

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА
(обзор литературы)

З.А. ВОРОНЦОВА, О.Д. ЖИЛЯЕВА, С.Н. ЗОЛОТАРЕВА, В.В. ЛОГАЧЕВА

Федеральное Государственное Бюджетное учреждение ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия,
тел.: +7 (473) 253-02-93, E-mail: histos@vsmaburdenko.ru

Аннотация. В статье представлены данные исследования плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода. **Цель работы** – анализ различных вариантов экспериментального моделирования плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода на животных. Известно, что комплексное изучение плаценты, включающее разнообразие методов исследования возможно только после родов или прерывания беременности. **Результаты и их обсуждение.** Анализ плаценты человека *in vivo* вызывает определенные трудности, так как функциональные методы исследования не дают полной информации о морфологии и функциональных особенностях плаценты, а инвазивные методики, проведенные во время беременности, могут вызвать различные осложнения. Для более глубокого изучения причин формирования плацентарной недостаточности научный и клинический интерес представляет экспериментальное моделирование плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода на животных. Анализ литературных данных показал, что существуют различные паттерны плацентарных изменений, связанных с беременностью человека и животными моделями плацентарной недостаточности, индуцированным синдромом задержки развития плода. Большое значение имеет характер, причины развития синдрома, время, продолжительность и тяжесть нарушений кровообращения в плаценте, а также вид и результаты исследований *in vivo* или *in vitro*. Но ни одна животная модельная система полноценно не может копировать плацентарную недостаточность и задержку внутриутробного развития плода человека. **Заключение.** Полученные результаты исследования модельных систем животных дают возможность досконально проанализировать все аспекты проблемы для более глубокого понимания клеточных и молекулярных механизмов, участвующих в формировании плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода, что в свою очередь внесет определенный вклад в разработку новых методов профилактики и лечения данной патологии.

Ключевые слова: экспериментальное моделирование, морфология плаценты, ангиогенез, трансплацентарный транспорт, плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода.

EXPERIMENTAL MODELING OF PLACENTAL INSUFFICIENCY AND FETAL
GROWTH RETARDATION SYNDROME
(literature review)

Z.A. VORONTSOVA, O.D. ZHILYAEVA, S. N. ZOLOTAREVA, V.V. LOGACHEVA

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
Studenstkaya Str., 10, Voronezh, 344036, Russia, tel. (473) 253-02-93, E-mail: histos@vsmaburdenko.ru

Abstract. The article presents data from a study of placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome. **The research purpose** is to analyze various variants of experimental modeling of placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome in animals. It is known that a comprehensive study of the placenta, including a variety of research methods, is possible only after childbirth or termination of pregnancy. **Results and its discussion.** Analysis of the human placenta *in vivo* causes certain difficulties, since functional research methods do not provide complete information about the morphology and functional characteristics of the placenta, and invasive techniques performed during pregnancy can cause various complications. For a deeper study of the causes of the formation of placental insufficiency, experimental modeling of placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome in animals is of scientific and clinical interest. Analysis of the literature data showed that there are different patterns of placental changes associated with human pregnancy and animal models of placental insufficiency induced by fetal growth retardation syndrome. Of great importance is the nature, causes of the development of the syndrome, the time, duration and severity of circulatory disorders in the placenta, as well as the type and results of *in vivo* or *in vitro* studies. But not a single animal model system can fully copy placental insufficiency and intrauterine growth retardation of a human fetus. **Conclusion.** The obtained results of the study of animal model systems make it possible to thoroughly analyze all aspects of the problem

for a deeper understanding of the cellular and molecular mechanisms involved in the formation of placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome, which in turn will make a certain contribution to the development of new methods of prevention and treatment of this pathology.

Keywords: experimental modeling, placental morphology, angiogenesis, transplacental transport, placental insufficiency, fetal growth retardation syndrome.

Плацента является провизорным органом, формирование которого происходит в период внутриутробного развития. Структура плаценты определяется процессами имплантации, плацентации, фетализации и тесно связана с ее непосредственными функциями. Выполняя фундаментальную роль основного связующего звена между плодовым и материнским организмами, плацента осуществляет модуляцию иммунного ответа матери для предотвращения иммунологического отторжения, называемого толерантностью, обмен дыхательными газами, водой, ионами, питательными веществами и продуктами метаболизма, а также выработку и секрецию гормонов, цитокинов и других сигнальных молекул, необходимых для поддержания беременности, обеспечения развития и роста плода [15, 23, 54].

Главными субстратами, необходимыми для роста и полноценного развития плода, являются кислород, глюкоза, аминокислоты и жирные кислоты, а процессы их переноса зависят от морфологических характеристик плаценты, таких как размер, ее морфологическая структура, правильное развитие сосудистого компонента, адекватность кровотока плацентарного сосудистого русла. Другие факторы, включая инсулиноподобные факторы роста, апоптоз, аутофагию и воздействие глюкокортикоидов, также влияют на рост плаценты и транспорт необходимых компонентов. Осложнения беременности и родов, *синдром задержки роста плода* (СЗРП) как правило, являются следствием плацентарной недостаточности и связаны с высокой частотой перинатальной заболеваемости и смертности [13].

Плацентарная недостаточность (ПН) – неспецифический синдром, включающий функциональные и морфологические изменения плаценты, с нарушением компенсаторно-приспособительных реакций фетоплацентарной системы [5, 27].

Литературные данные свидетельствуют о том, что число новорожденных с задержкой внутриутробного роста составляет от 3 до 35% от общего количества родов, в развитых странах 5-10%. Статистически доказано, что в настоящее время более 40% детей уже больны с момента рождения или заболевают в неонатальном периоде, а один из десяти младенцев рожден преждевременно и/или с СЗРП [10, 14, 16, 17, 33].

Эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования ведущих мировых ученых указывают на причинно-следственную связь между патологией фетоплацентарной системы и неблагоприятными исходами для здоровья во взрослом возрасте [11]. В частности выявлена закономерность риска развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, онкологических заболеваний во взрослом возрасте и малой массой тела при рождении [18, 19, 21, 31, 36].

Самые грозные осложнения, связанные с плацентарной недостаточностью – это антенатальная и интранатальная гибель плода. Всемирная статистика свидетельствует о том, что ежегодно эта патология встречается в 2,65 миллионов случаев. При этом, выявленные патологические изменения в плаценте при неблагоприятных исходах для плода, варьируют от 11,2% до 64,8% [2, 9, 22, 24, 25, 29].

Следует отметить, что полноценный морфологический анализ плаценты, включающий макроскопическое, гистологическое, иммуногистохимическое, а при необходимости и молекулярно-генетическое исследование возможен только после родов или прерывания беременности. Изучение плаценты человека *in vivo* вызывает определенные трудности, поскольку функциональные методы исследования не дают полной морфофункциональной характеристики плаценты, а инвазивная методология, проведенная во время беременности, представляет определенный риск, как для матери, так и для плода [32].

Для более углубленного изучения процессов формирования плацентарной недостаточности научный и клинический интерес представляет экспериментальное моделирование плацентарной недостаточности и СЗРП на животных.

По морфологическому сходству плацента высших приматов наиболее сопоставима с плацентой человека, имеющей дискоидную гемомонохориальную структуру, где клетки трофобласта находятся в непосредственном контакте с материнской кровью. Однако приматы, пригодные для экспериментальных исследований, невелики, имеют маленькие плоды и часто прерывают беременность или преждевременно рожают после внутриматочной операции, что ограничивает их использование в плацентарных исследованиях. В том числе и по этой причине транспорт и обмен питательных веществ в плаценте широко изучался у кролика, морской свинки, крысы, мыши [35].

