

© БЕРЕЖАНСКАЯ С. Б., ЛЕБЕДЕНКО А. А., АФОНИН А. А., ПАНОВА И. В., ЛУКЬЯНОВА Е. А., АБДУРАГИМОВА М. Х., ДОМБАЯН С. Х.
УДК 618.33:618.36:616.831]-053.1/3
DOI: 10.20333/25000136-2022-6-13-23

Роль плацентарных нарушений в развитии перинатального повреждения головного мозга плода и новорожденного (обзор литературы)

С. Б. Бережанская, А. А. Лебеденко, А. А. Афонин, И. В. Панова, Е. А. Лукьянова, М. Х. Абдурагимова, С. Х. Домбаян
Ростовский Государственный Медицинский Университет, г. Ростов-на-Дону 344012, Российская Федерация

Резюме. Представленный литературный обзор освещает ряд современных концепций этиопатогенетических механизмов плацентарной дисфункции и их роль в формировании патологии ЦНС плода. Комплексный анализ данных литературы позволил понять сложность и многогранность плацентарных нарушений, модулирующих развитие мозга с момента имплантации трофобласта. Воздействия пренатальных факторов на плод ограничиваются защитной функцией плаценты, сохраняя плацентарный резерв. Тем не менее, патология гестации, начиная с периода эмбриогенеза определяет генетические и эпигенетические нарушения, подтверждающие представление о плаценте как о «третьем мозге», имеющем связь с материнским и развивающимся мозгом плода, определяя тяжесть гипоксически-ишемической травмы и характер неврологических нарушений, формирующихся в последующем. Обзор написан на основании анализа литературы, приведенной в базах данных eLIBRARY.RU, Cyberleninka, Pub Med, ScienceDirect, Web of Science, 2005-2021 гг. с превалированием последних 5-7 лет по ключевым словам: молекулярно-генетические предикторы, преэклампсия, ангиогенез, нейрогенез, фактор роста эндотелия сосудов или VEGF.

Ключевые слова: плацента, фето-плацентарный кровоток, трофобласт, плод, новорожденный, нейровоспаление.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Бережанская СБ, Лебеденко АА, Афонин АА, Панова ИВ, Лукьянова ЕА, Абдурагимова МХ, Домбаян СХ. Роль плацентарных нарушений в развитии перинатального повреждения головного мозга плода и новорожденного (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(6):13-23. DOI: 10.20333/25000136-2022-6-13-23

The role of placental abnormalities in development of perinatal brain damage in the foetus and the newborn (a literature review)

S. B. Berezhanskaya, A. A. Lebedenko, A. A. Afonin, I. V. Panova, E. A. Lukyanova, M. K. Abduragimova, S. K. Dombayan
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don 344012, Russian Federation

Abstract. This literature review addresses a number of modern concepts of aetiopathogenetic mechanisms in placental dysfunction and their role in development of CNS pathology in the foetus. A complex analysis of literature data has made it possible to understand the complexity and multifaceted nature of placental disorders modulating brain development from the moment of trophoblast implantation. The effects of prenatal factors on the foetus are limited to the protective function of the placenta retaining the placental reserve. Nevertheless, gestation pathology beginning from embryogenesis defines genetic and epigenetic impairments confirming the concept of the placenta being “the third brain” connected to the maternal brain and the foetus’s developing brain and conditioning the severity of hypoxic-ischaemic injury and the nature of further neurological impairments. The review has been written based on analysis of literatures presented in eLIBRARY.RU, Cyberleninka, PubMed, ScienceDirect and Web of Science databases published in 2005-2021 (predominantly within the past 5-7 years) using the following keywords: molecular and genetic predictors, preeclampsia, angiogenesis, neurogenesis, vascular endothelial growth factor and VEGF.

Key words: placenta, foetal-placental circulation, trophoblast, foetus, newborn, neuroinflammation.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Berezhanskaya SB, Lebedenko AA, Afonin AA, Panova IV, Lukyanova EA, Abduragimova MK, Dombayan SK. The role of placental abnormalities in development of perinatal brain damage in the foetus and the newborn (a literature review). *Siberian Medical Review.* 2022;(6):13-23. DOI: 10.20333/25000136-2022-6-13-23

Роль гипоксии в развитии плацентарных нарушений и формировании патологии плода

Плацента – важнейший внеэмбриональный орган для правильного развития и роста плода. В первой половине нормальной беременности на материнской стороне формирующейся плаценты происходит физиологическое ремоделирование спиральных артерий, являющихся узкоспециализированными артериолами с уникальной морфологией, подвергающихся значительным преобразованиям во время беременности [1]. Этот процесс начинается во время секреторной фазы менструального цикла, когда эндометрий превращается в хорошо васкуляризованную ткань, что приводит к увеличению проницаемости сосудов, трансформации стромальных клеток в децидуальные, инвазии лейкоцитов и ангиогенезу, прогрессирующих в случае

беременности [2]. Блостоциста содержит примитивные ворсины – хорион, с помощью которых в матке начинается процесс имплантации. Именно с дисфункцией плаценты, начиная с процесса имплантации бластоцисты, связаны многие осложнения беременности [3]. После имплантации трофобласта быстро размножается и генерирует трофобласты, типичные эпителиальные клетки плаценты. В зависимости от получаемых сигналов пролиферативные клетки трофобласта дифференцируются, в основном, на две субпопуляции: ворсинчатый (синцитиотрофобласт) и вневорсинчатый инвазивный трофобласт (цитотрофобласт). Многоядерный эпителий синцитиотрофобласта ответственен за обмен питательных веществ и выработку гормонов. Клетки цитотрофобласта прикрепляют плаценту к стенке матки и реконструируют спиральные артерии

матери, чтобы обеспечить достаточное кровоснабжение растущего плода [4]. Нарушения инвазии трофобласта и ремоделирования сосудов связаны с различными по тяжести состояниями матери и, прежде всего, с пренатальным стрессом, обусловленным иммунно-эндокринной адаптацией матери, играющей немаловажную роль в развитии преэклампсии, задержки внутриутробного развития и преждевременных родов [3, 5]. Аномальное развитие плаценты начинается в первом триместре, но в этот период клинических симптомов нет, в связи с чем, выяснение микросреды и механизма развития нормальной плаценты необходимы для более четкого определения пути и характера постгипоксических нарушений плацентации. В течение первого триместра беременности (в первые 10 недель) в условиях физиологической гипоксии цитотрофобласт проникает в децидуализированный эндометрий и завершает процесс имплантации эмбриона до начала материнского артериального кровотока в межворсинчатое пространство плаценты. Гипоксия оказывает большое влияние на дифференцировку клеток трофобласта [6], их миграцию и инвазию [7, 8], являясь важным сигналом, направляющим развитие плаценты, для осуществления которого необходимы также молекулярные механизмы, управляющие клеточной адаптацией к низкому напряжению кислорода [3].

Начиная с ремоделирования сосудов и формирования плацентарного кровотока, гипоксия способствует нарушениям метаболизма, транспорта питательных веществ, снижению веса. Гипоксия плаценты и хронически повышенный уровень индуцируемого гипоксией фактора (HIF) -1 α и его нижележащая микроРНК-мишень 210 играют важную роль в дисфункции плаценты и в патогенезе преэклампсии (ПЭ). Исследования, как на людях, так и на животных, показали, что плацента претерпевает множественные морфологические и аберрантные глобальные изменения экспрессии генов в ответ на длительную гипоксию [9].

Таким образом, в процессе развития человека плацента может считаться самым важным органом и является, особенно в условиях гипоксии, мощным участником микросреды в развитии нервной системы, поскольку она управляет серией сложных взаимодействий матери и плода в программировании пренатального развития. Многочисленные эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования показали, что нарушенная внутриматочная среда может оказывать тонкое или радикальное влияние на онтогенез, структуру и функцию отдельных тканей, органов и систем плода, изменяя их уязвимость или наоборот устойчивость к некоторым патологическим воздействиям в период гестации и болезням в более позднем возрасте [10,11].

1. Причины и характер нарушений плацентарного кровотока

Перинатальное повреждение головного мозга включает в себя широкий спектр процессов, начиная от первичных аномалий развития и заканчивая неблагоприятными событиями, происходящими в процессе родов и раннем неонатальном периоде. Имеются данные, указывающие что 14 % перинатальных повреждений головного мозга имеют генетический компонент, 6 % –

являются следствием только асфиксии при рождении [12]. Случаи, лежащие в диапазоне, обусловлены материнскими патологическими процессами, которые непосредственно повреждают или влияют на плацентарный кровоток и снабжение плода питательными веществами, экзогенными тератогенами (включая микроорганизмы), получающими доступ к среде плода, преждевременными родами до завершения созревания центральной нервной системы (ЦНС) и дисфункцией самой плаценты, которой в настоящее время уделяется особое внимание.

