досліджуючи перебіг вагітності у культурі мишей, які мають специфічну делецію гена-рецептора прогестерону у

дендритній клітині, K. Thiele et al. виявили, що порушення перехресного зв'язку між прогестероном і дендритними клітинами призводить до зменшення кількості імунних клітин, які забезпечують імунну толерантність до вагітності, відтак – до формування неповноцінної плацентації та ЗРП [46]. Ці висновки підтверджуються дослідженнями у вагітних C. Dunk et al., у яких дефектна децидуалізація, опосередкована прогестероном, асоціюється з підвищеним профілем зрілого дендриту та порушенням матково-судинного ремоделювання при ЗРП [15].

Про порушення імунної толерантності в межах формування ЗРП засвідчили і R. Bezemer et al. Вони вивчали співвідношення Т-лімфоцитів регуляторного впливу до загальної кількості Т-лімфоцитів, яке в плацентах від вагітностей, ускладнених ЗРП, було вищим, ніж у групі контролю [7]. Т-клітини регуляторного типу беруть участь у підтримці імунної толерантності вагітної, порушення якої відіграє роль у формуванні неповноцінної плаценти. Крім того, в таких плацентах виявлено зниження вмісту антигену макрофага CD206 у співвідношенні до загальної кількості макрофагів (визначено за антигеном CD68). Макрофаги CD206 залучені до процесів ремоделювання тканин, інвазії трофобласта тощо [44].

Плацентарну інфекцію під час вагітності також розглядають як одну з можливих причин ЗРП. В огляді J. Seitz et al. наведені можливі молекулярні механізми інфекції *Plasmodium falciparum* [36]. При плацентарній малярії *P. falciparum* експресує особливий білок мембрани еритроцитів *Plasmodium falciparum*-1 (*P. falciparum* erythrocyte membrane protein-1 – PfEMP-1), антиген VAR2CSA, який може зв'язуватися з хондроїтинсульфатом А, що виробляється клітинами трофобласта. Ця взаємодія зумовлює утримання паразитів у міжворсинчастому просторі, спричинюючи запальну реакцію, відому як інтервіліт.

Жінки в ендемічних регіонах часто мають розвинений гуморальний імунітет, що відображається у виробленні антитіл проти різних штамів PfEMP-1, які експресують *P. falciparum*. Однак оскільки VAR2CSA з'являється лише під час вагітності, у першовагітних ще немає антитіл проти цього антигену, і, знову ж таки, вони піддаються високому ризику розвитку нової інфекції *P. falciparum*. Інфекції під час наступних вагітностей зазвичай менш тяжкі через попередній контакт зі штамми *P. falciparum*, що експресують VAR2CSA, і підвищення імунітету до VAR2CSA. Накопичуючись у плаценті, *P. falciparum* також уникає процесів елімінації у селезінці.

В ендемічних регіонах периферійну інфекцію можна контролювати переважно за допомогою набутого часткового імунітету проти *P. falciparum*, тоді як плазміди можуть зберігатися нерозпізнаними в плаценті та спричинити анемію у вагітної, а також порушення розвитку плода. Окрім *P. falciparum*, *P. vivax* також може призвести до ускладнень вагітності.

J. Hu et al. вивчали можливий зв'язок між мікробіотою травного тракту та розвитком ЗРП [20]. Вони виявили, що підвищення вмісту патогенних бактерій, таких як Neisseriaceae, у мікробіомі порожнини рота вагітної, навіть не в мікробіомі кишечника, може спричинити тканинну гіпоксію через зв'язування з білками, відповідальними за транспорт заліза.

Таке середовище з низьким вмістом кисню перешкоджає колонізації потенційно корисними *Bifidobacteriaceae* і змінює енергетичний метаболізм у факультативних анаеробах, таких як *Lactobacillaceae*, для виробництва лактату та етанолу. Ці метаболіти можуть впливати на мітохондріальну активність клітин і, зрештою, на метаболізм плідно-плацентарного комплексу. Разом із проліферацією анаеробів ці зміни призводять до дисбактеріозу плацентарного мікробіому, який схильний до колонізації умовно-патогенними мікроорганізмами, що ще більше посилює це «хибне коло».

