

ЗАДЕРЖКА РОСТА ПЛОДА: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ, ПРОГНОЗ НА БУДУЩЕЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Надежда Сергеевна ДОЛГОВА, Светлана Дмитриевна ЯВОРСКАЯ,
Марина Борисовна ИГИТОВА

*Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России
656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40*

Задержка роста плода (ЗРП) – одна из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности. Основным механизмом, лежащим в основе задержки роста плода, является хроническая плацентарная дисфункция в виде нарушения адекватного поступления кислорода и питательных веществ к плоду, что и приводит к нарушению его роста и развития. ЗРП ассоциирована с рядом метаболических, сердечно-сосудистых, неврологических нарушений, респираторных заболеваний в раннем младенчестве и в зрелом возрасте, требует длительного диспансерного наблюдения, проведения корригирующей терапии на протяжении всей последующей жизни. В настоящее время большая интерес представляет изучение молекулярных механизмов формирования ЗРП, ее дородовых и послеродовых осложнений. С развитием молекулярной биологии растет список генетических причин ЗРП. В обзоре мы постарались охватить генетические, метаболические и эндокринные факторы, ответственные за развитие ЗРП. Углубленное изучение основных молекулярных механизмов, формирующих ЗРП, позволит расширить спектр профилактических мероприятий, диагностических возможностей ее раннего выявления и своевременной коррекции, что позволит у данной группы пациентов снизить перинатальную заболеваемость, смертность, риск развития краткосрочных и долгосрочных последствий.

Ключевые слова: задержка роста плода, молекулярные механизмы, сердечно-сосудистые заболевания, неврологические нарушения, новорожденные, метаболический синдром.

Задержка роста плода (ЗРП) – грозное осложнение пренатального периода, при котором плод не может достигнуть генетически детерминированного потенциала массы и размеров по отношению к гестационному сроку согласно этнической и половой принадлежности, уровню социально-экономического развития страны [56]. ЗРП диагностируют при весе плода на уровне или ниже 10-го перцентиля для ожидаемой массы тела при рождении согласно сроку беременности [49]. По данным разных авторов, частота данной патологии колеблется в пределах 5–10 % в общей популяции [37, 62]. Рождаемость маловесных плодов в странах с низким и средним уровнем дохода в шесть раз выше, чем в высокоразвитых странах. Данный показатель, вероятно, еще выше, учитывая тот факт, что больше половины детей рождаются в домашних условиях без учета рождений и только 13 % получают квалифицированную медицинскую помощь в первые сутки после рождения [2]. Среди таких стран лидирующее место занимают страны Азиатского континента, располагаясь в порядке убывания: Бангладеш, Ин-

дия, Пакистан, Шри-Ланка, Вьетнам, Камбоджа, Филиппины, Индонезия и Малайзия, Таиланд и Китайская Народная Республика, второе и третье место – страны африканского и латиноамериканского континентов [56]. В России же частота доношенных новорожденных с ЗРП варьирует в пределах 5–17 %, у недоношенных колеблется в более широких пределах – 15–22 % в общей популяции [3]. На сегодняшний день ЗРП является одной из ведущих причин внутриутробной смерти плода и занимает второе место среди причин смерти новорожденных [5, 31, 50, 58]. Новорожденные с ЗРП ассоциированы с рядом патологических состояний, которые снижают их индекс общего здоровья от рождения и на протяжении всей жизни [42, 56].

Известно, что регуляция роста и развития плода представляет собой сложный механизм слаженного взаимодействия между материнским организмом, плацентой и плодом [34]. На протяжении всех этапов антенатального периода плацента выполняет функцию фундамента для физиологически протекающей беременности, до-

Долгова Н.С. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, e-mail: dolgovan@yandex.ru

Яворская С.Д. – д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, e-mail: L2001@bk.ru

Игитова М.Б. – д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, e-mail: igitova-2ai@mail.ru

ставляя кислород и питательные вещества развивающемуся эмбриону и плоду, а также регулятор роста плода, вырабатывая инсулиноподобный фактор роста и глюкокортикоиды. В свою очередь плод выступает в качестве эндокринного триггера поступления питательных веществ [1]. Наряду с патологическими изменениями в системе «мать – плацента – плод» многие молекулярные процессы вносят весомый вклад в формирование ЗРП и ассоциированных с ним заболеваний [34].