Материнская гипертермия. Согласно данной методике беременных овец подвергают воздействию среды с повышенной температурой и суточным циклом 40°C, далее в течение 12 ч и 35°C в течение 12 ч, начиная с 38 дней беременности и до момента эвтаназии. Овцы могут подвергаться воздействию гипертермией в течение 17 дней (ранняя беременность), 52 дней (средняя беременность) или 96±5 дней (поздняя беременность). Эффект метода заключается в перераспределении кровотока в сторону перифериче-

ской сосудистой системы, следствием чего является снижение кровообращения в маточных и пупочных артериях, уменьшение массы плаценты и формирование СЗРП [56].

Плацентарная эмболия сосудистой сети плаценты направлена на имитацию начала СЗРП на поздних сроках беременности. Эта процедура включает методичное введение микросфер (15 мкм) в течение 10-20 дней через катетер, введенный в пупочную артерию и имплантированный в нисходящую аорту или пупочную вену плода [47]. Микросферы блокируют плацентарные капилляры, вызывая резкое сокращение количества поступающих веществ, что приводит к хронической гипоксии, гипогликемии плода и развитию СЗРП.

Суть метода маточной карункулэктомии в удалении большинства эндометриальных карункулов из матки небеременных овец до зачатия. Хирургическое вмешательство ограничивает число плацентом, формирующихся во время беременности, что ограничивает рост плаценты и влечет за собой развитие СЗРП. В результате экспериментального моделирования плацентарной недостаточности выявлены нарушения трофики и изменение газового состава крови плацентарно-ограниченных плодов овец аналогичные тем, которые получены при кордоцентезе младенцев человека, родившихся с недостаточной массой тела для соответствующего гестационного возраста [58].

Как уже было сказано ранее, внутриутробное развитие плода непосредственно связано с морфологическими характеристиками плаценты. Далее необходимо акцентировать внимание на морфофункциональных изменениях регуляции роста плаценты и ее транспортной способности во время беременности, осложненной СЗРП у человека и животных моделях плацентарной недостаточности.

При беременности у человека Чен и его коллеги обнаружили значительное снижение плотности сосудистого компонента в ворсинках и пролиферацию клеток как в трофобласте, так и в стромальных клеточных компартментах плаценты с СЗРП по сравнению с группой контрольных плацент на сроке от 25 до 41 недели беременности [39]. Согласно другим источникам, в плацентах с СЗРП наблюдалось уменьшение площади поверхности, объема и количества терминальных ворсинок, снижение количества капилляров, а также увеличение толщины обменного барьера в строме плацент по сравнению с плацентами при нормально протекающей беременности [50].

Недостаточное питание морских свинок во время беременности влекло за собой увеличение толщины фетоплацентарного барьера, снижение массы плаценты и площади поверхности, участвующей в обменных процессах на поздних сроках беременности [57]. Напротив, гипоксия во время беременности вызывала уменьшение толщины фетоплацентарного барьера как у человека, так и у морской свинки, что оказывало непосредственное влияние на процессы диффузии питательных веществ [56]. У беременных овец в условиях высокогорья общая поверхность плаценты и поверхность, занятая сосудистой сетью увеличивались пропорционально снижению количества семядолей [53]. Такие морфологические изменения плаценты являются компенсаторными и направлены на улучшение обменных процессов между матерью и плодом, демонстрируя при этом эффективный механизм адаптации к гипобарической гипоксии.

Экспериментальное ограничение размеров плаценты путем хирургического удаления мест имплантации до зачатия, многоплодная беременность или неблагоприятные воздействия внешних факторов на ранних сроках беременности приводит к задержке роста плода, при этом увеличивая не только соотношение массы плода и плаценты, но и плацентарную эффективность в более поздних сроках беременности [43]. И наоборот, повышение соотношение массы плода и плаценты может свидетельствовать об адаптации плода в ответ на малую плаценту, что максимально увеличивает градиент трансплацентарной концентрации питательных веществ в субоптимальных внутриутробных условиях [42].

Морфологическое строение плаценты овец характеризуется наличием плацентом четырех типов (*A, B, C, D*). Фетальная сторона плаценты определяется как тонкая гемофагальная зона, где материнская кровь циркулирует между материнскими криптами и ворсинками плодовой части. Плацентомы типа «*A*» имеют более округлую форму, и гемофагальная зона обращена внутрь основной части плацентомы, в которой только небольшая часть зоны видна снаружи. Плацентомы типа «*D*» имеют более плоскую форму, а гемофагальная зона выворачивается и покрывает всю фетальную поверхность плаценты. Плацентомы типов «*B*» и «*C*» являются промежуточными по степени выворачивания зоны гемофага. При нормально протекающей беременности преобладают плацентомы типа «*A*» и «*B*», на их долю приходится порядка 60% от общего числа. Плацентомы типа «*C*» и «*D*» встречаются чаще при многоплодной беременности и на поздних сроках беременности. Они крупнее, тяжелее и более «изворотливы» по сравнению с плацентомами типа «*A*». Не смотря на разнообразие морфологической структуры плацентом, данные о функциональной дифференцировке в литературных источниках отсутствуют. Существует мнение, что выворот плацентом – это своего рода компенсаторно-адаптационный механизм, направленный на повышение эффективности транспортной функции плаценты. При создании неблагоприятных условий в эксперименте на овцах, таких как недостаточное питание и гипоксия, приводили к увеличению выворачивания плацентом и увеличению доли плацентом типа «*C*» и «*D*». Нарушение кровотока в плаценте путем сдавливания пуповины, ассоциировалось с увеличением доли плацентом типа «*A*» и «*B*» и меньшим количеством плацентом типа «*C*» и «*D*» в поздние сроки беременности. Таким образом, неблагоприятные

внутриутробной среды определяют морфологию плаценты на поздних сроках гестации в зависимости от типа и длительности нарушения кровообращения [59].

В случаях плацентарной недостаточности и СЗРП, по-видимому, наблюдается недостаточное развитие хориального эпителия плаценты. Низкий уровень ветвления ворсинчатого дерева не обеспечивает адекватную трансплацентарную диффузию кислорода за счет уменьшения площади поверхности обмена между материнской и плодовой кровью и приводит к снижению оксигенации плода из крови пуповины. В условиях гипоксии индуцируемый гипоксией фактор (*HIF-1*), состоящий из двух субъединиц *HIF-1 α* и *HIF-1 β* , воздействует на ядро клетки и регулирует экспрессию генов с элементом ответа на гипоксию (*HRE*). Далее запускаются механизмы в целях увеличения оксигенации (эритропоэз, ангиогенез и вазодилатация), снижения потребности в кислороде (повышенный гликолиз в сочетании со сниженным окислительным метаболизмом) и регуляции клеточного цикла, апоптоза и аутофагии. Исследования *In vitro* показали, что гипоксия может влиять на пролиферацию, дифференцировку и инвазию клеток цитотрофобласта. После трехдневного воздействия низкого содержания кислорода наблюдалось снижение экспрессии мРНК *HIF-1 α* и неизменная экспрессия мРНК *HIF-2 α* в культивируемых мышечных эктоплацентарных колбочках. Гипоксия способствовала увеличению транскрипции и сдвигу соотношения ангиопоэтин-1: ангиопоэтин-2 в пользу ангиопоэтина-2, в следствие чего наблюдался нестабильный ангиогенез и ремоделирование сосудов [1, 4, 8].