У дослідженні A. Stupak et al. мікробіологічний скринінг плаценти виявив значно більшу відносну кількість патогенних бактерій (наприклад *E. coli*, *Listeria costaricensis*, бактерія Clostridiales) у групі ЗРП порівняно з контролем [42]. Незалежно від мікробного джерела можна припустити існування осі мікробіому плацента–травний тракт (ротова порожнина, кишечник або товста кишка), де дисбактеріоз в останньому відділі може впливати на репродуктивний мікробіом, опосередкований компонентами та/або метаболітами певних мікробів. Дисбактеріоз репродуктивного мікробіому супроводжується патологічними змінами в плаценті, що з часом призводить до проявів ЗРП.

L. Cheng et al. вивчали роль факторів проліферації та апоптозу в патогенезі ЗРП [11]. Зокрема, вони продемонстрували роль зниженої активності Long Intergenic Non-Protein Coding RNA 473 (LINC00473) у розвитку судинних змін, що лежать в основі недостатнього росту плода. Цей ген відповідає за проліферацію та епітеліально-мезенхімальну проліферацію [12]. Чиста культура клітин карциноми шлунка, позбавлена цього гена, демонструє посилену активність клітинного росту та маркерів епітелізації, підвищена експресія гена – зменшена здатність до росту колоній та домінування маркерів мезенхімалізації [52]. У плацентах від пологів, ускладнених ЗРП, експресія цього фактора є значно зниженою, що корелює зі зменшенням значенням васкулярного судинного індексу.

A. Kajdy et al. вивчали питання клітинного старіння як патогенетичного механізму ЗРП і внутрішньоутробної загибелі плода [21]. Вони описали процес клітинного старіння як термінальний стан клітинного росту. Він може бути спровокований широким спектром як внутрішніх, так і зовнішніх стресорів. Оксидантний стрес є найкраще описаним механізмом, що індукуює старіння клітин [49].

Вільні радикали спричинюють пошкодження дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), що, як наслідок, ініціює апоптоз. Пошкодження ДНК може включати теломерну або геномну ДНК. Короткі або дисфункціональні теломери індукують апоптоз мітотичних клітин. Медіатори відповіді на пошкодження ДНК,

надмірна експресія онкогенної ренін-ангіотензинової системи, передача та активація сигналу, наприклад, мітоген-активована протеїнкіназа, цільовий комплекс рапаміцину у ссавців, порушення хроматину, експресія онкогену, мітохондріальна дисфункція та оксидантний стрес, зумовлений активними формами кисню, також можуть спричинити старіння [6].

Зрілий плацентарний синцитіотрофобласт є молекулярним маркером клітинного старіння. Ці маркери включають підвищену експресію β -галактозидази (senescence-associated beta-galactosidase – SA- β -gal), білків p16, p21 і p53; розвиток гетерохроматинових вогнищ; активацію цільового рапаміцинового комплексу ссавців і вкорочення теломер.

Утім, не лише трофобласт демонструє ознаки старіння. Цей процес також був описаний у материнських децидуальних клітинах і фетоплацентарних мембранах. Це може відігравати важливу роль у початку пологів. Підвищена експресія p53, p21, асоційованого зі старінням секреторного фенотипу (інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-8) і SA- β -gal була виявлена в материнській децидуальній оболонці та плодкових оболонках [44].

Перенесена вагітною травма в дитинстві може мати наслідки не лише для її здоров'я в подальшому (підвищення ризику розвитку ішемічної хвороби серця, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2-го типу), але і для розвитку плода шляхом епігенетичних механізмів, метилювання ДНК зокрема [32].

Моделі метилювання ДНК використовували як біомаркери біологічного старіння – процесу, за допомогою якого цілісність і стійкість клітин, тканин і органів зменшується протягом життя [44]. Біомаркери старіння, які ґрунтуються на метилюванні ДНК, або епігенетичні годинники, були пов'язані зі спектром станів, включаючи серцево-судинні захворювання, цукровий діабет 2-го типу та рак [29].

Визначено, що материнська дитяча травма пов'язана зі змінами епігеному в метилюванні ДНК у пуповинній крові новонароджених та епігенетичними змінами старіння у дітей [13]. Запрограмоване на ранніх стадіях внутрішньоутробного розвитку метилювання ДНК може порушити процес формування плацентарного русла, що лежить в основі як ЗРП, так і преєклампсії [51].

Отже, основою багатофакторності патогенезу ЗРП є судинні, імунні та генетичні механізми. Вони визначають порушення обміну речовин у плаценті та у плода на всіх рівнях, що часто потенціюють одне одного. Подальше вивчення таких механізмів дасть можливість не лише прогнозувати ЗРП, але і більш глибоко вивчити перебіг неонатального періоду для покращення стану здоров'я новонароджених з цим ускладненням.