Теломеры, представляющие собой расположенные на концах хромосом нуклеопротеиновые структуры, отвечают за жизнеспособность клетки [11, 12]. Короткие теломеры блокируют клеточный цикл, стимулируют апоптоз и способствуют геномной нестабильности. При достижении критически короткой длины теломеры запускает механизм старения тканей [11]. *Окислительный стресс* является одним из факторов, влияющих на укорочение длины теломер [12]. В условиях плацентарной гипоксии плод с ЗРП, активируя синтез активных форм кислорода, подвергается окислительному стрессу [25]. Этот факт стал интересен для изучения длины теломер в плацентах плодов с ЗРП; обнаружено, что длина теломер в трофобластах плаценты беременных с ЗРП меньше, чем при физиологически протекающей беременности [12, 64]. Нарушение гомеостаза теломер может вносить весомый вклад в патофизиологию ЗРП и ассоциировано с внутриутробным программированием заболеваний во взрослой жизни [12]. Как упоминалось ранее, маточно-плацентарная дисфункция является ключевым аспектом в формировании ЗРП, ключевым фактором внутриматочной гипоксии и окислительного стресса плода [26, 63]. Новорожденные с ЗРП подвержены свободнорадикальному окислительному повреждению, потому что их ферментативные и неферментативные противоокислительные защитные системы нарушены. Для исключения вредного воздействия активных форм кислорода клетки вооружены эффективной защитной системой (антиоксидантной), включающей такие ферменты, как супероксиддисмутаза, каталаза, гемоксигеназа, и низкомолекулярные антиоксиданты (глутатион, металлотioneин) [47]. В исследовании A. Ferencz et al. показано, что в пуповинной крови доношенных новорожденных с ЗРП снижена экспрессия гена гемоксигеназы и повышена экспрессия генов металлотioneина; авторы предполагают, что уровень экспрессии данных генов служит маркером для определения фенотипа ЗРП [25]. Доказано, что окислительный стресс способствует формированию эндотелиальной дисфункции в артериях хориона плода с ЗРП [55]. В пуповинной крови определяется повышенная

концентрация продуктов свободнорадикального окисления, а именно малонового диальдегида и окисленных липопротеинов низкой плотности, связанная с уменьшением веса и размера тела новорожденного [40]. Это можно объяснить вызванным окислительным стрессом нарушением транспорта нейтральных плацентарных аминокислот, что подавляет усвоение необходимых веществ, способствующих адекватному развитию плода [9].

Эндоглин – протеин, играющий важную роль в ангиогенезе, поддержании тонуса сосудов с помощью эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Механизм действия эндоглина включает ингибирование сигнализации трансформирующего фактора роста (TGF- β) в эндотелиальных клетках, что препятствует активации eNOS и приводит к снижению синтеза NO, представляющего собой важный регулятор доставки кислорода к плоду [25]. Повышенный уровень растворимого эндоглина (sEng) приводит к эндотелиальной дисфункции и развитию ЗРП [57]. В исследованиях I. Szentpeteri et al. определена сверхэкспрессия генов эндоглина в плаценте ЗРП, приводящая к сосудистой дисфункции и хронической гипоксии плода [59]. В проспективном многоцентровом когортном исследовании T. Raia-Barjat et al. сравнивали плазменные уровни ангиогенных факторов sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1), растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1) и sEng в сроки 20, 24, 28, 32, 36 недель в качестве предикторов развития преэклампсии и ЗРП у беременных с высоким риском гестационных осложнений [51]. Результаты исследования показали более высокое содержание sFlt-1 и sEng в плазме крови беременных с ЗРП в 28, 32, 36 недель, чем женщин с физиологически протекающей беременностью. Аналогичные результаты наблюдались у беременных с преэклампсией.

Фактор роста плаценты (PIGF, placental growth factor), вырабатываемый плацентой, обладает ангиогенными и провоспалительными свойствами, играет важную роль в ангиогенезе плаценты, в регуляции инвазии трофобласта в материнские спиральные артерии, модулирует активность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor), ассоциирован с формированием ЗРП, однако точные механизмы его действия не установлены и требуют дополнительного изучения [23, 32, 38]. Есть данные, что повышенная концентрация sFlt-1 и низкий уровень PIGF в плацентарной ткани ассоциированы с нарушением ангиогенеза, аномальной плацентацией и формированием ЗРП [52, 53]. J.G. Joo et al. проанализировали зависимость между полем плода и экспрессией PIGF в 101 плаценте, полу-

ченной после родов от беременностей, осложнившихся ЗРП, и 140 плацентах при физиологически протекающей беременности. Существенной разницы между содержанием мРНК гена *PIGF* в плацентах при ЗРП и без него не установлено, также как и гендерных различий, однако в тяжелых случаях ЗРП определено значительное снижение экспрессии *PIGF*, указывающее на глубокий дефект ангиогенеза [32]. В исследовании I. Cetin et al. оценивалась эффективность применения теста *PIGF* у беременных с ЗРП. Результаты оценивались по трем категориям содержания *PIGF* в плазме крови: очень низкое (менее 12 пг/мл), низкое (12-100 пг/мл) и нормальное (более 100 пг/мл). Большая часть беременностей, осложненных ЗРП с очень низким уровнем *PIGF*, родоразрешены в сроке до 34 недель, а беременностей с нормальным уровнем *PIGF* – после 37 недель. Авторы утверждают, что плазменные уровни *PIGF* могут прогнозировать неблагоприятные исходы беременностей, которые могут быть вторичными по отношению к плацентарной недостаточности [20].