Морфологические исследования плаценты человека показывают, что физиологическое ремоделирование материнской маточной сосудистой сети в спиральные артерии является недостаточным при беременности осложненной СЗРП из-за неадекватной инвазии трофобласта. Это приводит к тому, что материнская кровь поступает в плаценту с аномально высокой скоростью, что вызывает повреждение ворсинок плаценты и может нанести вред эндокринной и транспортной функциям плаценты. Интенсивность иммуностейнирования *VEGF-A* в синцитиотрофобласте была достоверно снижена в ворсинчатой ткани плаценты при беременности, осложненной СЗРП и преэклампсией, по сравнению с контрольной группой. Однако с помощью метода иммуногистохимии было выявлено, что экспрессия *VEGF-A* и *bFGF* (основной фактор роста фибробластов) была значительно выше в клетках цитотрофобласта, синцитиотрофобласта, цитотрофобласта якорных ворсин, гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, клетках стромы ворсин хориона и эндотелиальных клетках сосудов ворсин плаценты СЗРП по сравнению с клетками плаценты при нормально протекающей беременности [6,7]. Это свидетельствует о том, что эти факторы играют определенную роль в стимуляции активности пролиферации эндотелиальных клеток, миграции и патологического ангиогенеза. Аналогично, у овец гипертермия-индуцированное ограничение плаценты приводило к увеличению маточного кровотока и увеличению экспрессии *VEGF*, ангиопоэтина-1, ангиопоэтина-2 и *TIE-2* в фетальной части (семядоли) плаценты в начале беременности, а также к снижению экспрессии *FLT-1* и *FLK-1* в семядольной ткани в середине беременности. Это свидетельствует о дезорганизованной капилляризации и патологическим ангиогенезе, а также о компенсаторно-приспособительных реакциях в плаценте, направленных на увеличение поступления питательных веществ и кислорода к плоду в виду недостаточности материнского кровообращения, которое не поддерживает плацентарный и фетальный рост [59]. Изменения экспрессии факторов роста эндотелия сосудов может способствовать патологическому развитию сосудов плаценты, и соответственно формированию плацентарной недостаточности, что в конечном итоге, приведет к возникновению СЗРП [3, 26, 28].

Отмечено, что экспрессия мРНК плацентарного *IGF-1* (инсулиноподобный фактор роста) была ниже в группах с ограничением роста по сравнению с нормальными беременностями [34]. Аналогично, экспрессия мРНК *IGF1*, белка *IGFBP1* и человеческого плацентарного гормона роста была значительно ниже в плацентах беременных с СЗРП по сравнению с таковой в плацентах плодов с нормальным ростом. Однако у овец экспрессия мРНК карункула *IGF1* была повышена на 90-й день беременности в плацентах, индуцированной гипертермией, по сравнению с контрольной группой. Экспрессия мРНК семядоли *IGF2* и белка *IGFBP4* также была повышена на 55-й день беременности в этих плацентах. Напротив, материнская гипоксия у мышей с середины до конца гестации приводила к снижению экспрессии плацентарных мРНК *IGF2*, *IGF1R* и *IGF2R* [1, 30].

Плаценты у женщин с беременностью, осложненной СЗРП, демонстрируют повышенную активность апоптоза по сравнению с плацентами нормально протекающей беременности. В культивированных трофобластах, подвергавшихся только гипоксическому воздействию, выявлена повышенная регуляция активности *p53* и экспрессии *BCL-2*-подобного белка 4 (*BAX*), а также снижение экспрессии антиапоптотического *BCL-2*, что также способствовало апоптозу. Гипоксия, затем повторная оксигенация приводит к еще более выраженному апоптозу, регулирующему повышенной экспрессией проапоптотических мРНК *BAX* и *Bcl-2* гомологичного антагониста (*BAK*) и сниженной экспрессией мРНК *BCL-2* в ворсинчатых тканях плаценты человека [12, 44].

Женщины с СЗРП имели повышенные плацентарные уровни белков, связанных с аутофагией, включая *LC3B-II*, Беклин-1, *DRAM* и *p53U* по сравнению с пациентками, у которых беременность проте-

кала без осложнений [45]. Кроме этого, исследования ученых обнаружили, что гипоксия индуцирует апоптотические и аутофагические изменения в первичных цитотрофобластах человека [38].

Имеются данные, что воздействие недоедания на беременную овцу в течение периода, выходящего за пределы предимплантационного периода, приводит к снижению экспрессии или активности плацентарного *11βhsd2* [51]. У мышей материнская гипоксия в период от середины до конца гестации приводила к снижению экспрессии мРНК плацентарного *глюкокортикоидного рецептора* (ГР), а также мРНК плацентарного *11βhsd2* и экспрессии белка. Предшествовавшие исследование *Mericq et al.* обнаружило более низкую экспрессию и активность *11βhsd1* в хорионических и базальных пластинках плацент женщин с доношенными новорожденными, но недостаточной массой тела, по сравнению с плацентами новорожденных с нормальной массой тела, соответствующей гестационному возрасту. Это позволяет предположить возможный компенсаторный механизм снижения более высоких концентраций кортизола у плодов с СЗРП [20, 51].

Изменения в плацентарном транспорте глюкозы были вовлечены в неблагоприятные перинатальные условия, такие как СЗРП и гипоксия плода [60]. Поскольку транспорт глюкозы зависит от градиента концентрации глюкозы от матери к плоду, во время беременности с СЗРП значительно увеличивается трансплацентарный градиент глюкозы, соответственно и поглощение глюкозы через плаценту, это является наглядным примером адаптационных способностей маловесного плода к ограниченному размеру плаценты [49]. У карункулэктомированных овцематок с меньшей плацентой и большей долей плацентом типа «D» скорость переноса глюкозы к плоду на грамм плаценты больше, чем в контроле. В плаценте человека экспрессия мРНК *GLUT3* (трансмембранного белка переноса глюкозы) и обилие белка в трофобласте в материнской части плаценты были повышены в доношенной плаценте с СЗРП по сравнению с плацентой при не осложненной беременности [46]. Повышенная плацентарная экспрессия *GLUT3* была связана с повышенной активацией плацентарного *HIF-1α*, что позволяет предположить, что гипоксия может играть определенную роль в регуляции уровня *GLUT3*. Однако экспрессия мРНК *GLUT1* плаценты была снижена в материнской части плаценты с СЗРП, а экспрессия мРНК *GLUT4* была увеличена в фетальной части плаценты по сравнению с контрольными беременностями, хотя не было никакой разницы в содержании белка *GLUT1* или *GLUT4* плаценты между группами беременных, получавших лечение [46]. Также, иммунокомпетентность *GLUT1*, но не *GLUT3* в терминальных ворсинках тяжелых случаев преэклампсии (как с СЗРП, так и без него) была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой [41]. У мышей материнская гипоксия в период от середины до конца гестации приводила к снижению экспрессии плацентарной мРНК *GLUT1* и белка у женских плодов, но не к изменению экспрессии плацентарной мРНК *GLUT3* как у женских, так и у мужских плодов [40]. Экспрессия мРНК *GLUT8* в плаценте и обилие белка были снижены на поздних сроках беременности в овечьей модели СЗРП, вызванной плацентарной недостаточностью, что может частично способствовать дефициту транспорта глюкозы в плаценте, возникающему в этой модели [58, 59]. Взятые вместе, эти данные наряду с системами транспорта аминокислот и жирных кислот, упомянутыми ниже, предполагают, что регуляция транспорта питательных веществ при беременности, осложненной СЗРП может зависеть от времени и типа нарушения плацентарного кровообращения и быть видоспецифичной, а также иметь отличия от исследований *in vivo* и *in vitro*.