Плацента обеспечивает плоду нормальный обмен питательных веществ и газов. Одновременно, она является барьером, защищающим плод от токсинов, инфекций и иммунной системы матери. Таким образом, плацента является связующим звеном между матерью и плодом, без которого невозможно продолжение беременности. Важно, что болезненные процессы, влияющие на плаценту, оказывают не меньшее влияние на общую функцию кровообращения плода и, в том числе, на кровоток в центральной нервной системе. Проблемы с кровообращением у плода тоже могут привести к повреждению плаценты, еще более усугубив дисфункцию органов плода. Учитывая значимость плаценты, обеспечивающей благополучие плода, предопределен большой плацентарный резерв для сохранения ее функций при развитии угрожающих плоду ситуаций. При снижении или выраженном подавлении компенсаторных возможностей плаценты формируются основные медиаторы перинатального повреждения головного мозга [11].

В клинических и экспериментальных исследованиях проводились попытки обобщить соответствующую анатомию и физиологию плаценты, обсудить некоторые общие плацентарные механизмы, вызывающие перинатальное повреждение головного мозга, и их соотношения с паттернами плацентарной патологии, которые теперь стандартизированы в Амстердамском консенсусном заявлении 2015 г. и позволяют рассмотреть известные ассоциации этих поражений с различными типами перинатального повреждения головного мозга на разных сроках гестации [11, 13]. Категории перинатального повреждения головного мозга, которые следует учитывать, включают невропатологические изменения, наблюдаемые у мертворожденных, паттерны травм, выявляемые с помощью нейровизуализации, патологические неврологические данные в раннем неонатальном периоде и долгосрочные нейрозаболевания. В числе плацентарных механизмов, вызывающих антенатальное повреждение головного мозга, выделяют материнские (преплацентарные), плацентарные и фетальные (постплацентарные) патологические механизмы.

2.1. Патофизиология материнской сосудистой мальперфузии

Материнская сосудистая мальперфузия (МСМ) плацентарного ложа представляет собой четкий паттерн повреждения плаценты, связанный с измененным маточным и межворсинчатым кровотоком. МСМ состоит из совокупности патологических изменений плаценты, наблюдаемых в децидуальных сосудах матери, отражающих патологическое ремоделирование спиральных артерий, а также в ворсинчатой паренхиме, отражающих

аномалии оксигенации и динамики кровотока в межворсинчатом пространстве.

Точная этиология МСМ не совсем понятна, но аберрации нормального процесса ремоделирования сосудов матки во время беременности занимают центральное и патогенетически значимое место в развитии патологического процесса. Нормальные спиральные артерии эндометрия представляют собой толстостенные мышечные артериолы с небольшими просветами, снабжающие эндометрий материнской кровью. Эти артериолы являются начальной мишенью интерстициальных и эндovasкулярных вневорсинчатых клеток трофобласта плода в первом триместре. Цитотрофобласт в сочетании с децидуальными естественными киллерами и макрофагами разрушают гладкую мускулатуру и эластическую ткань стенки спиральных артериол и создают расширенные сосудистые каналы, питающие материнской кровью межворсинчатое пространство развивающейся плаценты. Инфильтрация цитотрофобласта настолько глубока, что временно закупоривает дистальные просветы сосудов, сводя к минимуму приток материнской крови к развивающейся плаценте и уменьшая окислительное повреждение в этой критической точке эмбрионального развития [14].

В конце первого триместра беременности вторая волна ремоделирования эндометриальных сегментов спиральных артериол распространяется на внутреннюю треть миометриальных сегментов сосудов в зоне соединения. В итоге, реконструированные сосуды имеют диаметр просвета в 5-10 раз больше, чем немоделированные сосуды, а их стенка состоит из фибриноидного материала. Общий эффект процесса ремоделирования заключается в создании сосудистого дерева с высокой емкостью и низким сопротивлением, обеспечивающего материнской кровью межворсинчатое пространство без способности реагировать на вазоактивные стимулы. Таким образом, неполное ремоделирование спиральных артерий лежит в основе МСМ, характеризующейся высоким давлением, уменьшенным радиусом распространения и быстрым прохождением кровотока через межворсинчатое пространство [15].

Вторая важная аномалия маточно-плацентарной перфузии – это снижение проводимости через межворсинчатое пространство, вызванное чрезмерным отложением фибрина и/или хроническим воспалением. Снижение проводимости может привести к шунтированию маточного кровотока через поверхностные артериовенозные коллатерали миометрия, которые обходят плаценту. Наконец, венозный отток из межворсинчатого пространства может быть нарушен его постоянной или хронической обструкцией, обусловленной сдавливанием крупных вен на краю плаценты или снижением кровотока в нижней полой вене из-за сдавливания беременной маткой [16].

В основе формирования МСМ лежит ускоренное созревание ворсинок с чередующимися областями скученности и малочисленности их с признаками повреждения клеток синцитиотрофобласта в густонаселенных областях [17]. Морфологически это повреждение состоит из увеличения синцитиальных узлов, агглютинации и отложения фибрина и является тканевым коррелятом окислительного стресса и гипоксического

повреждения, вызванного сниженной и дисфункциональной перфузией межворсинчатого пространства. Увеличение степени тяжести этого процесса приводит к более глобальной недостаточности, представленной гипоплазией дистальных ворсинок и снижением веса плаценты. Клинические корреляты при указанной патологии включают ПЭ, задержку роста плода (ЗРП), маловодие и мертворождение. Признано, что МСМ представляет собой хронический процесс продолжительностью несколько недель, последующие острые инфаркты могут оказывать дополнительное неблагоприятное воздействие на плод [17, 18]. Межгемальный барьер, состоящий из тканей, лежащих между кровью матери в межворсинчатом пространстве и кровью плода в капиллярах ворсинок, определяет расстояние диффузии питательных веществ и биологически активных медиаторов посредством ферментативных модификаций, специфических переносчиков и эндоцитозных путей плаценты. Общая площадь межгемального барьера уменьшается при гипоплазии дистальных ворсинок, инфарктах или бессосудистых ворсинках при поражениях плаценты. Снижение эффективности межгемального барьера наблюдается при материнском диабете, часто сопровождающемся задержкой созревания ворсинок, а также при застойной сердечной недостаточности плода (водянка плода), которая приводит к отеку ворсинок. Указанные состояния увеличивают расстояние диффузии и уменьшают количество васкулоинциальных мембран [19].

При рассмотрении функции плаценты часто упускается из виду сосудистая паренхима стромы плода плаценты, имеющая двойное значение. Во-первых, что наиболее важно, её нормальный рост и развитие обеспечивают основу, поддерживающую адекватную функцию плаценты. Снижение роста паренхимы в ворсинчатом дереве (дистальная гипоплазия ворсинок) ограничивает поглощение питательных веществ и снижает плацентарный резерв [20]. Во-вторых, несосудистая часть этой паренхимы сохраняет запасы метаболических веществ. Увеличенный объем паренхимы в таких условиях, как материнский диабет с гиперинсулинемией плода, эффективно задерживает питательные вещества, которые в противном случае были бы доступны другим критическим органам, таким как сердце и ЦНС плода. К тому же, паренхима плаценты обычно содержит запасы гликогена, которые могут быть использованы в период гипоксии и быть также источником питательных микроэлементов, необходимых для развития ЦНС плода [21].

2.2 Сосудистая мальперфузия плода

Сосудистая мальперфузия плода (СМП) – это новейший термин, применяемый к группе поражений плаценты, указывающий на сниженную или отсутствующую перфузию ворсинчатой паренхимы плода. Среди частых причин мальперфузии могут быть анатомические особенности и изменения самой пуповины, приводящие к стазу, ишемии и, в некоторых случаях, к тромбозу. Факторы, способствующие этому могут включать диабет матери, сердечную недостаточность плода или повышенную вязкость крови, в том числе наследственные или приобретенные тромбофилии. Тяжелая или

высокая степень СМП является важным фактором риска неблагоприятных исходов беременности, включая ЗРП, повреждение ЦНС и мертворождение [11, 13].