VEGF-A представляет собой важный регуляторный белок, участвующий в васкулогенезе и ангиогенезе [28]. В исследовании I. Szentpeteri et al. была определена сверхэкспрессия гена *VEGF-A* в 101 плаценте при ЗРП в сравнении с 140 плацентами при физиологически протекающей беременности, что авторы объясняют компенсаторным механизмом в ответ на гипоксию [60]. D. Borras et al. проведено измерение содержания ангиогенных факторов роста sFlt-1, свободного *VEGF* (f-*VEGF*) и коэффициента f-*VEGF*/sFlt-1 в сыворотке крови матери во время беременности и в пуповинной крови в момент рождения. В исследовании были включены одноплодные беременности, осложненные ЗРП. Обнаружено, что материнские плазменные уровни sFlt-1, f-*VEGF* достоверно выше, а коэффициент f-*VEGF*/sFlt-1 – значительно ниже при беременности, осложненной ЗРП, по сравнению с контрольной группой, в то время как в пуповинной крови существенных различий не найдено. Авторами сделан вывод о том, что у беременных с ЗРП более антиангиогенная среда [14].

Плацентарная *11β*-гидроксистероиддегидрогеназа 2 (*11β*-*HSD2*, placental *11β*-hydroxysteroid dehydrogenase 2) участвует в формировании плацентарного барьера, защищая плод от воздействия материнского кортизола [61, 65]. В 101 плаценте при беременности, осложненной ЗРП, после 33 недель определен значительно более низкий уровень экспрессии *11β*-*HSD2*, чем в 140 плацентах при физиологически протекающей беременности [16].

Гены, содержащие гомеобокс (*homeobox*), кодируют семейство транскрипционных факторов, играющих важную роль в эмбриональном периоде развития плода, в частности, в формировании кровеносных и лимфатических сосудов [43, 45]. Этот факт стал интересен для изучения роли генов, содержащих гомеобокс, в развитии плаценты человека и формировании ЗРП. В человеческой плаценте у новорожденных с идиопатической ЗРП определено снижение экспрессии генов *HLX1* и *ESX1L*, что приводит к угнетению пролиферации, миграции и инвазии, и увеличение экспрессии генов *DLX3*, *DLX4* и *TGIF-1*, что способствует усилению дифференцировки и апоптоза. Вариабельность экспрессии генов, содержащих гомеобокс, приводит к плацентарной дисфункции и развитию ЗРП [43, 44].

Инсулиноподобный фактор роста (*ИФР-1*, *ИФР-2*), анаболический гормон с различными биологическими эффектами, играет важную роль в пролиферации, защите митохондрий, жизнеспособности клеток, росте и развитии тканей, в эмбриологических и постнатальных состояниях, которые необходимы для нормального роста и дифференцировки плода и плаценты [41]. В исследовании Lee et al. определен низкий уровень глюкозы, инсулина, *ИФР-1*, *ИФР-2* в пуповинной крови у новорожденных с ЗРП, в плаценте беременных с ЗРП – повышенная экспрессия *ИФР-2* и снижение экспрессии *ИФР-1* [35]. Аналогичные результаты получены В. Borzsonyi et al., выявивших увеличение содержания *ИФР-2* в плаценте, что отражает ее физиологическую роль в оптимизации распределения энергии, а также более низкие уровни инсулина и глюкозы в пуповинной крови новорожденных с ЗРП [15]. Известно, что полиморфизмы генов *IGF2*, гомозиготного полиморфизма аллеля *G IGF2-ApaI* ассоциированы с риском развития ожирения; полиморфизм *A/G IGF2-ApaI* положительно коррелирует с риском развития патологии почек, ожирения и сахарного диабета 2 типа во взрослой жизни [67]. В трансверсальном исследовании у новорожденных с ЗРП был определен более высокий уровень *IGF2* в сыворотке крови при наличии генотипа *A/G IGF2-ApaI* [30].

SERPINA3 (*serpin peptidase inhibitor clade A member 3*) известный как *A1*-антихимотрипсин, представляет собой белок острой фазы воспаления. В исследовании S.T. Chelbi et al. проведено измерение концентрации мРНК *SERPINA3* в плацентах при физиологически протекающей беременности и при беременности, осложненной изолированной преэклампсией или ЗРП, а также при сочетании этих двух осложнений. Показано, что при изолированном ЗРП содержание мРНК

SERPINA3 в плаценте увеличено в семь раз [22]. Белки семейства *куллинов (cullin)* являются неотъемлемым компонентом в раннем развитии эмбриона, на сегодняшний день выделяют восемь изоформ (CUL1, CUL2, CUL3, CUL4A, CUL4B, CUL5, CUL7, CUL9). В исследовании G. Gascoin-Lachambre et al. отражена роль мутации генов *CUL4B* и *CUL7* в развитии плацентарной недостаточности и ЗРП, авторы показали увеличение экспрессии генов *CUL1*, *CUL4A*, *CUL4B* и *CUL7* в плаценте при ЗРП [27]. Процессы апоптоза контролируются генами с *про-* (*Bax*) и *антиапоптотическими* (*Bcl-2*) биологическими эффектами [4]; при ЗРП в плаценте обнаружено снижение экспрессии гена *Bcl-2*, отвечающего за усиление апоптоза [17].

Эпидермальный фактор роста (EGF, epidermal growth factor) отвечает за рост плаценты и изменение ее функции в течение внутриутробного развития плода [19]. В исследовании A. Rab et al. установлен более низкий уровень экспрессии EGF в плаценте при ЗРП, чем при физиологически протекающей беременности, что отчасти объясняет меньший размер плаценты и плацентарную дисфункцию при ЗРП [48].