Работы, исследовавшие транспорт аминокислот в плаценте показали, что в плаценте с СЗРП поражаются различные транспортные системы аминокислот. Наблюдается значительное снижение соотношения трансплацентарного потока/фетального оборота незаменимых аминокислот. Например, было обнаружено снижение поглощения лейцина и лизина в везикулах плаценты с СЗРП человека, что свидетельствует о снижении активности плацентарных транспортеров катионных и нейтральных аминокислот. Точно так же наблюдалось снижение потока материнского лейцина в плаценту и плод в модели гипертермии овец. Однако исследования концентрации аминокислот в плазме крови плода дали неубедительные результаты. Хотя более ранние сообщения показали снижение концентрации аминокислот в плазме плода, последующие исследования на людях и животных показали сохранение или увеличение концентрации аминокислот [55]. У плодов овец с выраженной гипотрофией (масса плаценты и плода снижены на 40-60%), поглощение пуповиной кислорода, глюкозы и незаменимых аминокислот значительно снижается, тогда как соотношение концентрации аминокислот, транспортируемых от плаценты к плоду, показывает нормальные или повышенные концентрации плода по сравнению с контрольными плодами [56]. Предыдущее исследование показало, что трансплацентарный и общий плацентарный клиренс аналога аминокислоты с разветвленной цепью аминокислоты-1-карбоновой кислоты на 100 г плаценты, был значительно снижен в овечьей модели с СЗРП, индуцированной гипертермией, что свидетельствует о нарушении транспорта плацентарных аминокислот [55].

У человека при нормально протекающей беременности было выявлено, что активность системы транспортера наиболее высока у самых маловесных детей на миллиграмм микроворсинчатого белка. Напротив, активность транспортера плацентарной системы была не только снижена при СЗРП по сравнению с нормальной беременностью, но и коррелировала с тяжестью СЗРП. Экспрессия мРНК *SNAT2* пла-

центры и иммунная окраска синцитиотрофобластов были значительно снижены в плацентах с СЗРП со сниженным пуповинным кровотоком по сравнению с контрольными плацентами [48]. У мышей материнская гипоксия в период от середины до конца гестации приводила к увеличению экспрессии мРНК *GLUT1* в плаценте у плодов женского пола, но не к изменению экспрессии мРНК *SNAT4* в плаценте. Также наблюдалось снижение экспрессии плацентарной мРНК *SNAT2* как у женских, так и у мужских плодов [40]. Интересно, что экспрессия мРНК плацентарных *LAT-1* и *LAT-2* была повышена у плодов овец с умеренной гипотрофией, где масса плаценты и плода была снижена на 25% по сравнению с плацентами контрольной группы.

При исследовании транспорта жирных кислот обнаружено, что гипоксия усиливает экспрессию белков *FABP1,3* и *4* в трофобластах терминальных ворсин плаценты человека. Предполагают, что *FABPs* играют определенную роль в накоплении жира в гипоксической плаценте [37]. Также, гипоксия приводила к увеличению экспрессии *FATP2* и снижению экспрессии *FATP4* в культивируемых трофобластах терминальных ворсин человека [52]. Однако экспрессия мРНК *CD36* плаценты оставалась неизменной у женщин, беременность которых осложнилась СЗРП.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что существуют различные паттерны плацентарных изменений, связанных с беременностью человека и животными моделями плацентарной недостаточности, индуцированным СЗРП. Эти различия могут зависеть от характера, времени, продолжительности и тяжести нарушения кровообращения в плаценте, вида и результатов исследований *in vivo* или *in vitro*. Но ни одна животная модельная система полноценно не может воссоздать СЗРП человека. Тем не менее, животные модельные системы позволяют нам досконально проанализировать все аспекты проблемы, для более глубокого понимания клеточных и молекулярных механизмов, участвующих в формировании плацентарной недостаточности и СЗРП, и способствовать разработке новых методов профилактики и лечения данной патологии.

Литература

1. Ажибеков С.А., Путилова Н.В., Третьякова Т.Б., Пестряева Л.А. Влияние генов энергетического обмена на метаболизм липидов при беременности, осложненной формированием синдрома задержки роста плода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17, № 6. С. 9–13.
2. Атаева Ф.Н. К вопросу о факторах формирования синдрома задержки развития плода. В сборнике: Молодежь и медицинская наука в XXI веке. Сборник материалов XIX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием / под ред. Железнова Л.М., Разина М.П., Прокопьева Е.С., 2018. С. 32–33.
3. Боцьковская М.А., Чистякова Г.Н., Шамова К.П., Бычкова С.В. Особенности клинико-иммунологической адаптации глубоко недоношенных детей с синдромом задержки роста плода // Евразийский союз ученых. 2018. № 3-1 (48). С. 21–25.
4. Вишнякова П.А., Суханова Ю.А., Микаелян А.Г., Булатова Ю.С., Пятаева С.В., Балашов И.С., Боровиков П.И., Тетруашвили Н.К., Высоких М.Ю. Синдром задержки роста плода и маркеры митохондриальной дисфункции // Акушерство и гинекология. 2018. № 6. С. 31–36.
5. Гаджиева М.Т. Современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе отслойки плодных оболочек и хориона/плаценты // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2016. № 4. С. 100–108.
6. Говоруха И.Т., Железная А.А., Шаров К.В. Результативность использования биохимических маркеров пренатального скрининга для выявления синдрома задержки роста плода // Медико-социальные проблемы семьи. 2020. Т. 25, № 3. С. 16–19.
7. Говоруха И.Т., Шаров К.В., Лунева Н.Н. Тактика ведения беременной с синдромом задержки роста плода на основании оценки ангиогенного коэффициента (клинический случай) // Медико-социальные проблемы семьи. 2020. Т. 25, № 1. С. 127–134.
8. Гусар В.А., Тимофеева А.В., Кан Н.Е., Чаговец В.В., Ганичкина М.Б., Франкевич В.Е. Профиль экспрессия плацентарных микрорнк - регуляторов окислительного стресса при синдроме задержки роста плода // Акушерство и гинекология. 2019. № 1. С. 74–80.
9. Демина Т.Н., Фирсова Н.А., Джеломанова С.А. Синдром задержки развития плода у беременных с антифосфолипидным синдромом // Медико-социальные проблемы семьи. 2017. Т. 22, № 2. С. 43–48.
10. Долгушина В.Ф., Вереина Н.К., Фартунина Ю.В., Надвикова Т.В., Коляда Е.В. Клинико-анамнестические особенности, осложнения беременности и исходы родов при синдроме задержки роста плода // Уральский медицинский журнал. 2019. № 12. С. 70–74.
11. Долгушина В.Ф., Фартунина Ю.В., Надвикова Т.В., Коляда Е.В., Асташкина М.В. Ранний и поздний синдром задержки роста плода: особенности течения беременности и перинатальные исходы // Вестник СурГУ. Медицина. 2019. № 4 (42). С. 29–35.