Відомості про автора

Степаненко Тетяна Олександрівна – канд. мед. наук, КНП «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва»; тел.: (099) 534-82-49. E-mail: tanimona19@gmail.com
ORCID: 0009-0007-9292-9448

Information about the author

Stepanenko Tetyana O. – MD, PhD, Dnyprovsky District Consultive-Diagnostic Department, Kyiv; tel.: (099) 534-82-49.
E-mail: tanimona19@gmail.com
ORCID: 0009-0007-9292-9448

ПОСИЛАННЯ

- Vdovychenko Y, Golyanovsky V. Determination of diagnostic markers of fetal growth retardation in early pregnancy. *Reprod Health Women*. 2021;(1):61-5. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229717.
- Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhrE Study. *Hypertension*. 2018;71(2):306-16. doi: 10.1161/Hypertensionaha.117.10182.
- Audette MC, Kingdom JC. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(2):119-25. doi: 10.1016/j.siny.2017.11.004.
- Barnes TM, Shah K, Allison MB, Steini GK, Gordian D, Sabatini PV, et al. Identification of the leptin receptor sequences crucial for the STAT3-Independent control of metabolism. *Mol Metabol*. 2020;32:168-75. doi: 10.1016/j.molmet.2019.12.013.
- Bellver J, Marin C, Lathi RB, Murugappan G, Labarta E, Vidal C, et al. Obesity Affects Endometrial Receptivity by Displacing the Window of Implantation. *Reprod Sci*. 2021;28:3171-80.
- Bendix I, Miller SL, Winterhager E. Editorial: Causes and Consequences of Intrauterine Growth Restriction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:205. doi: 10.3389/fendo.2020.00205.
- Bezemer RE, Schoots MH, Timmer A, Scherjon SA, Erwich JJHM, van Goor H, et al. Altered Levels of Decidual Immune Cell Subsets in Fetal Growth Restriction, Stillbirth, and Placental Pathology. *Front Immunol*. 2020;11:1898. doi: 10.3389/fimmu.2020.01898.
- Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):745-61. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
- Chamley LW, Chen Q, Ding J, Stone PR, Abumaree M. Trophoblast deportation: just a waste disposal system or antigen sharing? *J Reprod Immunol*. 2011;88(2):99-105. doi: 10.1016/j.jri.2011.01.002.
- Chauhan SP, Beydoun H, Chang E, Sandlin AT, Dahlke JD, Igwe E, et al. Prenatal detection of fetal growth restriction in newborns classified as small for gestational age: correlates and risk of neonatal morbidity. *Am J Perinatol*. 2014;31(3):187-94. doi: 10.1055/s-0033-1343771.
- Cheng L, Yuan J, Fang L, Gao C, Cong L. The placental blood perfusion and LINC00473-mediated promotion of trophoblast apoptosis in fetal growth restriction. *Gene*. 2024;927:148727. doi: 10.1016/j.gene.2024.148727.
- Cheng J, Sha Z, Li J, Li B, Luo X, Zhang Z, et al. Progress on the Role of Estrogen and Progesterone Signaling in Mouse Embryo Implantation and Decidualization. *Reprod Sci*. 2023;30(6):1746-57. doi: 10.1007/s43032-023-01169-0.
- Collender P, Bozack AK, Veazie S, Nwanaji-Enwerem JC, Van Der Laan L, Kogut K, et al. Maternal adverse childhood experiences (ACEs) and DNA methylation of newborns in cord blood. *Clin Epigenetics*. 2023;15(1):162. doi: 10.1186/s13148-023-01581-y.
- Cope DI, Monsivais D. Progesterone Receptor Signaling in the Uterus Is Essential for Pregnancy Success. *Cells*. 2022;11(9):1474. doi: 10.3390/cells11091474.
- Dunk C, Kwan M, Hazan A, Walker S, Wright JK, Harris LK, et al. Failure of Decidualization and Maternal Immune Tolerance Underlies Uterovascular Resistance in Intra Uterine Growth Restriction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:160. doi: 10.3389/fendo.2019.00160.
- Favaro R, Abrahamssohn PA, Zorn MT. Decidualization and endometrial extracellular matrix remodeling. *Guide Investig Mouse Pregnancy*. Elsevier: Academic Press; 2014, p. 125-42. doi: 10.1016/B978-0-12-394445-0.00011-4.
- Freedman AA, Keenan-Devlin LS, Borders A, Miller GE, Ernst LM. Formulating a Meaningful and Comprehensive Placental Phenotypic Classification. *Pediatr Dev Pathol*. 2021;24(4):337-50. doi: 10.1177/10935266211008444.
- Hayward CE, McIntyre KR, Sibley CP, Greenwood SL, Dilworth MR. Mechanisms Underpinning Adaptations in Placental Calcium Transport in Normal Mice and Those With Fetal Growth Restriction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:671. doi: 10.3389/fendo.2018.00671.
- Heider A. Fetal Vascular Malperfusion. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(11):1484-9. doi: 10.5858/arpa.2017-0212-RA.
- Hu J, Benny P, Wang M, Ma Y, Lambertini L, Peter I, et al. Intrauterine growth restriction is associated with unique features of the reproductive microbiome. *Reprod Sci*. 2021;(28):828-37. doi: 10.1007/s43032-020-00374-5.