Лептин представляет собой пептидный гормон, оказывающий ряд биологических эффектов, ключевыми из которых являются регуляция работы нейроэндокринной системы матери и плода, энергетического баланса, инвазии трофобласта в спиральные артерии эндометрия и роста плода [1, 6, 24]. Начиная с 18 недель беременности в фетальной крови определяется более низкий уровень лептина по отношению к материнскому. Существует теория невязанного двухкомпонентного фетоплацентарного регулирования концентрации лептина, объясняющая отсутствие интегрального соотношения уровня лептина в пуповинной и материнской крови [1]. В исследовании M. Arslan et al. установлено снижение содержания фетального лептина в группе ЗРП по сравнению с группой контроля, определена статистически значимая корреляция между уровнем фетального лептина и массой плода [10]. Фактор внутриутробной гипоксии стимулирует синтез лептина клетками плацентарного трофобласта. У новорожденных с ЗРП за счет высокой связывающей способности с рецепторами к лептину отмечается снижение его биологически активной концентрации в пуповинной крови, что может привести к несбалансированному регулированию питания. Лептин выступает в качестве триггера синтеза трансформирующего фактора роста β (TGF- β , transforming growth factor β) посредством активации пути JAK-STAT в перитонеальных мезотелиальных клетках человека [36].

TGF- β играет важную роль в регуляции роста клеток трофобласта, контролируя пролиферацию, дифференцировку, апоптоз [18, 29]. Модулируя экспрессию N-ацилсфингозинамидагидролазы 1 (ASAH1, N-acylsphingosine amidohydrolase 1) и сфингозинкиназы типов 1 и 2 (SphK1/2, sphingosine kinase 1/2), TGF- β участвует в метаболизме сфинголипидов. Сфинголипиды, важные и уникальные структуры клеточных мембран человека, регулируют апоптоз на уровне транскрипции, участвуют в делении клетки. Измененная экспрессия ферментов ASAH1 и SphK1 в плаценте приводит к накоплению сфингозина, что способствует аномальному ангиогенезу, увеличению гибели клеток трофобласта и развитию ЗРП [21]. Роль aberrантной сигнализации TGF- β в нарушении метаболизма сфинголипидов в плаценте при ЗРП показана Chauvin et al. [21]. Установив увеличение концентрации сфингозина и снижение содержания церамида в плаценте при ЗРП по сравнению с физиологически протекающей беременностью, авторы утверждают, что повышенный уровень сфингозина вторичен по отношению к усилению распада церамида за счет возрастания экспрессии ASAH1 в результате увеличения TGF-сигнализации через путь ALK5/SMAD2. Более того, при нарушении TGF-опосредованной регуляции через ALK1/SMAD1 наблюдается снижение экспрессии SphK1, что способствует накоплению сфингозина в плаценте при ЗРП. В исследовании, проведенном на модели крыс с ЗРП, отражена роль нарушенной передачи сигнала TGF- β в развитии заболеваний легких [21]. Усиление синтеза TGF- β стимулирует экспрессию транскрипционных факторов GATA-6 и TTF-1 в альвеолярном эпителии, формируя воспаление и фиброз легкого у новорожденного [66]. Активация сигнальных путей TGF- β /BMP и IL-6/STAT-3 способствует увеличению сопротивления дыхательных путей, что в дальнейшем ассоциировано с развитием бронхиальной астмы [7]. ALK5 представляет собой рецептор типа II семейства TGF- β , участвует в сигнализации TGF- β . Дефект ALK5 в матке у мышей ассоциирован с нарушениями имплантации бластоцисты и развития плаценты [46].

Постнатальные аспекты ЗРП также многочисленны, условно их можно разделить на краткосрочные и долгосрочные. К краткосрочным осложнениям ЗРП относят перинатальную асфиксию, респираторный дистресс-синдром, мекониальную аспирацию, ранние неонатальные судороги, легочное кровотечение, мекониальную непроходимость, некротизирующий энтероколит, гематологические и метаболические нарушения,

нарушения терморегуляции [39]. Новорожденные с ЗРП представляют группу риска по развитию неврологических нарушений и нейрокогнитивной дисфункции. На модели крыс с ЗРП показано, что уменьшение экспрессии генов PPAR γ , Setd8, H4K20me, генов компонентов (Wnt3a, β -катенин) и мишени (Axin-2) сигнального пути Wnt в гиппокампе молодых крыс приводит к психомоторным и нейрокогнитивным нарушениям [33]. Долгосрочные последствия ЗРП включают сердечно-сосудистые заболевания, артериальную гипертензию, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, нарушение функции почек, заболевания бронхолегочной системы, в том числе бронхиальную астму, остеопороз, детский церебральный паралич и нейропсихологические нарушения [13, 39]. В исследовании J. Ye et al. на модели крыс отражена роль повышенной экспрессии ингибитора цитокиновой сигнализации 3 (SOCS3, suppressor of cytokine signaling 3) в развитии инсулинорезистентности при ЗРП [68]. На модели плодов овец с ЗРП выявлено нарушение опосредованной фактором роста гепатоцитов (hgf) связи островковых эндотелиоцитов и бета-клеток поджелудочной железы, приводящее к повреждению последних, нарушению секреции инсулина и формированию сахарного диабета 2 типа [54].