12. Ефремова О.А. Изучение ассоциации полиморфных локусов генов фолатного цикла с развитием синдрома задержки роста плода 2-3 степени // Научные результаты биомедицинских исследований. 2020. Т. 6, № 1. С. 37–50.
13. Железова М.Е., Зефирова Т.П., Канюков С.С. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности // Практическая медицина. 2019. Т. 17, № 4. С. 8–14.
14. Зарубина Е.Н., Семенова А.Л., Ильина Н.Д., Горюнова А.Г. Синдром задержки внутриутробного роста плода: современное состояние проблемы // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020. № 2. С. 134–136.
15. Зенкина В.Г., Сахоненко В.А., Зенкин И.С. Патоморфологические особенности плаценты на разных этапах гестации // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 6.
16. Ивих К.А., Коростелева Е.С. Клинико-анамнестическая характеристика женщин с синдромом задержки роста плода // Innova. 2017. № 3 (8). С. 28–30.
17. Ивих К.А., Кращенко А.А. Оценка анамнеза и особенности течения беременности у женщин с синдромом задержки роста плода. В сборнике: Молодежь и медицинская наука в XXI веке. Сборник трудов XX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, 2019. С. 19–20.
18. Климов В.А. Эндотелиальная дисфункция при синдроме задержки внутриутробного развития плода // Справочник врача общей практики. 2017. № 4. С. 25–30.
19. Маркин Л.Б., Матвиенко О.А. Особенности ультразвуковой диагностики при синдроме задержки роста плода (СЗРП) // Здоровье женщины. 2018. № 9 (135). С. 19.
20. Мирющенко М.М. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска: автореф. дис. ... к.м.н. Москва: Первый московский государственный мед. ун-т. им. И.М. Сеченова, 2017.
21. Мурашко А.В., Симонова М.С., Горюнова А.Г. Гемостазиологические показатели у беременных женщин с артериальной гипертензией и синдромом задержки развития плода // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2018. Т. 5, № 1. С. 9–11.
22. Рыхлов А.С., Родин П.В., Кучерявенков М.А., Сацкевич В.Ю. Дифференциальная диагностика синдрома внутриутробной задержке развития плода. В сборнике: Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий. Материалы Международной научно-практической конференции, 2018. С. 98–102.
23. Тапильская Н.И., Мельников К.Н., Кузнецова И.А., Глушаков Р.И. Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение // Медицинский алфавит. 2020. № 4. С. 6–10.
24. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Поражения плаценты в генезе мертворождения (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. №3-1. С. 77–81.
25. Ульянина Е.В., Акопян Г.В., Ахмадеев Н.Р. Комплексный подход в диагностике синдрома задержки развития плода // Практическая медицина. 2018. № 6. С. 151–154.
26. Ульянина Е.В., Ахмадеев Н.Р. Диагностическая ценность сосудистого эндотелиального фактора роста при синдроме задержки роста плода // Практическая медицина. 2018. № 6. С. 52–55.
27. Фартунина Ю.В. Состояние маточно-плацентарного кровотока при синдроме задержки роста плода. В сборнике: Материалы XVI итоговой научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, 2018. С. 54–57.
28. Фартунина Ю.В., Коляда Е.В., Вереина Н.К., Долгушина В.Ф. Состояние гемостаза у беременных с синдромом задержки роста плода // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2019. № 2. С. 36–37.
29. Фирсова Н.А., Демина Т.Н., Железная А.А. Роль материнской и фетальной тромбофилии в развитии синдрома задержки роста плода и фетальной тромботической васкулопатии // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2018. № 2. С. 19–20.
30. Хачатрян З.В., Ломова Н.А., Хачатурян А.А., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е. Профилактика задержки роста плода при плацентарной недостаточности // Медицинский совет. 2018. № 13. С. 27–32.
31. Хурасева А.Б., Кузнецова И.В. Взаимосвязь массы тела при рождении с риском сердечно-сосудистой патологии и возможности кардиоваскулярной профилактики // Медицинский алфавит. 2019. Т. 4, № 33 (408). С. 15–30.
32. Чурносков М.И., Кокорина О.С. Генетические исследования хронической плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14, №1. С. 27–32.
33. Шакая М.Н., Крог-Йенсен О.А., Ионов О.В. Особенности течения неонатального периода у новорожденных от осложненных многоплодных беременностей с синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6, № 4. С. 58–62.

34. Akram S.K., Sahlin L., Ostlund E., Hagenas L., Fried G., Soder O. Placental IGF-I, estrogen receptor, and progesterone receptor expression, and maternal anthropometry in growth-restricted pregnancies in the Swedish population // *Horm. Res. Paediatr.* 2011. Vol. 75. P. 131–137.
35. Barker D.J., Gelow J., Thornburg K., Osmond C., Kajantie E., Eriksson J.G. The early origins of chronic heart failure: Impaired placental growth and initiation of insulin resistance in childhood // *Eur. J. Heart Fail.* 2010. Vol. 12. P. 819–825.
36. Barker D.J.P., Thornburg K.L. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: A review // *Placenta.* 2013. Vol. 34. P. 841–845.
37. Biron-Shental T., Schaiff W.T., Ratajczak C.K., Bildirici I., Nelson D.M., Sadovsky Y. Hypoxia regulates the expression of fatty acid-binding proteins in primary term human trophoblasts // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 197. P. 1–6.
38. Chen B., Longtine M.S., Nelson D.M. Hypoxia induces autophagy in primary human trophoblasts // *Endocrinology.* 2012. Vol. 153. P. 4946–4954.
39. Chen C.P., Bajoria R., Aplin J.D. Decreased vascularization and cell proliferation in placentas of intrauterine growth-restricted fetuses with abnormal umbilical artery flow velocity waveforms // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 187. P. 764–769.
40. Cuffe J.S., Walton S.L., Singh R.R., Spiers J.G., Bielefeldt-Ohmann H., Wilkinson L., Little M.H., Moritz K.M. Mid- to late term hypoxia in the mouse alters placental morphology, glucocorticoid regulatory pathways and nutrient transporters in a sex-specific manner // *J. Physiol.* 2014. Vol. 592. P. 3127–3141.
41. Dubova E.A., Pavlov K.A., Kulikova G.V., Shchegolev A.I., Sukhikh G.T. Glucose transporters expression in the placental terminal villi of preeclampsia and intrauterine growth retardation complicated pregnancies // *Health.* 2013. Vol. 5. P. 100–104.
42. Fowden A.L., Forhead A.J., Coan P.M., Burton G. The placenta and intrauterine programming // *J. Neuroendocrinol.* 2008. Vol. 20. P. 439–450.
43. Fowden A.L., Ward J.W., Wooding F.P.B., Forhead A.J., Constancia M. Programming placental nutrient transfer capacity // *J. Physiol.* 2006. Vol. 572. P. 5–15.
44. Hung T.H., Chen S.F., Liou J.D., Hsu J.J., Li M.J., Yeh Y.L., Hsieh T.T. Bax, Bak and mitochondrial oxidants are involved in hypoxia-reoxygenation-induced apoptosis in human placenta // *Placenta.* 2008. Vol. 29. P. 565–583.
45. Hung T.H., Chen S.F., Lo L.M., Li M.J., Yeh Y.L., Hsieh T.T. Increased autophagy in placentas of intrauterine growth-restricted pregnancies // *PLoS One.* 2012. Vol. 7.
46. Janzen C., Lei M.Y., Cho J., Sullivan P., Shin B.C., Devaskar S.U. Placental glucose transporter 3 (GLUT3) is up-regulated in human pregnancies complicated by late-onset intrauterine growth restriction // *Placenta.* 2013. Vol. 34. P. 1072–1078.
47. Louey S., Cock M.L., Stevenson K.M., Harding R. Placental insufficiency and fetal growth restriction lead to postnatal hypotension and altered postnatal growth in sheep // *Pediatr. Res.* 2000. Vol. 48. P. 808–814.
48. Mando C., Tabano S., Pileri P., Colapietro P., Marino M.A., Avagliano L., Doi P., Bulfamante G., Miozzo M., Cetin I. Snat2 expression and regulation in human growth-restricted placentas // *Pediatr. Res.* 2013. Vol. 74. P. 104–110.
49. Marconi A.M., Paolini C.L. Nutrient transport across the intrauterine growth-restricted placenta // *Semin. Perinatol.* 2008. Vol. 32. P. 178–181.
50. Mayhew T.M., Ohadike C., Baker P.N., Crocker I.P., Mitchell C., Ong S.S. Stereological investigation of placental morphology in pregnancies complicated by pre-eclampsia with and without intrauterine growth restriction // *Placenta.* 2003. Vol. 24. P. 219–226.
51. Mericq V., Medina P., Kakariaka E., Marquez L., Johnson M.C., Iniguez G. Differences in expression and activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in human placentas of term pregnancies according to birth weight and gender // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 161. P. 419–425.
52. Mishima T., Miner J.H., Morizane M., Stahl A., Sadovsky Y. The expression and function of fatty acid transport protein-2 and -4 in the murine placenta // *PLoS One.* 2011. Vol. 6.
53. Parraguez V.H., Atlagich M., Diaz R., Cepeda R., Gonzalez C., de los Reyes M., Bruzzone M.E., Behn C., Raggi L.A. Ovine placenta at high altitudes: Comparison of animals with different times of adaptation to hypoxic environment // *Anim. Reprod. Sci.* 2006. Vol. 95. P. 151–157.
54. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Tkachenko V.A. Placental insufficiency as the underlying condition of the complications and outcomes of the gestation period // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020. Т. 20, № 1. С. 5–15.
55. 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. Vol. 73. P. 602–611.
56. Regnault T.R.H., de Vrijer B., Galan H.L., Wilkening R.B., Battaglia F.C., Meschia G. Development and mechanisms of fetal hypoxia in severe fetal growth restriction // *Placenta.* 2007. Vol. 28. P. 714–723.