МСМ и СМП подразделяются на частичную обструкцию кровотока, поражающую все сосудистое русло (глобальная частичная), и полную – в одном или нескольких сегментах сосудистой сети (сегментарная полная). При МСМ глобальная частичная обструкция кровотока из аномальных спиральных артерий приводит к ускоренному созреванию ворсинок, в то время как сегментарная полная окклюзия вызывает инфаркты ворсинок. Глобальная частичная обструкция при СМП приводит к небольшим очагам ишемии ворсин и связанным с давлением изменениям в крупных сосудах плода, в то время как сегментарная полная окклюзия хорионической пластинки или плодный тромб стволочного сосуда приводят к инволюционным изменениям нижележащих сосудов и крупным смежным очагам ишемизированных ворсинок. При МСМ и СМП глобальная частичная обструкция может либо прогрессировать, либо сосуществовать с сегментарной полной окклюзией.

Фетоплацентарная перфузия определяется потреблением плацентой значительной части сердечного выброса плода. Эта фракция уменьшается при ЗРП, что вызвано сужением предвильярных артериол, снабжающих дистальные ворсинки плаценты, и является частью генерализованного перераспределения крови плода в наиболее критические сосудистые русла (сердце и ЦНС). Долгосрочный эффект хронической вазоконстрикции предшествующих артериол, заключается в уменьшении роста и ветвления дистальных ворсинчатых деревьев и объема их сосудистого русла, что приводит к увеличению периферического сопротивления. В то же время, более локализованное сужение артериол у плода внутри ворсинок в областях с недостаточной перфузией обеспечивает механизм согласования потока, чтобы минимизировать перфузию плода в областях с временно сниженным кровотоком матери. Как генерализованная гипоперфузия плода, как правило, сопровождающая ЗРП, так и локализованное совпадение кровотока между кровообращением матери и плода служат механизмами для максимального насыщения плода кислородом за счет общего кровотока [22]. Представляет интерес, что тип измененной фетоплацентарной перфузии сопровождается компрессию пуповины с последующим снижением кровотока в пупочной вене с относительным сохранением артериального кровотока. Этот паттерн приводит к перемежающейся гипоксии плода, повышенному плацентарному венозному давлению и внутриплацентарному сосудистому застою. В отличие от сужения артериол, которое в значительной степени контролируется давлением кислорода, венозный тонус плаценты, в первую очередь, регулируется пульсирующим потоком через передачу сигналов эндотелиальной синтазы оксида азота. Полное отсутствие кровотока в течение более 30 минут вызывает необратимую травму, завершающуюся окклюзией сосудов [23]. Последней важной особенностью кровообращения плода является то, что повреждение (или отсутствие) одной пупочной артерии компенсируется анастомозом Гиртла между двумя

пупочными артериями рядом с местом прикрепления пуповины, в то же время повреждение отдельных крупных стволочных ворсинок или хориональных сосудов затрагивает всё ворсинчатое дерево или набор деревьев, зависящих от этих сосудов [17].

В случаях СМП низкой степени злокачественности наблюдаются рассеянные небольшие или изолированные крупные очаги аномальных ворсинок. При высокой степени злокачественности имеется большое количество аномальных ворсинок и/или множественные тромбы крупных сосудов плода [18]. Обычно ассоциированные клинические корреляты при мониторинге плода выявляют уменьшение движений, дискордантный рост, особенно у близнецов и мертворождение. СМП с бессосудистыми ворсинками, как правило, считается хроническим поражением продолжительностью не менее одной недели, в то время как кариорекс эндотелиальных клеток сосудов стромы ворсинок является подострым со временем начала за 12–48 часов до родов [17].

Связь отсроченного созревания ворсинок плаценты с признаками хронической гипоксии плода подтверждена оригинальным ретроспективным наблюдением исследованием одноплодных беременных женщин без преэклампсии, гестационной гипертензии, отслойки плаценты или гестационного диабета, которым было выполнено плановое кесарево сечение на 37–42 неделях гестации с получением околоплодных вод и живого ребенка с последующим гистологическим исследованием плаценты и определением уровня эритропоэтина в околоплодных водах [24]. Гистологическая оценка задержки созревания ворсинок была сделана по наличию монотонной незрелой их популяции (до одной трети отобранных ворсинок) с а) значительно большим количеством ворсинок стромы; б) более централизованными сосудами; в) меньшим количеством и менее хорошо сформированными васкулосинцитиальных оболочек, чем при нормальной беременности определенного гестационного возраста. Данное исследование впервые продемонстрировало, что задержка созревания ворсинок сочеталась с более высокими концентрациями эритропоэтина в околоплодных водах. Это позволило предположить, что структурные аномалии васкулосинцитиальных мембран могут приводить к нарушению обмена и гипоксемии плода с развитием у доношенных детей постнатальных неврологических нарушений разной степени тяжести [13, 25]. СМП у недоношенных новорожденных встречается реже, но также является важным паттерном, особенно при крайне низком гестационном возрасте [26]. Представляет интерес, что даже разбросанные небольшие очаги бессосудистых ворсинок значительно увеличивают риск неонатальной энцефалопатии на фоне СМП, резистентной к терапии гипотермией (охлаждение головы) [25]. Обращено внимание на связь СМП с некрозом нейронов и перинатальным инсультом у мертворожденных любого гестационного возраста [26]. Появление более высоких концентраций эритропота в околоплодных водах можно расценивать как одну из защитных реакций плода при тяжелой гипоксии.

3. Роль защитной функции плаценты

Концепция снижения плацентарной функции защиты плода, первоначально предложенная Найджелом Панетом, предполагает, что недоношенные дети в силу ранних родов лишены критических нейропротективных факторов, происходящих из плаценты, от которых они выиграли бы, если бы оставались в утробе матери до родов [28]. Её можно расширить, чтобы включить вторичные изменения функции плаценты из-за патологических процессов, которые снижают уровень защиты на более поздних сроках беременности. Актуальность данного обсуждения позволяет предположить вероятность дополнительных биохимических аномалий, не связанных напрямую с воспалением или нарушением функции кровообращения, которые способствуют перинатальному повреждению головного мозга. Одним из примеров является серотонин, полученный из плаценты, который необходим в течение определенного гестационного окна для нормального развития переднего мозга у мышей [29]. Другой – аллопрегнанолон, метаболит прогестерона, полученный из плаценты, который регулирует кортикальный нейрогенез и экспрессию нейронального рецептора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [30]. Вариации уровней других белков плаценты, включая кортикотропин-рилизинг-гормон, рецептор инсулина и белки-переносчики незаменимых аминокислот и жирных кислот, вторичные по отношению к поражениям плаценты, влияющие на межгемальный барьер, также участвуют в повреждении ЦНС [31]. Нарушенная функция плаценты может иметь важное значение для снижения биодоступности эндогенных защитных трофических факторов ЦНС, в числе которых в последние годы большое внимание уделяется нейротрофическому фактору мозга (BDNF), фактору роста и дифференцировки (GDF), нейротрофину-3 (NT-3) и экзогенным защитным факторам, таким как плацентарный (PlGF) и инсулиноподобный (IGF-1) факторы роста [32]. Выделена особая роль BDNF в связи с его регулирующим влиянием на развитие плаценты, начиная со стимуляции роста и выживания клеток трофэктодермы и биологической роли в плацентарном ответе на неблагоприятные материнские воздействия. Данные ДНК-секвенирования показали набор из 23 пар лигандных генов и родственных им генов рецепторов, включавших BDNF и соответствующий ему тирозинкиназный рецептор (TrkB), которые скоординировано регулируются в плаценте по отношению к материнскому мозгу и мозгу плода на 15-й день беременности (у мышей). Определено, что рецепторы в плаценте экспрессируются более близко к мозгу плода, чем к материнскому мозгу. Экспрессия лигандов также сильно варьирует, но различается в плаценте по сравнению с головным мозгом матери и плода. Это подтверждает идею о том, что дифференциальная регуляция генов лигандов и рецепторов между плацентой и мозгом может быть вовлечена в плацентарную связь с матерью и плодом [33].

Наряду с экспериментально доказанной критической ролью BDNF во время беременности, в частности, в имплантации эмбриона, развитии плаценты, росте плода за счет увеличения роста клеток трофобласта и выживаемости, выявлена синергетическая роль BDNF и сосудистого

эндотелиального фактора роста (VEGF) в синтезе и развитии нейронов посредством двух механизмов, а именно ангиогенеза и клеточного роста, защиты и созревания. Особо подчеркивается, что VEGF повышает толерантность к церебральному инсульту у плода за счет усиления механизма восстановления церебральных сосудов [34].