Таким образом, очевидно, что ЗРП является серьезным осложнением гестационного периода, которое приводит к ante-, intra- и постнатальной заболеваемости и смертности, оказывает значимое влияние на качество и продолжительность жизни человека в последующие годы. В настоящее время установлены генетические и молекулярные предикторы формирования ЗРП. Однако высокоспецифичных и доступных для клинической практики инструментов прогнозирования, ранней антенатальной диагностики формирования ЗРП, адекватной оценки степени повреждения центральной нервной системы новорожденного с ЗРП в настоящее время не существует, тогда как их наличие способствовало бы своевременному формированию групп риска по развитию данного осложнения беременности, созданию алгоритмов прегравидарной подготовки и антенатального мониторинга с целью более рационального выбора срока и способа родоразрешения, актуализации ведения новорожденного с ЗРП в постнатальном периоде.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова А.А., Гутникова Л.В., Деревянчук Е.Г. Геномные и постгеномные маркеры развития плаценты и плода. Ростов-на-Дону: ЮФУ, 2011. 48–70.
2. Всемирная организация здравоохранения. Новорожденные: снижение смертности. Информационный бюллетень № 333. Январь 2016 г.
3. Замалева Р.С., Мальцева Л.И., Черепанова Н.А., Фризина А.В., Лазарева В.К., Юнатов Е.Ю., Коган Я.Э., Фаттахова Ф.А. Состояние проблемы лечения и прогнозирования задержки развития плода // *Практ. медицина*. 2016. (1). 41–44.
4. Льюин Б., Кассимерис Л., Линганна В.П., Плоннер Д. Клетки. М.: БИНОМ, 2011. 951 с.
5. Ремнёва О.В., Буркова Т.В. Социальные и акушерские факторы риска гибели плода в срочных родах // *Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии: сб. тез. X Общерос. семинара, Сочи, 9–12 сентября 2017 г. М., 2017. 19–20.*
6. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., Трошина И.А. Метаболические нарушения при адипоцитокиновом дисбалансе и гестационные осложнения // *Ожирение и метаболизм*. 2017. 14. (1). 9–16.
7. Alcazar M.A., Dinger K., Rother E., Ostreicher I., Vohlen C., Plank C., Dotsch J. Prevention of early postnatal hyperalimentation protects against activation of transforming growth factor- β /bone morphogenetic protein and interleukin-6 signaling in rat lungs after intrauterine growth restriction // *J. Nutr.* 2014. 144. (12). 1943–1951.
8. Alcazar M.A., Morty R.E., Lenzian L., Vohlen C., Ostreicher I., Plank C., Schneider H., Dötsch J. Inhibition of tgf- β signaling and decreased apoptosis in IUGR-associated lung disease in rats // *PLoS One*. 2011. 6. (10). e26371.
9. Araujo J.R., Correia-Branco A., Pereira A.C., Pinho M.J., Keating E., Martel F. Oxidative stress decreases uptake of neutral amino acids in a human placental cell line (BeWo cells) // *Reprod Toxicol.* 2013. 40. 76–81.
10. Arslan M., Yazici G., Erdem A., Erdem M., Ozturk Arslan E., Himmetoglu O. Endothelin 1 and leptin in the pathophysiology of intrauterine growth restriction // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2004. 84. (2). 120–126.
11. Biron-Shental T., Sukenik-Halevy R., Sharon Y., Goldberg-Bittman L., Kidron D., Fejgin M.D., Amiel A. Short telomeres may play a role in placental dysfunction in preeclampsia and intrauterine growth restriction // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. 202. (4). 381. e1–e7.
12. Biron-Shental T., Sukenik-Halevy R., Sharon Y., Laish I., Fejgin M.D., Amiel A. Telomere shortening in intra uterine growth restriction placentas // *Early Hum. Dev.* 2014. 90. (9). 465–469.
13. Bjarnegard N., Morsing E., Cinthio M., Lanne T., Brodzki J. Cardiovascular function in