57. Reshetnikova O.S., Burton G.J., Milovanov A.P. Effects of hypobaric hypoxia on the fetoplacental unit: The morphometric diffusing capacity of the villous membrane at high altitude // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 171. P. 1560–1565.
58. Roberts C.T., Owens P.C., Owens J.A. Maternal food restriction reduces the exchange surface area and increases the barrier thickness of the placenta in the guinea pig // *Placenta.* 2001. Vol. 22. P. 177–185.
59. Sutherland A.E., Crossley K.J., Allison B.J., Jenkin G., Wallace E.M., Miller S.L. The effects of intrauterine growth restriction and antenatal glucocorticoids on ovine fetal lung development // *Pediatr. Res.* 2012. Vol. 76. P. 689–696.
60. Vonnahme K.A., Arndt W.J., Johnson M.L., Borowicz P.P., Reynolds L.P. Effect of morphology on placentome size, vascularity and vasoreactivity in late pregnant sheep // *Biol. Reprod.* 2008. Vol. 79. P. 976–982.
61. Zamudio S., Torricos T., Fik E., Oyala M., Echalar L., Pullockaran J., Tutino E., Martin B., Belliappa S., Balanza E. Hypoglycemia and the origin of hypoxia-induced reduction in human fetal growth // *PLoS One.* 2010. Vol. 5.

References

1. Azhibekov SA, Putilova NV, Tret'jakova TB, Pestrjaeva LA. Vlijanie genov jenergeticheskogo obmena na metabolizm lipidov pri beremennosti, oslozhennoj formirovanijem sindroma zaderzhki rosta ploda [Influence of energy exchange genes on lipid metabolism in pregnancy complicated by the formation of fetal growth retardation syndrome]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* 2017;17(6):9-13. Russian.
2. Ataeva FN. K voprosu o faktorah formirovanija sindroma zaderzhki razvitija ploda. V sbornike: Molodezh' i medicinskaja nauka v XXI veke [On the factors of formation of fetal development delay syndrome. In the collection: Youth and medical science in the XXI century. Collection of materials of the XIX All-Russian Scientific Conference of Students and Young Scientists with International participation]. *Sbornik materialov XIX Vserossijskoj nauchnoj konferencii studentov i molodyh uchenyh s mezhdunarodnym uchastiem.* pod red. Zheleznova LM, Razina MP, Prokop'eva ES.; 2018. Russian.
3. Boc'kovskaja MA, Chistjakova GN, Shamova KP, Bychkova SV. Osobennosti kliniko-immunologicheskoj adaptacii gluboko nedonoshennyh detej s sindromom zaderzhki rosta ploda [Features of clinical and immunological adaptation of deeply premature infants with fetal growth retardation syndrome]. *Evrazijskij sojuz uchenyh.* 2018;3-1(48):21-5. Russian.
4. Vishnjakova PA, Suhanova JuA, Mikaeljan AG, Bulatova JuS, Pjataeva SV, Balashov IS, Borovikov PI, Tetrushvili NK, Vysokih MJu. Sindrom zaderzhki rosta ploda i markery mitohondrial'noj disfunkcii [the Syndrome of delayed fetal growth and markers of mitochondrial dysfunction]. *Akusherstvo i ginekologija.* 2018;6:31-6. Russian.
5. Gadzhieva MT. Sovremennye predstavlenija ob jepidemiologii, jetiologii i patogeneze otslojki plodnyh obolochek i horiona/placenty [Modern ideas about the epidemiology, etiology and pathogenesis of fetal membranes and chorion]. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. NI. Pirogova.* 2016;4:100-8. Russian.
6. Govoruha IT, Zheleznaia AA, Sharov KV. Rezul'tativnost' ispol'zovanija biohimicheskikh markerov prenatal'nogo skrininga dlja vyjavlenija sindroma zaderzhki rosta ploda [Effectiveness of the use of biochemical markers of prenatal screening for the detection of fetal growth retardation syndrome]. *Mediko-social'nye problemy sem'i.* 2020;25(3):16-9. Russian.
7. Govoruha IT, Sharov KV, Luneva NN. Taktika vedenija beremenoj s sindromom zaderzhki rosta ploda na osnovanii ocenki angiogennoho kojefficienta (klinicheskij sluchaj) [Tactics of management of a pregnant woman with fetal growth retardation syndrome based on the assessment of the angiogenic coefficient (clinical case)]. *Mediko-social'nye problemy sem'i.* 2020;25(1):127-34. Russian.
8. Gusar VA, Timofeeva AV, Kan NE, Chagovec VV, Ganichkina MB, Frankevich VE. Profil' jekspressija plancentarnyh mikrorнк - reguljatorov okislitel'nogo stressa pri sindrome zaderzhki rosta ploda [Profile expression of placental microrna regulators of oxidative stress in fetal growth retardation syndrome]. *Akusherstvo i ginekologija.* 2019;1:74-80. Russian.
9. Demina TN, Firsova NA, Dzhelomanova SA. Sindrom zaderzhki razvitija ploda u beremennyh s antifosfolipidnym sindromom [Fetal development delay syndrome in pregnant women with antiphospholipid syndrome]. *Mediko-social'nye problemy sem'i.* 2017;22(2):43-8. Russian.
10. Dolgushina VF, Vereina NK, Fartunina JuV, Nadvikova TV, Koljada EV. Kliniko-anamnesticheskie osobennosti, oslozhenija beremennosti i ishody rodov pri sindrome zaderzhki rosta ploda [Clinical and anamnestical features, pregnancy complications and birth outcomes in fetal growth retardation syndrome]. *Ural'skij medicinskij zhurnal.* 2019;12:70-4. Russian.
11. Dolgushina VF, Fartunina JuV, Nadvikova TV, Koljada EV, Astashkina MV. Rannij i pozdnij sindrom zaderzhki rosta ploda: osobennosti techenija beremennosti i perinatal'nye is-hody [Early and late fetal growth retardation syndrome: features of pregnancy and perinatal outcomes]. *Vestnik SurGU. Medicina.* 2019;4(42):29-35. Russian.
12. Efremova OA. Izuchenie associacii polimorfnyh lokusov genov folatnogo cikla s razvitiem sindroma zaderzhki rosta ploda 2-3 stepeni [Study of the association of polymorphic loci of folate cycle genes with the

development of fetal growth retardation syndrome of 2-3 degrees]. Nauchnye rezultaty biomedicinskih issledovanij. 2020;6(1):37-50. Russian.