4. Связь материнского дистресса и инфекции с нарушениями развития нервной системы плода

Уместно обратить внимание, что сведения, полученные в результате наблюдательных исследований подтверждают влияние пренатальных факторов, в первую очередь материнского дистресса и инфекций, на иммунно-эндокринную адаптацию матери к беременности, а в последующем – плода и его развитие. Они свидетельствуют, что материнский дистресс и инфекции определяют нарушение эмбрионального развития нервной системы и повышенный риск неврологических или психических расстройств в более позднем возрасте [35, 36]. Хорошо известно, что нейроразвитие является результатом взаимодействия генетических, эпигенетических факторов и факторов окружающей среды, посредством которых модулируются пролиферация, миграция нервных клеток-предшественников и установление нейронных цепей. Нарушения этих путей развития нервной системы могут впоследствии повлиять на будущую функцию мозга, что отражается в когнитивных и интеллектуальных нарушениях, повышении риска развития неврологической патологии на более отдаленных этапах развития [37].

Беременность характеризуется значительными адаптационными процессами иммунной и эндокринной систем матери, что обеспечивает ее прогрессирование до срока, необходимого для адекватного развития плода. В этом контексте хронические стрессовые состояния (например, депрессия или тревога) влияют приблизительно на 10–15 % беременных женщин во всем мире. Более того, негативные жизненные события могут представлять значительную угрозу благополучию матери во время беременности. В то же время от эндокринного и иммунологического гомеостаза диады мать-плод в решающей степени зависит и здоровое развитие мозга плода. Здесь баланс между про- и противовоспалительными цитокинами имеет решающее значение, поскольку хорошо известно, что нейрогенез, миграция, дифференцировка и апоптоз чувствительны к цитокиновым влияниям. Помимо цитокинов, хемокины играют не менее важную роль в модуляции развития нервной системы [38]. Точно так же избыточное количество глюкокортикоидов, которые изначально поступают от матери во время вынашивания плода, может мешать развитию его мозга. Более того, на развитие мозга плода могут влиять и материнские иммунные клетки. Было показано, что пренатальные стимулы и проблемы, включая восприятие материнского стресса и инфекции, влияют на эндокринный и иммунологический гомеостаз у матери. Это включает активацию симпатической нервной системы и оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, что впоследствии приводит к избыточной секреции и доступности свободных, биологически активных глюкокортикоидов. Сама беременность считается состоянием «гиперкортизолизма», что является важным условием для

удовлетворения потребности матери в повышенном обмене веществ и выработке энергии. Плод также критически зависит от передачи материнских глюкокортикоидов, которая контролируется плацентарными ферментами, такими как 11β -гидроксистероид-дегидрогеназа (11β -HSD) -1 и -2. Материнские глюкокортикоиды обеспечивают структурное и функциональное развитие органов плода, поскольку он не способен продуцировать глюкокортикоиды до поздней стадии развития. Однако избыточно повышенные концентрации глюкокортикоидов в контексте материнского стресса могут негативно повлиять на развитие мозга плода [39].

Все более уверенно признается, что вертикальный перенос материнских иммунных и эндокринных маркеров модулирует нейроразвитие плода и будущее психическое здоровье потомства. Как упоминалось выше, влияние цитокинов на развитие мозга плода хорошо изучено, и широко признано, что этапы физиологического развития мозга плода модулируются цитокинами но воздействие несбалансированного цитокинового ответа во время жизни плода может нарушить развитие его мозга, тем самым увеличивая риск последующих нарушений развития нервной системы [24].

5. Роль врожденного и адаптивного иммунитета матери в развитии плода

В последние десятилетия появилось мнение о новом дополнительном пути в происхождении нейрокогнитивных дисфункций и психических расстройств, связанных с влиянием материнских микрохимерных клеток, которые вертикально передаются от матери к плоду во время беременности и, частично, во время лактации [40]. Микрохимерные клетки это материнские клетки врожденного и адаптивного иммунного ответа, присутствующие в организме плода, в том числе, в структурах головного мозга, и сохраняющиеся на последующих этапах жизни человека. В связи с этим, несмотря на отсутствие четких данных о роли в развитии мозга и их потенциальной способности индивидуально настраивать нервную систему, а также данных об идентификации структур мозга, где они могут обильно заселяться, материнские микрохимерные клетки вызвали интерес исследователей и заслуживают внимания, поскольку обладают сильным потенциалом формировать нейроны, приобретая фагоцитарный фенотип, аналогичный микроглиальным клеткам. Это свидетельствует, что материнские микрохимерные клетки способны модулировать развитие мозга и риск нарушений развития нервной системы [41]. Учитывая изобилие медиаторов, которые могут функционально участвовать в формировании развития мозга и его последующем функционировании, но изменяются под воздействием материнского стресса, инфекции и других неблагоприятных пренатальных состояний [42], неудивительно отсутствие полного понимания эволюционного происхождения нарушений мозга. Маловероятна способность отдельных медиаторов определять однозначный исход. Более вероятно их комплексное синергетическое действие с участием и материнских микрохимерных клеток, модулирующих развитие мозга и последующую функцию с благоприятным или неблагоприятным исходом. В этой ситуации не исключена экспрессия

глюкокортикоидного рецептора на материнских микрохимерных клетках или высвобождение цитокинов из этих клеток, попадающих в мозг плода. Продолжительность жизни материнских микрохимерных клеток превосходит краткосрочный эффект, который может быть результатом потенциального трансплацентарного переноса самих цитокинов, которые быстро метаболизируются [37]. Это позволяет оценивать беременность как воспалительный процесс, тщательно регулируемый плацентой с помощью иммуномодуляции и межклеточного взаимодействия тканей матери и плода [2, 43, 44].

Цитокины, выделяемые из ишемической плаценты, вызывают системное окислительное и воспалительное состояние, способствуя повреждению биологических структур. Свободные радикалы и другие реакционные формы кислорода превышают естественную клеточную защиту, что может привести к неизбирательному повреждению белков, липидов и ДНК [45, 46]. Уместно указать на существенное влияние этих неблагоприятных факторов на течение всей беременности и её исход из-за снижения перфузии межворсинчатого пространства и на его фоне гипоксии и ишемии вследствие реперфузионного повреждения плаценты. Свободные радикалы приводят к образованию перекисей липидов, которые изменяют клеточные мембраны за счет включения повышенного количества холестерина, окисленных свободных жирных кислот и липопротеинов низкой плотности [45]. Что касается атерогенеза [47], хронический окислительный стресс в плаценте приводит к нарушению кровообращения и диффузной дисфункции материнских эндотелиальных клеток. Проявлением аномальной функции эндотелия является снижение его гемостатической функции, что в конечном итоге вызывает сужение сосудов [48].

Приведенные данные подтверждают что многие патологические процессы плаценты связаны с повышением уровня медиаторов воспаления, образующихся в результате активации врожденного или адаптивного иммунитета матери, тромбоцитов и факторов свертывания крови и/или каскада комплемента. Наиболее важными с точки зрения поражения ЦНС плода являются те, при которых медиаторы воспаления напрямую попадают в кровообращение плода или когда нарушены нормальные механизмы отрицательной обратной связи [12].

6. Роль экзосом в передаче воспалительного сигнала между плацентой и развивающимся мозгом

В настоящее время важными медиаторами перинатального воспаления и передачи сигналов, а также посттранскрипционной модификации признаны экзосомы. Они представляют собой тип внеклеточных везикул размером 30–150 нм. Эти везикулы, происходящие из эндосом, хранятся вместе с другими внутрипросветными пузырьками в мультивезикулярных телах [49]. Экзосомы подвергаются двум последовательным инвагинациям, тем самым позволяя рецепторам и белкам исходной клеточной мембраны оставаться внешними. Это даёт возможность идентифицировать исходную клетку, а также способность клетки передавать сигналы или изменять другую клетку на больших расстояниях, даже между матерью и плодом [50].