- Kajdy A, Modzelewski J, Cymbaluk-Ploska A, Kwiatkowska E, Bednarek-Jędrzejek M, Borowski D, et al. Molecular Pathways of Cellular Senescence and Placental Aging in Late Fetal Growth Restriction and Stillbirth. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4186. doi: 10.3390/ijms22084186.
- Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(7):698-713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-CC.
- de Kneegt VE, Hedley PL, Kanter JK, Thagaard IN, Krebs L, Christiansen M, et al. The Role of Leptin in Fetal Growth during Pre-Eclampsia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4569. doi: 10.3390/ijms22094569.
- Korteweg FJ, Erwich JJ, Timmer A, van der Meer J, Ravisé JM, Veeger NJ, et al. Evaluation of 1025 fetal deaths: proposed diagnostic workup. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):53.e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2011.10.026.
- Kühnel E, Kleff V, Stojanovska V, Kaiser S, Waldschütz R, Herse F, et al. Placental-Specific Overexpression of sFlt-1 Alters Trophoblast Differentiation and Nutrient Transporter Expression in an IUGR Mouse Model. *J Cell Biochem*. 2017;118(6):1316-29. doi: 10.1002/jcb.25789.
- Liu H, Huang X, Mor G, Liao A. Epigenetic modifications working in the decidualization and endometrial receptivity. *Cell Mol Life Sci*. 2022;77(11):2091-101. doi: 10.1007/s00188-019-03395-9.
- Medina-Bastidas D, Guzmán-Huerta M, Borboa-Olivares S, Ruiz-Cruz C, Parra-Hernández S, Flores-Pliego A, et al. Placental Microarray Profiling Reveals Common mRNA and lncRNA Expression Patterns in Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3597. doi: 10.3390/ijms21103597.
- Miller S, Huppi P, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome Fetal growth restriction Structural and functional deficits. *J Physiol*. 2016;594:807-23. doi: 10.1113/JP271402.
- Moqri M, Herzog C, Poganik JR; Biomarkers of Aging Consortium; Justice J, Belsky DW, Higgins-Chen A, et al. Biomarkers of aging for the identification and evaluation of longevity interventions. *Cell*. 2023;186(18):3758-75. doi: 10.1016/j.cell.2023.08.003.
- Murata H, Tanaka S, Okada H. The Regulators of Human Endometrial Stromal Cell Decidualization. *Biomol*. 2022;12(9):1275. doi: 10.3390/biom12091275.
- Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:537-56. doi: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100707.
- Peral-Sanchez I, Hojeij B, Ojeda DA, Steegers-Theunissen RPM, Willaime-Morawek S. Epigenetics in the Uterine Environment: How Maternal Diet and ART May Influence the Epigenome in the Offspring with Long-Term Health Consequences. *Genes (Basel)*. 2021;13(1):31. doi: 10.3390/genes13010031.
- Redline RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol*. 2007;38(10):1439-46. doi: 10.1016/j.humpath.2007.05.025.
- Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, Schulte MB, Asghar Z, Stephens C, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod*. 2016;31(6):1315-26. doi: 10.1093/humrep/dew048.
- Schmidt M, Rauh M, Schmidt MC, Huebner H, Ruebner M, Wachtel R, et al. Influence of Low Protein Diet-Induced Fetal Growth Restriction on the Neuroplacental Corticosterone Axis in the Rat. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:124. doi: 10.3389/fendo.2019.00124.
- Seitz J, Morales-Prieto DM, Favaro RR, Schneider H, Markert UR. Molecular Principles of Intrauterine Growth Restriction in Plasmodium Falci-parum Infection. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:98. doi: 10.3389/fendo.2019.00098.
- Sharps M, Baker B, Guevera T, Bischof H, Jones RL, Greenwood SL, et al. Increased placental macrophages and a pro-inflammatory profile in placentas and maternal serum in infants with a decreased growth rate in the third trimester of pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2020;84(3):e13267. doi: 10.1111/aji.13267.
- Simitsidellis I, Saunders PTK, Gibson DA. Androgens and endometrium: New insights and new targets. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;465:48-60. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.022.
- Sitras V, Paulssen R, Leirvik J, Värtun A, Acharya G. Placental gene expression profile in intrauterine growth restriction due to placental insufficiency. *Reprod Sci*. 2009;16(7):701-11. doi: 10.1177/1933719109334256.
- Spinillo A, Gardella B, Adamo L, Muscettola G, Fiandrino G, Cesari S. Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(12):1585-94. doi: 10.1111/aogs.13699.
- Stadtmauer DJ, Wagner GP. Single-cell analysis of prostaglandin E2-induced human decidual cell in vitro differentiation: a minimal ancestral deciduogenic signal. *Biol Reprod*. 2022;106(1):155-72. doi: 10.1093/biolre/iobab183.
- Stupak A, Gęca T, Kwaśniewska A, Miak R, Piwowarczyk P, Nawrot R, et al. Comparative Analysis of the Placental