13. Zhelezova ME, Zefirova TP, Kanjukov SS. Zaderzhka rosta ploda: sovremennye podhody k diagnostike i vedeniju beremennosti [Fetal growth retardation: modern approaches to the diagnosis and management of pregnancy]. Prakticheskaja medicina. 2019;17(4):8-14. Russian.

14. Zarubina EN, Semenova AL, Il'ina ND, Gorjunova AG. Sindrom zaderzhki vnutriutrobnogo rosta ploda: sovremennoe sostojanie problemy [Syndrome of intrauterine growth delay: the current state of the problem]. Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik. 2020;2:134-6. Russian.

15. Zenkina VG, Sahonenko VA, Zenkin IS. Patomorfologicheskie osobennosti placenty na raznyh jetapah gestacii [Pathomorphological features of the placenta at different stages of gestation]. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2019;6. Russian.

16. Ivih KA, Korosteleva ES. Kliniko-anamnesticheskaja harakteristika zhenshhin s sindromom zaderzhki rosta ploda [Clinical and anamnestic characteristics of women with fetal growth retardation syndrome]. Innova. 2017;3(8):28-30. Russian.

17. Ivih KA, Krashhenko AA. Ocenka anamneza i osobennosti techenija beremennosti u zhenshhin s sindromom zaderzhki rosta ploda [Evaluation of the anamnesis and features of the course of pregnancy in women with fetal growth retardation syndrome. In the collection: Youth and medical science in the XXI century]. V sbornike: Molodezh' i medicinskaja nauka v XXI veke. Sbornik trudov XX Vserossijskoj nauchnoj konferencii studentov i molodyh uchenyh s mezhdunarodnym uchastiem, 2019. Russian.

18. Klimov VA. Jendotelial'naja disfunkcija pri sindrome zaderzhki vnutriutrobnogo razvitija ploda [Endothelial dysfunction in the syndrome of intrauterine development delay of the fetus]. Spravochnik vracha obshhej praktiki. 2017;4:25-30. Russian.

19. Markin LB, Matvienko OA. Osobennosti ul'trazvukovoj diagnostiki pri sindrome za-derzhki rosta ploda (SZRP) [Features of ultrasound diagnostics in fetal growth retardation syndrome (SDRP)]. Zdorov'e zhenshhiny. 2018;9(135):19. Russian.

20. Mirjushhenko MM. Prognozirovanie sindroma zaderzhki rosta ploda u beremennyh vysokogo riska [Prognosis of fetal growth retardation syndrome in high-risk pregnant women] [dissertation]. Moscow: Pervyj moskovskij gosudarstvennyj med. un-t. im. IM. Sechenova; 2017. Russian.

21. Murashko AV, Simonova MS, Gorjunova AG. Gemostaziologicheskie pokazateli u beremennyh zhenshhin s arterial'noj gipertenziej i sindromom zaderzhki razvitija ploda [Hemostasiological indicators in pregnant women with arterial hypertension and fetal development delay syndrome]. Arhiv akusherstva i ginekologii im. VF. Snegireva. 2018;5(1):9-11. Russian.

22. Ryhlov AS, Rodin PV, Kucherjavenkov MA, Sackevich VJu. Differencial'naja diag-nostika sindroma vnutriutrobnog zaderzhke razvitija ploda [Differential diagnosis of intrauterine fetal development delay syndrome. In the collection: Actual problems of veterinary medicine, food and biotechnology]. V sbornike: Aktual'nye problemy veterinarnoj mediciny, pishhevyyh i biotehnologij. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii; 2018. Russian.

23. Tapol'skaja NI, Mel'nikov KN, Kuznecova IA, Glushakov RI. Placentarnaja nedostatoch-nost' i sindrom zaderzhki rosta ploda: jetiologija, profilaktika, lechenie [Placental insufficiency and a syndrome of delayed growth of the fetus: etiology, prevention, treatment]. Medicinskij alfavit. 2020;4:6-10. Russian.

24. Tumanova UN, Shhegolev AI. Porazhenija placenty v geneze mertvorozhdenija (obzor literatury) [Lesions of the placenta in the Genesis of stillbirth (literature review)]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2017;3:77-81. Russian.

25. Ul'janina EV, Akopjan GV, Ahmadeev NR. Kompleksnyj podhod v diagnostike sindroma zaderzhki razvitija ploda [Complex approach in the diagnosis of fetal development delay syndrome]. Prakticheskaja medicina. 2018;6:151-4. Russian.

26. Ul'janina EV, Ahmadeev NR. Diagnosticheskaja cennost' sosudistogo jendotelial'nogo faktora rosta pri sindrome zaderzhki rosta ploda [Diagnostic value of vascular endothelial growth factor in fetal growth retardation syndrome]. Prakticheskaja medicina. 2018;6:52-5. Russian.

27. Fartunina JuV. Sostojanie matochno-placentarnogo krovotoka pri sindrome zaderzhki rosta ploda [The state of utero-placental blood flow in fetal growth retardation syndrome]. V sbornike: Materialy XVI itogovoj nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchenyh i specialistov; 2018. Russian.

28. Fartunina JuV, Koljada EV, Vereina NK, Dolgushina VF. Sostojanie gemostaza u beremennyh s sindromom zaderzhki rosta ploda [The state of hemostasis in pregnant women with fetal growth retardation syndrome]. Akusherstvo i ginekologija Sankt-Peterburga. 2019;2:36-7. Russian.

29. Firsova NA, Demina TN, Zheleznaja AA. Rol' materinskoj i fetal'noj trombofilii v razvitii sindroma zaderzhki rosta ploda i fetal'noj tromboticheskoy vaskulopatii [The role of maternal and fetal thrombophilia in the development of fetal growth retardation syndrome and fetal thrombotic vasculopathy]. Akusherstvo i ginekologija Sankt-Peterburga. 2018;2:19-20. Russian.

30. Hachatrijan ZV, Lomova NA, Hachaturjan AA, Tjutjunnik VL, Kan NE. Profilaktika zaderzhki rosta ploda pri placentarnoj nedostatochnosti [Prevention of fetal growth retardation in placental insufficiency]. Medicinskij sovet. 2018;13:27-32. Russian.

31. Huraseva AB, Kuznecova IV. Vzaimosvjaz' massy tela pri rozhdenii s riskom serdechno-sosudistoj patologii i vozmozhnosti kardiovaskuljarnoj profilaktiki [Relationship of body weight at birth with the risk of

cardiovascular pathology and the possibility of cardiovascular prevention]. *Medicinskij alfavit*. 2019;4(408):15-30. Russian.

32. Churnosov MI, Kokorina OS. Geneticheskie issledovanija hronicheskoj placentalnoj nedostatochnosti i sindroma zaderzhki rosta ploda [Genetic studies of chronic placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2014;14(1):27-32. Russian.