Экзосомы производятся несколькими типами клеток, включая нервные клетки, астроциты, микроглию, опухолевые клетки, эпителиальные клетки, иммунные клетки, а также трофобласты эндометрия и плаценты [51, 52]. Они создаются разными клетками в ответ на разные физиологические состояния [53]. В результате экзосомы инкапсулируют уникальный состав клеточных белков, липидов, матричной РНК и микро-РНК, которые являются уникальными для данной клетки при определенных условиях, таких как окислительный стресс или инфекция. Этот ключевой аспект модифицируемого уникального груза экзосом делает их идеальными в качестве потенциальных биомаркеров, отражающих физиологическое состояние исходной клетки [51, 53]. Как только экзосомы секретируются, они демонстрируют как аутокринную, так и паракринную передачу сигналов и могут несколькими способами взаимодействовать с локальными и удаленными клетками, а также преодолевать гематоэнцефалический барьер [50]. Экзосомы могут связываться с клеткой-реципиентом посредством взаимодействия рецептор-лиганд, высвобождая их содержимое с последующим развитием функциональных изменений [54].

Экзосомы являются неотъемлемой частью коммуникации матери и плода и модулируют физиологическое и патологическое воспаление во время беременности. Поскольку беременность, роды и связанные с ними осложнения такие, как преждевременные роды, ПЭ, гестационный диабет и хориоамнионит, в значительной мере определяются иммунной дисрегуляцией и воспалением, пристально изучается роль экзосом в этих процессах [50, 55]. Экзосомы, полученные из плаценты, помогают при имплантации эмбриона, плацентарном ангиогенезе и иммунной модуляции, что позволяет полуаллогенному плоду выживать и расти. Например, экзосомы трофобласта плаценты вызывают провоспалительную фазу беременности на ранних сроках за счет привлечения моноцитов и стимуляции выработки провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , TNF- α и хемоаттрактантный фактор-1 моноцитов (MCP-1 / CCL2).

Эти цитокины имеют значительное взаимодействие с воспалительными молекулами, непосредственно участвующими в патофизиологии воспалительной реакции плода и гипоксически-ишемической травмы головного мозга. Напротив, во время иммуносупрессивной, поддерживающей фазы беременности плацентарные экзосомы экспрессируют как лиганд CD95, так и лиганд запрограммированной смерти-1, подавляющие передачу сигналов материнских Т-клеток на границе раздела матери и плода, и таким образом обеспечивая защиту плода. В дополнение к локальному действию на границе материнской и плодовой части плаценты экзосомы могут иметь двустороннюю передачу между матерью и плодом и вызывать функциональные изменения. Клетки трофобласта плаценты человека способны усваивать и/или регулировать экзосомы, происходящие из материнских макрофагов и стимулирующие высвобождение из плаценты провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-8) В результате экзосомы способны преодолевать барьер матери и плода в плод, вызывая дефекты развития [50]. Функция и состав экзосом плаценты

модифицируются состояниями беременности и вносят в них свой вклад. Например, экспрессия микро-РНК-210 и микро-РНК-155 повышена в экзосомах плаценты при беременности с ПЭ. Микро-РНК-210 связана с нарушением инвазии трофобласта, а микро-РНК-155 может ингибировать экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота. Установлено, что дифференциальная экспрессия экзосомальной микро-РНК, выделенной из плазмы матерей с ПЭ, отличается от микро-РНК, выделенной из цельной плазмы женщин с удовлетворительно протекающей гестацией, что подчеркивает избирательность транспортировки экзосомальных грузов [56].

При окислительном стрессе или гипергликемии экзосомы плаценты увеличиваются и активируют моноциты и макрофаги, стимулируя высвобождение провоспалительных цитокинов и приводя к системному воспалительному ответу матери, который способствует развитию многих нарушений беременности. Плацентарные экзосомы, выделенные из плаценты от беременностей, осложненных гестационным диабетом, продемонстрировали дифференциально экспрессируемые профили микро-РНК, а также повышенное высвобождение провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IFN- γ и TNF- α) эндотелиальными клетками [56]. В сыворотке пуповины, эндотелиальных клетках пупочной вены человека, плаценте у матерей с диабетом изменялось количество и типы экзосомальных микро-РНК, которые связаны с метаболическими путями. Экзосомы, происходящие из эпителиальных клеток амниона, увеличивают секрецию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, простагландин E2 (PGE 2)) и ядерного фактора- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), стимулирующих роды и изменения в материнских миеометриальных и децидуальных клетках *in vitro*. Эти исследования дополнительно подчеркивают широту взаимодействия матери и плода и то, как экзосомы и их груз вносят вклад в воспалительные каскады матери и плода, аналогичные наблюдаемым при хориоамнионите. Они также подчеркивают новый путь передачи и транспортировки воспалительного груза, который может быть неотъемлемой частью патофизиологии гипоксически-ишемического поражения головного мозга [57]. Важно отметить, что эпителиальные клетки амниона человека и их экзосомы также обладают противовоспалительным действием и в настоящее время изучаются в качестве средств терапии *in vitro* для множества болезненных состояний [58]. Можно полагать, что экзосомы, как новое противовоспалительное средство, будут предметом последующих исследований и серьезной темой для размышления и обсуждения [54].

В зависимости от основного физиологического состояния беременности экзосомы плаценты могут участвовать в ангиогенезе плаценты или, напротив, формировать и усугублять эндотелиальную дисфункцию. Гипоксические условия приводят к увеличению высвобождения экзосом, происходящих из мезенхимальных стволовых клеток плаценты. Показано, что экзосомы мезенхимальных стволовых клеток плаценты содержат факторы роста, связанные с ангиогенезом, и демонстрируют проангиогенную активность эндотелиальных клеток *in vitro* и *in vivo*. Аномальная плацентация,

лежащая в основе ПЭ, увеличивает окислительный стресс, тем самым увеличивая высвобождение экзосом плаценты [59]. Было показано, что экзосомы плаценты, изолированные от пациенток с ПЭ, высвобождают антиангиогенные факторы: эндоглин и FMS-подобную тирозинкиназу-1 (Flt-1), которые, как предполагается, играют роль в развитии ПЭ, уменьшая пролиферацию и образование трубок эндотелии. Эти изолированные экзосомы вводили беременным мышам, что вызывало сосудистую дисфункцию и фенотип, похожий на ПЭ, состоящий из материнской гипертензии, снижения веса при рождении и уменьшения выживаемости эмбрионов на помет [60]. Эти данные подчеркивают уникальную способность экзосом способствовать межклеточному взаимодействию матери и плода и межклеточной передаче сигналов для осуществления значительных функциональных изменений, а также иммуномодуляции локально и в отдаленных органах, включая мозг.

Экзосомы участвуют в процессах системного и нейровоспаления, что предполагает возможную роль их в перинатальном повреждении головного мозга. Во время патологических состояний периферические экзосомы, избирательно содержащие aberrантную микро-РНК и нейротоксины, могут путешествовать к нервным клеткам и нарушать регуляцию экспрессии специфических генов. Перенесенные экзосомы также могут вызывать нейровоспаление за счет стимуляции клеток-реципиентов секретировать провоспалительные цитокины. Например, увеличенное количество экзосом, выделенных из сыворотки крови детей с расстройством аутистического спектра, стимулировало микроглию к выработке провоспалительного цитокина IL-1 β . На животной модели бронхо-легочной дисплазии экзосомы альвеолярного происхождения новорожденных крыс, подвергшихся гипероксии, не только вызывали патологические изменения легких, но также пересекали гематоэнцефалический барьер и вызывали нейровоспаление. Локально активированные моноциты и макрофаги могут пересекать гематоэнцефалический барьер и секретировать экзосомы, которые интернализуются нервными клетками, такими как астроциты. Экзосомы также участвуют в нервном развитии, регенерации и заболеваниях [61]. Микроглия и астроциты также выделяют свои собственные экзосомы и участвуют в нейровоспалении и нейродегенерации [52]. Было показано, что происходящие из астроцитов экзосомы вызывают нейровоспаление посредством активации толл-подобного рецептора 4 (TLR4). Выявлено, что экзосомы, высвобождаемые из микроглии, подвергнутые воздействию воспалительных стимулов, временно сливаются с нейронами и трансфицируют микро-РНК, что приводит к изменениям синаптической структуры и уменьшению дендритных шипов. Это демонстрирует механизм распространения опосредованного экзосомами межклеточного нейровоспаления и нейродегенерации. Следует отметить, что происходящие из микроглии экзосомы участвуют в болезни Альцгеймера и боковом амиотрофическом склерозе путем хранения и передачи патогенных белков, включая β -амилоидные пептиды и белок тау, а также мутированную супероксиддисмутазу-1 [52]. У пациентов,