- adulthood following intrauterine growth restriction with abnormal fetal blood flow // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. 41. (2). 177–184.
14. *Borras D., Perales-Puchalt A., Ruiz Sacedon N., Perales A.* Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction // *J. Obstet. Gynecol.* 2014. 34. 218–220.
 15. *Borzsonyi B., Demendi C., Nagy Z., Toth K., Csanad M., Pajor A., Rig J.Jr., Joo J.G.* Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction // *J. Perinat. Med.* 2011. 39. (6). 701–707.
 16. *Borzsonyi B., Demendi C., Pajor A., Rigo J.Jr., Marosi K., Agota A., Nagy Z.B., Joo J.G.* Gene expression patterns of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 enzyme in human placenta from intrauterine growth restriction: the role of impaired feto-maternal glucocorticoid metabolism // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012. 161. (1). 12–17.
 17. *Borzsonyi B., Demendi C., Rigo J., Szentpeteri I., Rab A., Joo J.G.* The regulation of apoptosis in intrauterine growth restriction: a study of Bcl-2 and Bax gene expression in human placenta // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2013. 26. (4). 347–350.
 18. *Caniggia I., Winter J.L.* Adriana and Luisa Castellucci Award lecture 2001. Hypoxia inducible factor-1: oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and preeclamptic pregnancies a review // *Placenta.* 2002. 23. 47–57.
 19. *Casalini P., Iorio M.V., Galmozzi E., Menard S.* Role of HER receptors family in development and differentiation // *J. Cell Physiol.* 2004. 200. (3). 343–350.
 20. *Cetin I., Mazzocco M.I., Giardini V., Cardelicchio M., Calabrese S., Algeri P., Martinelli A., Todyrenchuk L., Vergani P.* PlGF in a clinical setting of pregnancies at risk of preeclampsia and/or intrauterine growth restriction // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2017. 30. (2). 144–149.
 21. *Chauvin S., Yinon Y., Xu J., Ermini L., Sallais J., Tagliaferro A., Todros T., Post M., Caniggia I.* Aberrant TGF β signalling contributes to dysregulation of sphingolipid metabolism in intrauterine growth restriction // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. 100. 986–996.
 22. *Chelbi S.T., Wilson M.L., Veillard A.-C., Ingles S.A., Zhang J., Mondon F., Gascoin-Lachambre G., Doridot L., Mignot T.M., Rebouret R., Carbonne B., Concordet J.P., Barbaux S., Vaiman D.* Genetic and epigenetic mechanisms collaborate to control SERPINA3 expression and its association with placental diseases // *Hum. Mol. Genet.* 2012. 21. (9). 1968–78.
 23. *Cowans N.J., Stamatopoulou A., Matwejew E., von Kaisenberg C.S., Spencer K.* First-trimester placental growth factor as a marker for hypertensive disorders and SGA // *Prenat. Diagn.* 2010. 30. 565–570.
 24. *Diamond F.B. Jr., Eichler D.C.* Leptin and the adipocyte endocrine system // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2002. 39. (4-5). 499–525.
 25. *Ferencz A., Orvos H., Hermes E.* Major differences in the levels of redox status and antioxidant defence markers in the erythrocytes of pre- and full-term neonates with intrauterine growth restriction // *Reprod. Toxicol.* 2015. 53. 10–14.
 26. *Ferreira J.C., Choufani S., Kingdom J., Weksberg R.* Epigenetic programming and fetal growth restrictions // *Fetal Matern. Med. Rev.* 2010. 21. (3). 204–224.
 27. *Gascoin-Lachambre G., Buffat C., Rebouret R., Chelbi S.T., Rigourd V., Mondon F., Mignot T.M., Legras E., Simeoni U., Vaiman D., Barbaux S.* Cullins in human intra-uterine growth restriction: expressional and epigenetic alterations // *Placenta.* 2010. 31. (2). 151–157.
 28. *Gourvas V., Dalpa E., Konstantinidou A., Vrachnis N., Spandidos D.A., Sifakis S.* Angiogenic factors in placentas from pregnancies complicated by fetal growth restriction (review) // *Mol. Med. Rep.* 2012. 6. 23–27.
 29. *Harradine K.A., Akhurst R.J.* Mutations of TGF β signaling molecules in human disease // *Ann. Med.* 2006. 38. (6). 403–414.
 30. *Haşmaşanu M.G., Baizat M., Procopciuc L.M., Blaga L., Valeanu M.A., Drugan T.C., Zaharie G.C., Bolboaca S.D.* Serum levels and ApaI polymorphism of insulin-like growth factor 2 on intrauterine growth restriction infants // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018. 31. (11). 1470–1476.
 31. *Heshmat S.H.* Intrauterine growth restriction – A review article // *Anatomy Physiol. Biochem. Int. J.* 2017. 1. (5). 555–572.
 32. *Joo J.G., Rigo J.Jr., Börzsönyi B., Demendi C., Kornya L.* Placental gene expression of the placental growth factor (PlGF) in intrauterine growth restriction // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2017. 30. (12). 1471–1475.
 33. *Ke X., Xing B., Yu B., Yu X., Majnik A., Cohen S., Lane R., Joss-Moore L.* IUGR disrupts the PPAR γ -Setd8-H4K20me¹ and Wnt signaling pathways in the juvenile rat hippocampus // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2014. 38. 59–67.
 34. *Rao Krishna R., Vishnu Bhat B.* Molecular mechanisms of intrauterine growth restriction // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018. 31. (19). 2634–2640.
 35. *Lee M.H., Jeon Y.J., Lee S.M., Park M.H., Jung S.C., Kim Y.J.* Placental gene expression is related to glucose metabolism and fetal cord blood levels of insulin and insulin-like growth factors in intrauterine growth restriction // *Early Hum. Dev.* 2010. 86. (1). 45–50.