33. Shakaja MN, Krog-Jensen OA, Ionov OV. Osobennosti techenija neonatal'nogo perioda u novorozhdennyh ot oslozhnennyh mnogoplodnyh beremennostej s sindromami fetofetal'noj transfuzii i selektivnoj zaderzhki rosta ploda [Features of the course of the neonatal period in newborns from complicated multiple pregnancies with syndromes of fetofetal transfusion and selective fetal growth retardation]. *Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie*. 2018;6(4):58-62. Russian.

34. Akram SK, Sahlin L, Ostlund E, Hagenas L, Fried G, Soder O. Placental IGF-I, estrogen receptor, and progesterone receptor expression, and maternal anthropometry in growth-restricted pregnancies in the Swedish population. *Horm. Res. Paediatr.* 2011;75:131-7.

35. Barker DJ, Gelow J, Thornburg K, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. The early origins of chronic heart failure: Impaired placental growth and initiation of insulin resistance in childhood. *Eur. J. Heart Fail.* 2010;12:819-25.

36. Barker DJP, Thornburg KL. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: A review. *Placenta*. 2013;34:841-5.

37. Biron-Shental T, Schaiff WT, Ratajczak CK, Bildirici I, Nelson DM, Sadovsky Y. Hypoxia regulates the expression of fatty acid-binding proteins in primary term human trophoblasts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007;197:1-6.

38. Chen B, Longtine MS, Nelson DM. Hypoxia induces autophagy in primary human trophoblasts. *Endocrinology*. 2012;153:4946-54.

39. Chen CP, Bajoria R, Aplin JD. Decreased vascularization and cell proliferation in placentas of intrauterine growth-restricted fetuses with abnormal umbilical artery flow velocity waveforms. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002;187:764-9.

40. Cuffe JS, Walton SL, Singh RR, Spiers JG, Bielefeldt-Ohmann H, Wilkinson L, Little MH, Moritz KM. Mid- to late term hypoxia in the mouse alters placental morphology, glucocorticoid regulatory pathways and nutrient transporters in a sex-specific manner. *J. Physiol.* 2014;592:3127-41.

41. Dubova EA, Pavlov KA, Kulikova GV, Shchegolev AI, Sukhikh GT. Glucose transporters expression in the placental terminal villi of preeclampsia and intrauterine growth retardation complicated pregnancies. *Health*. 2013;5:100-4.

42. Fowden AL, Forhead AJ, Coan PM, Burton G. The placenta and intrauterine programming. *J. Neuroendocrinol.* 2008;20:439-50.

43. Fowden AL, Ward JW, Wooding FPB, Forhead AJ, Constancia M. Programming placental nutrient transfer capacity. *J. Physiol.* 2006;572:5-15.

44. Hung TH, Chen SF, Liou JD, Hsu JJ, Li MJ, Yeh YL, Hsieh TT. Bax, Bak and mito-chondrial oxidants are involved in hypoxia-reoxygenation-induced apoptosis in human placenta. *Placenta*. 2008;29:565-83.

45. Hung TH, Chen SF, Lo LM, Li MJ, Yeh YL, Hsieh TT. Increased autophagy in placentas of intrauterine growth-restricted pregnancies. *PLoS One*. 2012;7.

46. Janzen C, Lei MY, Cho J, Sullivan P, Shin BC, Devaskar SU. Placental glucose transporter 3 (GLUT3) is up-regulated in human pregnancies complicated by late-onset intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2013;34:1072-8.

47. Louey S, Cock ML, Stevenson KM, Harding R. Placental insufficiency and fetal growth restriction lead to postnatal hypotension and altered postnatal growth in sheep. *Pediatr. Res.* 2000;48:808-14.

48. Mando C, Tabano S, Pileri P, Colapietro P, Marino MA, Avagliano L, Doi P, Bulfamante G, Miozzo M, Cetin I. Snat2 expression and regulation in human growth-restricted placentas. *Pediatr. Res.* 2013;74:104-10.

49. Marconi AM, Paolini CL. Nutrient transport across the intrauterine growth-restricted placenta. *Semin. Perinatol.* 2008;32:178-81.

50. Mayhew TM, Ohadike C, Baker PN, Crocker IP, Mitchell C, Ong SS. Stereological investigation of placental morphology in pregnancies complicated by pre-eclampsia with and without intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2003;24:219-26.

51. Mericq V, Medina P, Kakariika E, Marquez L, Johnson MC, Iniguez G. Differences in expression and activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in human placentas of term pregnancies according to birth weight and gender. *Eur. J. Endocrinol.* 2009;161:419-25.

52. Mishima T, Miner JH, Morizane M, Stahl A, Sadovsky Y. The expression and function of fatty acid transport protein-2 and -4 in the murine placenta. *PLoS One*. 2011;6.

53. Parraguez VH, Atlagich M, Diaz R, Cepeda R, Gonzalez C, de los Reyes M, Bruzzone ME, Behn C, Raggi LA. Ovine placenta at high altitudes: Comparison of animals with different times of adaptation to hypoxic environment. *Anim. Reprod. Sci.* 2006;95:151-7.

54. Pestrikova TYu, Yurasova EA, Tkachenko VA. Placental insufficiency as the underlying condition of the complications and outcomes of the gestation period. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2020;20(1):5-15.

55. Regnault TR, de Vrijer B, Galan HL, Wilkening RB, Battaglia FC, Meschia G. Umbilical up-takes and transplacental concentration ratios of amino acids in severe fetal growth restriction. *Pediatr. Res.* 2013;73;602-11.

56. Regnault TRH, de Vrijer B, Galan HL, Wilkening RB, Battaglia FC, Meschia G. Development and mechanisms of fetal hypoxia in severe fetal growth restriction. *Placenta.* 2007;28:714-23.

57. Reshetnikova OS, Burton GJ, Milovanov AP. Effects of hypobaric hypoxia on the fetoplacental unit: The morphometric diffusing capacity of the villous membrane at high altitude. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994;171:1560-5.

58. Roberts CT, Owens PC, Owens JA. Maternal food restriction reduces the exchange surface area and increases the barrier thickness of the placenta in the guinea pig. *Placenta.* 2001;22:177-85.

59. Sutherland AE, Crossley KJ, Allison BJ, Jenkin G, Wallace EM, Miller SL. The effects of intrauterine growth restriction and antenatal glucocorticoids on ovine fetal lung development. *Pediatr. Res.* 2012;76:689-96.

60. Vonnahme KA, Arndt WJ, Johnson ML, Borowicz PP, Reynolds LP. Effect of morphology on placentome size, vascularity and vasoreactivity in late pregnant sheep. *Biol. Reprod.* 2008;79:976-82.

61. Zamudio S, Torricos T, Fik E, Oyala M, Echalar L, Pullockaran J, Tutino E, Martin B, Belliappa S, Balanza E. Hypoglycemia and the origin of hypoxia-induced reduction in human fetal growth. *PLoS One.* 2010;5.

Библиографическая ссылка:

Воронцова З.А., Жилиева О.Д., Золотарева С.Н., Логачева В.В. Экспериментальное моделирование плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-1-5.pdf> (дата обращения: 01.02.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-5*

Bibliographic reference:

Vorontsova ZA, Zhilyaeva OD, Zolotareva SN, Logacheva VV. Jeksperimental'noe modelirovanie placentarnoj nedostatochnosti i sindroma zaderzhki rosta ploda (obzor literatury) [Experimental modeling of placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2021 [cited 2021 Feb 01];1 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-1-5.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-5

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>