имеющих в отдаленном анамнезе черепно-мозговую травму с последующими когнитивными нарушениями, экзосомы, полученные из ЦНС, продемонстрировали повышенную концентрацию воспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α через десятилетия после первоначального повреждения. Аналогичным образом, воздействие пренатального воспаления с использованием доклинической модели детского церебрального паралича (ДЦП) способствовало гиперреактивности и дезадаптации иммунной системы, что сохранялось в зрелом возрасте. Иммунная дисфункция состояла из повышенных провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , TNF- α , IL-6, MCP-1 и CXCL1, которые сохранялись до ювенильного возраста, в то время как мононуклеарные клетки периферической крови оставались гиперреактивными в зрелом возрасте с сопутствующим провоспалительным секретом. Это исследование предполагает, что внутриутробное воспаление не только приводит к острому (подострому) перинатальному повреждению головного мозга, но и может продолжаться всю жизнь у пациентов с ДЦП, усугубляя существующие повреждения и повышая чувствительность мозга к стойким повреждениям [62]. Важно отметить, что эти данные совпадают с исследованиями на людях, показывающими измененные воспалительные реакции, сохраняющиеся не менее 6–14 лет. Они аналогичны данным, подтверждающим, что устойчивые изменения иммунного ответа и долгосрочные изменения молекулярного и клеточного нейровоспаления существуют у выживших после перинатальной травмы головного мозга. Приведенные данные свидетельствуют, что последующие исследования должны уточнить причины и характер изменений функций, состава и груза экзосом у детей с ДЦП и другими формами перинатального повреждения головного мозга, особенно с выраженной воспалительной патофизиологией.

Таким образом, управляемые плацентой медиаторы, такие как хемокины, цитокины и экзосомы, участвуют в нейровоспалении и могут способствовать перинатальному повреждению головного мозга. Экзосомы являются неотъемлемой частью межклеточной коммуникации в рамках оси мать-плацента-плод, и способствуют развитию системного нейровоспаления. Результаты, полученные к настоящему времени в рамках таких патологических процессов, как ПЭ, гестационный диабет, гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, позволяют предположить, что экзосомы распространяются и поддерживают воспалительный каскад далеко за пределами острого состояния. Это говорит о том, что травмы головного мозга и нарушения нервного развития с компонентом опосредованного экзосомами воспаления, как части их патофизиологии, могут иметь хронические последствия разной степени тяжести (в том числе, ДЦП). Представленные данные подчеркивают необходимость дальнейшего исследования экзосом до и после рождения, в том числе у детей старшего возраста с известными поражениями головного мозга или нарушениями развития нервной системы для выявления новых диагностических средств, биомаркеров и потенциальных терапевтических целей.

Заключение

Плацентарные механизмы перинатального повреждения головного мозга плода и новорожденного начинают формироваться с самых ранних сроков гестации, с момента имплантации бластоцисты в условиях рано развивающейся дисфункции аномально формирующейся плаценты на фоне гипоксии.

Сложность проблемы определяется полифункциональностью плаценты, заключающейся не только в материнской и плодовой сосудистой мальперфузии, представляющих собой четкие паттерны повреждения плаценты, связанные с измененным маточным, межворсинчатым и плодовым кровотоком.

Плацентарная дисфункция включает ряд других значимых аспектов, например концепцию снижения плацентарной функции защиты плода, повышение уровня медиаторов воспаления, образующихся при патологических процессах плаценты в результате активации врожденного или адаптивного иммунитета матери, тромбоцитов и факторов свертывания крови и/или каскада комплемента. Медиаторы, управляемые плацентой, такие как хемокины, цитокины и экзосомы, участвуют в нейровоспалении и могут способствовать перинатальному повреждению головного мозга. Экзосомы, которым уделяется особое влияние, являются неотъемлемой частью межклеточной коммуникации в рамках оси мать-плацента-плод и вызывают системное и нейровоспаление.

Таким образом, появляется все больше доказательств ключевой роли плаценты в программировании пренатального развития, свидетельствующих что плацента может вносить вклад в происхождение и исходы нервного развития.

Несмотря на значительные успехи в изучение и осмысление обсуждаемой проблемы после изменений, внесенных Амстердамским консенсусом, достижения в области визуализации процессов патологии плаценты у матерей, сохраняется необходимость разработки более совершенных диагностических биомаркеров и эффективных терапевтических средств для лечения нарушений плаценты до начала перинатального повреждения головного мозга, что может быть решающими факторами оптимизации прогнозирования, диагностики и предотвращения церебральных нарушений у плода и новорожденного. С этой целью необходимо более глубокое изучение и представление конкретных путей, связывающих аномалии плаценты с формирующейся патологией ЦНС. Это позволит понять суть связи между патофизиологией, анатомическими поражениями и последующими неблагоприятными исходами.

Литература / References

1. Benagiano M, Mancuso S, Brosens JJ, Benagiano G. Long-Term Consequences of Placental Vascular Pathology on the Maternal and Offspring Cardiovascular Systems. *Biomolecules*. 2021; 11(11):1625. DOI:10.3390/biom11111625
2. Sun J, Song B, Ban Y, Ma C, Sun J, Ai D, Nan Z, Wang L, Qu X. Whole transcriptome analysis of trophoblasts under hypoxia. *Placenta*. 2022 (17):13-20. DOI:10.1016/j.placenta.2021.10.007
3. Io S, Kondoh E, Chigusa Y, Kawasaki K, Mandai M, Yamada AS. New era of trophoblast research: integrating morphological and molecular approaches. *Human Reproduction Update*. 2020;26(5):611-633. DOI:10.1093/humupd/dmaa020

4. Turco MY, Gardner L, Kay RG, Hamilton RS, Prater M, Hollinshead MS, McWhinnie A, Esposito L, Fernando R, Skelton H, Reimann F, Gribble FM, Sharkey A, Marsh SGE, O'Rahilly S, Hemberger M, Burton GJ, Moffett A. Trophoblast organoids as a model for maternal-fetal interactions during human placentation. *Nature*. 2018;564 (7735):263-267.

5. Abbas Y, Turco MY, Burton GJ, Moffett A. Investigation of human trophoblast invasion in vitro. *Human Reproduction Update*. 2020;26 (4): 501-513. DOI: 10.1093/humupd/dmaa017

6. Chang CW, Wakeland AK, Parast MM. Trophoblast lineage specification, differentiation and their regulation by oxygen tension. *The Journal of Endocrinology*. 2018;236(1):R43-R56. DOI: 1530/JOE-17-0402

7. Qi H, Yao C, Xing J, Qin Y. Hypoxia-induced GPR4 suppresses trophoblast cell migration and proliferation through the MAPK signaling pathway. *Reproductive Toxicology*. 2021; 99;1-8. DOI: 10.1016/j.reprotox.2020.11.001

8. Gu C, Park S, Seok J, Jang HY, Bang YJ, Kim GIJ. Altered expression of ADM and ADM2 by hypoxia regulates migration of trophoblast and HLA-G expression. *Biology of Reproduction*. 2021;104 (1): 159-169. DOI:10.1093/biolre/iaaa178

9. Суханова ЮА, Себенцова ЕА, Левицкая НГ. Острые и отставленные эффекты перинатального гипоксического повреждения мозга у детей и в модельных экспериментах на грызунах. *Нейрохимия*. 2016;33(4): 276-292. [Suhanova JuA, Sebencova EA, Levickaja NG. Acute and delayed effects of perinatal hypoxic brain damage in children and in model experiments on rodents. 2016;33(4):276-292. (In Russian)]

10. Harris A, Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Hormones Behavior*. 2011;(59): 279-289. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2010.06.007

11. Redline Placental pathology: Pathways leading to or associated with perinatal brain injury in experimental neurology, special issue: Placental mediated mechanisms of perinatal brain injury. *Experimental Neurology*. 2022;(347);113917. DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113917