- tal Microbiome in Pregnancies with Late Fetal Growth Restriction versus Physiological Pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):6922. doi: 10.3390/ijms24086922.
43. Suhag A, Berghella V. Intrauterine growth restriction (IUGR): etiology and diagnosis. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2013;2:102-11. doi: 10.1007/s13669-013-0041-z.
44. Sultana Z, Maiti K, Dedman L, Smith R. Is there a role for placental senescence in the genesis of obstetric complications and fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):762-73. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.567.
45. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, Roth B, Cingoz T, Karumanchi SA, et al. Removal of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 by Dextran Sulfate Apheresis in Preeclampsia. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):903-13. doi: 10.1681/ASN.2015020157.
46. Thiele K, Hierweger AM, Riquelme JIA, Solano ME, Lydon JP, Arck PC. Impaired Progesterone-Responsiveness of CD11c+ Dendritic Cells Affects the Generation of CD4+ Regulatory T Cells and Is Associated With Intrauterine Growth Restriction in Mice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:96. doi: 10.3389/fendo.2019.00096.
47. Walewska E, Makowczenko KG, Witek K, Laniecka E, Molcan T, Alvarez-Sanchez A, et al. Fetal growth restriction and placental defects in obese mice are associated with impaired decidualisation: the role of increased leptin signalling modulators SOCS3 and PTPN2. *Cell Mol Life Sci.* 2024;81(1):329. doi: 10.1007/s00018-024-05336-7.
48. Wang G, Yu J, Yang Y, Liu X, Zhao X, Guo X, et al. Whole-transcriptome sequencing uncovers core regulatory modules and gene signatures of human fetal growth restriction. *Clin Transl Med.* 2020;9(1):9. doi: 10.1186/s40169-020-0259-0.
49. Wang K, Liu H, Hu Q, Wang L, Liu J, Zheng Z, et al. Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):374. doi: 10.1038/s41392-022-01211-8.
50. Wen X, Zhang B, Wu B, Xiao H, Li Z, Li R, et al. Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):298. doi: 10.1038/s41392-022-01149-x.
51. Zhu H, Hou CC, Luo LF, Hu YJ, Yang WX. Endometrial stromal cells and decidualized stromal cells: origins, transformation and functions. *Gene.* 2014;551(1):1-14. doi: 10.1016/j.gene.2014.08.047.
52. Zhuo S, Sun M, Bai R, Die Lu, Shihao Di, Tianshi Ma, et al. Long intergenic non-coding RNA 00473 promotes proliferation and migration of gastric cancer via the miR-16-5p/CCND2 axis and by regulating AQP3. *Cell Death Dis.* 2021;12:496. doi: 10.1038/s41419-021-03775-9.

Стаття надійшла до редакції 02.09.2024. – Дата першого рішення 06.09.2024. – Стаття подана до друку 09.10.2024