36. Leung J.C., Chan L.Y., Tang S.C., Chu K.M., Lai K.N. Leptin induces TGF- β synthesis through functional leptin receptor expressed by human peritoneal mesothelial cell // *Kidney Int.* 2006. 69. (11). 2078–2086.
37. Lewis J.B., Mejia C., Jordan C., Monson T.D., Bodine J.S., Dunaway T.M., Egbert K.M., Lewis A.L., Wright T.J., Ogden K.C., Broberg D.S., Hall P.D., Nelson S.M., Hirschi K.M., Reynolds P.R., Arroyo J.A. Inhibition of the receptor for advanced glycation end-products (RAGE) protects from secondhand smoke (SHS) induced intrauterine growth restriction IUGR in mice // *Cell Tissue Res.* 2017. 370. (3). 513–521.
38. Li S.-W., Ling Y., Jin S., Lin Y.F., Chen Z.J., Hu C.X., Wang M.H., Yao M.Z. Expression of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 and placental growth factor in fetal growth restriction cases and intervention effect of tetramethylpyrazine // *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2014. 7. 663–667.
39. Longo S., Bollani L., Decembrino L., di Comite A., Angelini M., Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR) // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2013. 26. (3). 222–225.
40. Maisonneuve E., Delvin E., Ouellet A., Morin L., Dube J., Boucoiran I., Moutquin J.M., Fournon J.C., Klam S., Levy E., Leduc L. Oxidative conditions prevail in severe IUGR with vascular disease and Doppler anomalies // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2014. 15. 1–5.
41. Martín-Estal I., de la Garza R.G., Castilla-Cortázar I. Intrauterine growth retardation (IUGR) as a novel condition of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) deficiency // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2016. 170. 1–35.
42. Murki S., Sharma D. Intrauterine growth retardation – a review article // *J. Neonatal Biol.* 2014. 3. 315.
43. Murthi P. Review: placental homeobox genes and their role in regulating human fetal growth // *Placenta.* 2014. 35. 46–50.
44. Murthi P., Rajaraman G., Brennecke S.P., Kalionis B. The role of placental homeobox genes in human fetal growth restriction // *J. Pregnancy.* 2011. 2011. 11.
45. Pathirage N.A., Cocquebert M., Sadovsky Y., Abumaree M., Manuelpillai U., Borg A., Keogh R.J., Brennecke S.P., Evain-Brion D., Fournier T., Kalionis B., Murthi P. Homeobox gene transforming growth factor β -induced factor-1 (TGIF-1) is a regulator of villous trophoblast differentiation and its expression is increased in human idiopathic fetal growth restriction // *Mol. Hum. Reprod.* 2013. 19. (10). 665–675.
46. Peng J., Monsivais D., You R., Zhong H., Pangas S.A., Matzuk M.M. Uterine activin receptor-like kinase 5 is crucial for blastocyst implantation and placental development // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2015. 112. (36). 5098–5107.
47. Perrone S., Tataranno M.L., Stazzoni G., Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in fetal and neonatal diseases // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012. 25. 2575–2578.
48. Rab A., Szentpeteri I., Kornya L., Borzsonyi B., Demendi C., Joo J.G. Placental gene expression patterns of epidermal growth factor in intrauterine growth restriction // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. 170. (1). 96–99.
49. Radon-Pokracka M., Huras H., Jach R. Intrauterine growth restriction-diagnosis and treatment // *Przegl. Lek.* 2015. 72. (7). 376–382.
50. Radulescu L., Ferechide D., Popa F. The importance of fetal gender in intrauterine growth restriction // *J. Med. Life.* 2013. 6. (1). 38–39.
51. Raia-Barjat T., Prieux C., Gris J.C., Chappelle C., Laporte S., Chauleur C. Angiogenic factors for prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction onset in high-risk women: AngioPred study // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2017. 1–10. doi 10.1080/14767058.2017.1378325
52. Romero R., Erez O., Espinoza J., Fu W., Todem D., Kusanovic J.P., Gotsch F., Edwin S., Nien J.K., Chaiworapongsa T., Mittal P., Mazaki-Tovi S., Than N.G., Gomez R., Hassan S.S. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2008. 21. (5). 279–287.
53. Romero R., Nien J.K., Espinoza J., Todem D., Fu W., Chung H., Kusanovic J.P., Gotsch F., Erez O., Mazaki-Tovi S., Gomez R., Edwin S., Chaiworapongsa T., Levine R.J., Karumanchi S.A. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and antiangiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2008. 21. (1). 9–23.
54. Rozance P.J., Anderson M., Martinez M., Fahy A., Macko A.R., Kailey J., Seedorf G.J., Abman S.H., Hay W.W. Jr., Limesand S.W. Placental insufficiency decreases pancreatic vascularity and disrupts hepatocyte growth factor signaling in the pancreatic islet endothelial cell in fetal sheep // *Diabetes.* 2015. 64. (2). 555–564.
55. Schneider D., Hernandez C., Farias M., Uauy R., Krause B.J., Casanello P. Oxidative stress as common trait of endothelial dysfunction in chorionic arteries from fetuses with IUGR and LGA // *Placenta.* 2015. 36. 552–558.
56. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: Antenatal and postnatal aspects // *Clin. Med. Insights: Pediatrics.* 2016. 10. 67–83.
57. Stepan H., Krämer T., Faber R. Maternal plasma concentrations of soluble endoglin in pregnancies with