12. Jin SC, Lewis SA, Bakhtiari S, Zeng X, Sierant MC, Shetty S, Nordlie SM, Elie A, Corbett MA, Norton BY, van Eyk CL, Haider S, Guida BS, Magee H, Liu J, Pastore S, Vincent JB, Brunstrom-Hernandez J, Papavasileiou A, Fahey MC, Berry JG, Harper K, Zhou C, Zhang J, Li B, Zhao H, Heim J, Webber DL, Frank MSB, Xia L, Xu Y, Zhu D, Zhang B, Sheth AH, Knight JR, Castaldi C, Tikhonova IR, López-Giráldez F, Kerem B, Whalen S, Buratti J, Doummar D, Cho M, Retterer K, Millan F, Wang Y, Waugh JL, Rodan L, Cohen JS, Fatemi A, Lin AE, Phillips JP, Feyma T, MacLennan SC, Vaughan S, Crompton KE, Reid SM, Reddihough DS, Shang Q, Gao C, Novak I, Badawi N, Wilson YA, McIntyre SJ, Mane SM, Wang X, Amor DJ, Zarnescu DC, LuQ, Xing Q, Zhu C, Bilguvar K, Padilla-Lopez S, Lifton RP, Gecz J, MacLennan AH, Kruer MC. Mutations disrupting neurogenesis genes confer risk for cerebral palsy. *Nature Genetics*. 2020;52(10):1046-1056. DOI: 10.1038/s41588-020-0695-1

13. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA, Derricott H, Evans MJ, Faye-Petersen OM, Gillan JE, Heazell AE, Heller DS, Jacques SM, Keating S, Kelehan P, Maes A, McKay EM, Morgan TK, Nikkels PG, Parks WT, Redline RW, Scheimberg I, Schoots MH, Sebire NJ, Timmer A, Turowski G, van der Voorn JP, van Lijnschoten I, Gordijn SJ. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2016;140(7):698-713. DOI: 10.5858/arpa.2015-0225-CC

14. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. the placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;221(5):437-456. DOI:10.1016/j.ajog.2019.05.044

15. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the

maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009;30(6):473-482. DOI:10.1016/j.placenta.2009.02.009

16. Schaaps JP, Tsatsaris V, Goffin F, Brichant JF, Delbecque K, Tebache M, Collignon L, Retz MC, Foidart JM. Shunting the intervillous space: new concepts in human uteroplacental vascularization. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;192(1):323-32. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.06.066

17. Redline RW, Ravishankar S, Bagby CM, Saab ST, Zarei S. Four major patterns of placental injury: a stepwise guide for understanding and implementing the 2016 Amsterdam consensus. *Modern Pathology*, 2021;34(6):1074-1092. DOI: 1038/s41379-021-00747-4

18. Zhou YY, Ravishankar S, Luo G, Redline RW. Predictors of high grade and other clinically significant placental findings by indication for submission in singleton placentas from term births. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2020;23(4):274-284. DOI: 1177/1093526620904801

19. McCarthy WA, Popek EJ. Persistence of villous immaturity in term deliveries following intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection and RhD-associated hemolytic disease of the fetus and newborn. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2017;20(6):469-474. DOI: 1177/1093526617698598

20. Barapatre N, Kampfer C, Henschen S, Schmitz C, Edler von Koch F, Frank HG. Growth restricted placentas show severely reduced volume of villous components with perivascular myofibroblasts. *Placenta*. 2021;(109):19-27. DOI:1016/j.placenta.2021.04.006

21. Tunster SJ, Watson ED, Fowden AL, Burton GJ. Placental glycogen stores and fetal growth: insights from genetic mouse models. *Reproduction*. 2020;159(6):R213-R35. DOI: 1530/REP-20-0007

22. Talbert D, Sebire NJ. The dynamic placenta: I. Hypothetical model of a placental mechanism matching local fetal blood flow to local intervillous oxygen delivery. *Medical Hypotheses*. 2004;62(4):511-519. DOI: 1016/j.mehy.2003.10.025

23. Martin L, Higgins L, Westwood M, Brownbill P. Pulsatility effects of flow on vascular tone in the fetoplacental circulation. 2020;101:163-168. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.09.003

24. Jaiman S, Romero R, Pacora P, Jung EJ, Kacerovsky M, Bhatti G, Yeo L, Hsu CD. Placental delayed villous maturation is associated with evidence of chronic fetal hypoxia. *Journal of Perinatal Medicine*. 2020;48(5):516-518. DOI: 10.1515/jpm-2020-0014

25. Vik T, Redline R, Nelson KB, Bjellmo S, Vogt C, Ng P, Strand KM, Nu TNT, Oskoui M. The Placenta in Neonatal Encephalopathy: A Case-Control Study. *The Journal of Pediatrics*. 2018;(202):77-85. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.06.005

26. McElrath TF, Allred EN, Kuban K, Hecht JL, Onderdonk A, O'Shea TM, Paneth N, Leviton A; ELGAN Study Investigators. Factors associated with small head circumference at birth among infants born before the 28th week. *The Journal of Pediatrics*. 2010;203(2):138.e1-8. DOI:10.1016/j.ajog.2010.05.006

27. Bernson-Leung ME, Boyd TK, Meserve EE, Danehy AR, Kapur K, Trenor CC 3rd, Lehman LL, Rivkin MJ. Placental Pathology in Neonatal Stroke: A Retrospective Case-Control Study. *The Journal of Pediatrics*. 2018;(195):39-47.e5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.11.061

28. Reuss ML, Paneth N, Susser M. Does the loss of placental hormones contribute to neurodevelopmental disabilities in preterm infants? *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1994;36(8):743-747.

29. Bonnin A, Goeden N, Chen K, Wilson ML, King J, Shih JC, Blakely RD, Deneris ES, Levitt P. A transient placental source of serotonin for the fetal forebrain. 2011;472(7343):347-50. DOI: 10.1038/nature09972

30. Kratimenos P, Penn AA. Placental programming of neuropsychiatric disease. *Pediatric Research*. 2019;86(2):157-164.

31. Siragher E, Sferruzzi-Perri AN. Placental hypoxia: What have we learnt from small animal models? 2021;15;113:29-47. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.03.018

32. Luna RL, Kay VR, Rätsep MT, Khalaj K, Bidarimath M, Peterson N, Carmeliet P, Jin A, Croy BA. Placental growth factor deficiency is associated with impaired cerebral vascular development in mice. *Molecular Human Reproduction*. 2016;22(2):130-42. DOI: 10.1093/molehr/gav069

33. Jahnke JR, Teran E, Murgueitio F, Cabrera H, Thompson AL. Maternal stress, placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2, and infant HPA axis development in humans: psychosocial and physiological pathways. *Placenta*. 2021;(104):179-187. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.12.008

34. Christian MA, Samms-Vaughan M, Lee M, Bressler J, Hessabi M, Grove ML, Shakespeare-Pellington, Desai CC, Reece J-A, Loveland KA, Boerwinkle E, Rahbar MH. Maternal exposures associated with autism spectrum disorder in Jamaican children. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;(48):2766-78. DOI:10.1007/s10803-018-3537-6

35. Laplante DP, Hart KJ, O'Hara MW, Brunet A, and King S. Prenatal maternal stress is associated with toddler cognitive functioning: the Iowa flood study. *Early Human Development*. 2018;(116):84-92. DOI:10.1016/j.earlhumdev.2017.11.012

36. Schepanski S, Buss C, Hanganu-Opatz IL, Arck PC. Prenatal Immune and Endocrine Modulators of Offspring's Brain Development and Cognitive Functions Later in Life. *Frontiers of Immunology*. 2018;(9):2186. DOI:10.3389/fimmu.2018.02186

37. Guyon A. CXCL12 chemokine and its receptors as major players in the interactions between immune and nervous systems. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2014;(8):65. DOI:10.3389/fncel.2014.00065

38. Solano ME, Holmes MC, Mittelstadt PR, Chapman KE, Tolosa E. Antenatal endogenous and exogenous glucocorticoids and their impact on immune ontogeny and long-term immunity. *Seminars in Immunopathology*. 2016;(38):739-63. DOI:10.1007/s00281-016-0575-z

39. Stelzer IA, Thiele K, Solano ME. Maternal microchimerism: lessons learned from murine models. *Journal of Reproductive Immunology*. 2015;(108):12-25. DOI:1016/j.jri.2014.12.007

40. Гринь ВК, Гнилорыбов АМ, Иващенко ЕС, Трубникова НН, Мелёхина ВА, Полулях ОЕ, Риджок ВВ. Микрохимеризм I. Возможные источники и роль при аутоиммунных заболеваниях. Украинский ревматологический журнал. 2011; 1(43):43-51. [Grin' VK, Gnilorybov AM, Ivashchenko ES, Trubnikova NN, Melekhina BA, Polulyakh OE, Ridzhok VV. Microchimerism I. Possible sources and role in autoimmune diseases. *Ukrainian Rheumatological Journal*. 2011;1(43):43-51. (In Russian)]