- intrauterine growth restriction // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. 92. 2831–2834.
58. *Suhag A., Berghella V.* Intrauterine growth restriction (IUGR): etiology and diagnosis // Curr. Obstet. Gynecol. Rep. 2013. 2. 102–111.
59. *Szentpeteri I., Rab A., Kornya L., Kovacs P., Brubel R., Joo J.G.* Placental gene expression patterns of endoglin (CD105) in intrauterine growth restriction // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2014. 27. (4). 350–354.
60. *Szentpeteri I., Rab A., Kornya L., Kovacs P., Joo J.G.* Gene expression patterns of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2013. 26. 984–989
61. *Wachter R., Masarik L., Burzle M., Mallik A., von Mandach U.* Differential expression and activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in human placenta and fetal membranes from pregnancies with intrauterine growth restriction // Fetal Diagn Ther. 2009. 25. 328–335.
62. *Wixey J.A., Chand K.K., Colditz P.B., Bjorkman S.T.* Neuroinflammation in intrauterine growth restriction // Placenta. 2017. 54. 117–124.
63. *Wu F., Tian F.-J., Lin Y., Xu W.-M.* Oxidative stress: placenta function and dysfunction // Am. J. Reprod. Immunol. 2016. 76. 258–271.
64. *Toutain J., Prochazkova-Carlotti M., Cappel-len D., Jarne A., Chevret E., Ferre J., Idrissi Y., Pelluard F., Carles D., Maugey-Laulon B., Lacombe D., Horovitz J., Merlio J.P., Saura R.* Reduced placental telomere length during pregnancies complicated by intrauterine growth restriction // PLoS One. 2013. 8. (1). e54013.
65. *Tzschoppe A., Struwe E., Blessing H., Fahlbusch F., Liebhaber G., Dörr H.G., Rauh M., Rascher W., Goecke T.W., Schild R.L., Schleussner E., Scheler C., Hübler A., Dahlem P., Dötsch J.* Placental 11beta-HSD2 gene expression at birth is inversely correlated with growth velocity in the first year of life after intrauterine growth restriction // Pediatr. Res. 2009. 65. (6). 647–53.
66. *Vahatalo R., Asikainen T.M., Karikoski R., Kinnula V.L., White C.W., Andersson S., Heikinheimo M., Myllarniemi M.* Expression of transcription factor GATA-6 in alveolar epithelial cells is linked to neonatal lung disease // Neonatology. 2010. 9. 9. (3). 231–240.
67. *Vattam K.K., Ali Khan I., Movva S., Mukkavali K.K., Upendram P., Poornima S., Rao P., Hasan Q.* IGF2 ApaI A/G polymorphism evaluated in ESRD individuals as a biomarker to identify patients with new onset diabetes mellitus after renal transplant in Asian Indians // Open J. Nephrol. 2013. 3. 104–108.
68. *Ye J., Zheng R., Wang Q., Liao L., Ying Y., Lu H., Cianflone K., Ning Q., Luo X.* Down regulating SOCS3 with siRNA ameliorates insulin signaling and glucose metabolism in hepatocytes of IUGR rats with catch-up growth // Pediatr. Res. 2012. 72. (6). 550–559.

INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION: MOLECULAR ASPECTS OF FORMATION, PROGNOSIS FOR THE FUTURE (REVIEW)

**Nadezhda Sergeevna DOLGOVA, Svetlana Dmitrievna YAVORSKAYA,
Marina Borisovna IGI TOVA**

*Altai State Medical University of Minzdrav of Russia
656038, Barnaul, Lenin av., 40*

Intrauterine growth restriction (IGR) is one of the leading causes of perinatal morbidity and mortality. The main mechanism underlying the delay in fetal growth is chronic placental dysfunction, in the form of a violation of adequate supply of oxygen and nutrients to the fetus, which leads to disruption of its growth and development. The delay in fetal growth is associated with a number of metabolic, cardiovascular, neurological disorders, respiratory diseases in early infancy and adulthood, requires long-term follow-up care and corrective therapy throughout the whole subsequent life. At present, a great interest is the study of molecular mechanisms for the formation of IGR, prenatal and postnatal complications of fetal growth retardation. The list of genetic causes of IGR grows with the development of molecular biology. In the review, we tried to cover the genetic, metabolic and endocrine factors responsible for the development of IGR. The in-depth study of the basic molecular mechanisms that form the IGR will allow expanding the range of preventive measures, diagnostic capabilities of early detection and timely correction of IGR, which will allow this group of patients to reduce perinatal morbidity, mortality and the risk of short-term and long-term consequences.

Key words: intrauterine growth restriction, molecular mechanisms, cardiovascular diseases, neurological disorders, newborns, metabolic syndrome.

*Dolgova N.S. – post-graduate student of the department of obstetrics and gynecology with the course of FVE,
e-mail: dolgovans@yandex.ru*

*Yavorskaya S.D. – doctor of medical sciences, associate professor, professor the department of obstetrics
and gynecology with the course of FVE, e-mail: L2001@bk.ru*

*Igitova M.B. – doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology with the FVE,
e-mail: igitova-2ai@mail.ru*