41. Buss C, Entringer S, Wadhwa PD. Fetal programming of brain development: intrauterine stress and susceptibility to psychopathology. *Science Signaling*. 2012;5(245):pt7. DOI:10.1126/scisignal.2003406

42. Harris LK, Benagiano M, D'Elis MM, Brosens I, Benagiano G. Placental bed research: II. Functional and immunological investigations of the placental bed. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;221(5):457-469. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.07.010

43. Khong Y, Brosens I. Defective deep placentation. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011;25(3):301-11. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.012

44. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Human Reproduction Update*. 2006;12(6):747-55. DOI: 10.1093/humupd/dml016

45. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. Oxidative

Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;(2017):8416763. DOI: 10.1155/2017/8416763

46. Malý M, Hajšl M, Bechyňská K, Kučerka O, Šrámek M, Suttar J, Hlaváčková A, Hajšlová J, Kosek V. Lipidomic Analysis to Assess Oxidative Stress in Acute Coronary Syndrome and Acute Stroke Patients. *Metabolites*. 2021;11(7):412. DOI: 10.3390/metabo11070412

47. Myatt L, Webster RP. Vascular biology of preeclampsia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(3):375-84. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03259.x

48. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020;367(6478):eaau6977. DOI:10.1126/science.aau6977

49. Sheller-Miller S, Choi K, Choi C, Menon R. Cyclic-recombinase-reporter mouse model to determine exosome communication and function during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;221:502.e1-e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.06.010

50. Jin J, Menon R. Placental exosomes: a proxy to understand pregnancy complications. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018;(79): e12788. DOI: 1111/ajri.12788

51. Andjus P, Kosanović M, Miličević K, Gautam M, Vainio SJ, Jagečić D, Kozlova EN, Pivoriūnas A, Chachques JC, Sakaj M, Brunello G, Mitrećić D, Zavan B. Extracellular Vesicles as Innovative Tool for Diagnosis, Regeneration and Protection against Neurological Damage. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(18):6859. DOI: 10.3390/ijms21186859

52. Sheller S, Papaconstantinou J, Urrabaz-Garza R, Richardson L, Saade G, Salomon C, Menon R. Amnion-Epithelial-Cell-Derived Exosomes Demonstrate Physiologic State of Cell under Oxidative Stress. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157614. DOI: 10.1371/journal.pone.0157614

53. Gall AR, Amoah S, Kitase Y, Jantzie LL. Placental mediated mechanisms of perinatal brain injury: Evolving inflammation and exosomes. *Experimental Neurology*. 2022;(347):113914. DOI:10.1016/j.expneurol.2021.113914

54. Gomez-Lopez N, Motomura K, Miller D, Garcia-Flores V, Galaz J, Romero Inflammasomes: their role in normal and complicated pregnancies. *The Journal of Immunology*. 2019;(203):2757-2769. DOI: 10.4049/jimmunol.1900901

55. Burkova EE, Sedykh SE, Nevinsky GA. Human Placenta Exosomes: Biogenesis, Isolation, Composition, and Prospects for Use in Diagnostics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4):2158. DOI: 10.3390/ijms22042158

56. Shah KB, Chernausek SD, Teague AM, Bard DE, Tryggestad JB. Maternal diabetes alters microRNA expression in fetal exosomes, human umbilical vein endothelial cells and placenta. *Pediatric Research*. 2021;89(5):1157-1163. DOI: 10.1038/s41390-020-1060-x

57. Papagianis PC, Ahmadi-Noorbakhsh S, Lim R, Wallace E, Polglase G, Pillow JJ, Moss TJ. The effect of human amnion epithelial cells on lung development and inflammation in preterm lambs exposed to antenatal inflammation. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253456. DOI: 10.1371/journal.pone.0253456

58. Salomon C, Ryan J, Sobrevia L, Kobayashi M, Ashman K, Mitchell M, Rice GE. Exosomal signaling during hypoxia mediates microvascular endothelial cell migration and vasculogenesis. *PLoS One*. 2013;8(7):e68451. DOI: 10.1371/journal.pone.0068451

59. Chang X, Yao J, He Q, Liu M, Duan T, Wang K. Exosomes From Women With Preeclampsia Induced Vascular Dysfunction by Delivering sFlt (Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase)-1 and sEng (Soluble Endoglin) to Endothelial Cells. *Hypertension*. 2018;72(6):1381-1390. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11706

60. Li Q, Nong A, Huang Z, Xu Y, He K, Jia Y, Huang Y. Exosomes containing miR-122-5p secreted by LPS-induced

neutrophils regulate the apoptosis and permeability of brain microvascular endothelial cells by targeting OCLN. *American Journal of Translational Research*. 2021;13(5):4167-4181.

61. Kitase Y, Chin EM, Ramachandra S, Burkhardt C, Madurai NK, Lenz C, Hoon AH Jr, Robinson S, Jantzie LL. Sustained peripheral immune hyper-reactivity (SPIHR): an enduring biomarker of altered inflammatory responses in adult rats after perinatal brain injury. *Journal of Neuroinflammation*. 2021;18(1):242. DOI: 10.1186/s12974-021-02291-z.

Сведения об авторах

Бережанская Софья Борисовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник педиатрического отдела НИИАП, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии «Ростовский Государственный Медицинский Университет»; адрес: Российская Федерация, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43; тел.: +7(928)1772960; e-mail: tazuvar36@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5810-3200>

Лебеденко Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, проректор по акушерству и педиатрии (директор НИИАП), Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии «Ростовский Государственный Медицинский Университет»; адрес: Российская Федерация, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43; тел.: +7(905)4268885 e-mail: leb.rost@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4525-1500>

Афонин Александр Алексеевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник педиатрического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43; тел.: +7(918)5318303; e-mail: a.afonin@rmiar.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1078-8391>

Панова Ирина Витальевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский д. 29; тел.: +7(928)226-32-65; e-mail: pan_tol@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5068-7136>

Лукьянова Елена Анатольевна, к.м.н., заведующая Педиатрическим отделением № 1 НИИАП, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии «Ростовский Государственный Медицинский Университет»; адрес: Российская Федерация, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43; тел.: +7(918)5543775; e-mail: ele52140175@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9090-2694>

Абдуразимова Марина Худавердиевна, врач-педиатр педиатрического отделения № 2 НИИАП, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии «Ростовский Государственный Медицинский Университет»; адрес: Российская Федерация, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43; тел.: +7(928)1662277; e-mail: marishka_m90@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7608-6347>

Домбаян Светлана Христофоровна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Ростовский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, тел.: +7(928)9077241; e-mail: svetmed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1310-6889>

Author information

Sofia B. Berezhanskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Researcher of the Pediatric Department of Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of Rostov State Medical University; Address: 43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, Russian Federation 344012; Phone: +7(928)1772960; e-mail: tazuvar36@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5810-3200>

Alexander A. Lebedenko, Dr. Med. Sci., Professor, Vice-rector for obstetrics and Pediatrics (Director of NIAP), Rostov State Medical University; Address: 43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, Russian Federation 344012; Phone: +7(905)4268885 e-mail: leb.rost@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4525-1500>

Afonin A. Afonin, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Research of the Pediatric Department of Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of Rostov State Medical University; Address: 43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, Russian Federation 344012; Phone: +7(918)5318303; e-mail: a.afonin@rmiar.ru <https://orcid.org/0000-0003-1078-8391>.

Irina V. Panova, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Rostov State Medical University; Address: 29, Nakhichevan, Rostov-on-Don, Russian Federation 344012; Phone: +7(928)226-32-65; e-mail: pan_tol@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5068-7136>.

Elena A. Lukyanova, Cand. Med. Sci., head of the Pediatric Department № 1 of Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of Rostov State Medical University; Address: 43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, Russian Federation 344012; Phone: +7(918)5543775; e-mail: ele52140175@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9090-2694>

Marina K. Abduragimova, pediatrician of the Pediatric Department № 2 of Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of Rostov State Medical University; Address: 43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, Russian Federation 344012; Phone: +7(928)1662277; e-mail: marishka_m90@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7608-6347>

Svetlana K. Dombayan, Cand. Med. Sci., Department of Pediatrics and neonatology, associate Professor, Rostov State Medical University; Address: 29, Nakhichevan, Rostov-on-Don, Russian Federation 344012; Phone: +7(928)9077241; e-mail: svetmed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1310-6889>

Дата поступления 22.03.2022
Дата рецензирования 25.08.2022
Принята к печати 03.11.2022

Received 22 March 2022
Revision Received 25 August 2022
Accepted 03 November 2022