

УДК 618.33

СИНДРОМ СЕЛЕКТИВНОЙ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА: ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА

© 2024 г. Е. Р. Фролова^{1,*}, К. А. Гладкова¹, У. Н. Туманова¹, В. А. Сакало¹, А. И. Щеголев¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии

им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

*e-mail: kattirella@gmail.com

Поступила в редакцию 13.11.2023 г.

После доработки 21.11.2023 г.

Принята к публикации 21.11.2023 г.

Монохориальные диамниотические двойни имеют более высокий риск перинатальных осложнений, чем дихориальные двойни и плоды при одноплодной беременности. Одним из осложнений многоплодной беременности является синдром селективной задержки роста плода (ССЗРП), частота которого варьирует от 10 до 25%. Современные представления о патогенезе ССЗРП указывают на его многофакторный характер, включающий нарушения инвазии трофобласта, васкуло- и ангиогенеза, гестационное формирование плаценты с дискордантным разделением межблизнецовых территорий и несбалансированным кровотоком по межплодным анастомозам, окислительный стресс, дисбаланс факторов роста, изменения метаболомного профиля пуповинной крови и ткани плаценты. Выяснение факторов риска и звеньев патогенеза ССЗРП лежит в основе определения диагностических маркеров, разработки оптимальной тактики ведения беременности и прогнозирования перинатального исхода.

Ключевые слова: плацента, монохориальная диамниотическая двойня, синдром селективной задержки роста плода, патогенез

DOI: 10.31857/S0042132424020066, **EDN:** RHMSQE

ВВЕДЕНИЕ

Особое место среди патологических состояний в акушерстве занимают специфические осложнения монохориального многоплодия. Беременность монохориальной двойней характеризуется повышенным риском преждевременных родов, а перинатальный исход определяется гестационным возрастом при рождении. При этом частота неврологических осложнений у монохориальных близнецов в 4–5 раз выше, по сравнению с дихориальными, и в 25–30 раз выше, по сравнению с детьми, рожденными при одноплодной беременности (Morikawa et al., 2012; Nakayama et al., 2012). Перинатальная смертность при беременности монохориальной двойней в 2 раза выше, чем при беременности дихориальной двойней, и в 4 раза выше, чем при одноплодной беременности (Lewi et al., 2003).

Ведущим фактором высокой перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости при многоплодии является синдром селективной задержки роста плода (ССЗРП), частота которого варьирует от 10 до 25% (Valsky et al., 2010; Mori-

kawa et al., 2012; Nakayama et al., 2012; Oldenburg et al., 2012; Townsend et al., 2019). Своевременная диагностика и динамический контроль за состоянием плодов определяют оптимальную тактику ведения и последующего родоразрешения, что позволяет достичь благоприятного исхода беременности, выживаемости и снижения заболеваемости близнецов (Гладкова и др., 2023).

ССЗРП определяется как отклонение массоростовых показателей одного из плодов, которое констатируется на основании двух последовательных эхографических фетометрий, выполненных с периодичностью один раз в две недели, при которых выявлено: отклонение предполагаемой массы (ПМП) одного из плодов менее 10-го перцентиля, и/или разница в ПМП плодов более 25%, и/или разница окружностей животов близнецов более 10%, и/или изменение кровотока в артерии пуповины. Дискордантность ПМП вычисляется по формуле: (масса большего плода – масса меньшего плода) ÷ масса большего плода × 100 (Valsky et al., 2010).

ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА СИНДРОМА СЕЛЕКТИВНОЙ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Как известно, плацента играет ключевую роль в регуляции взаимодействия матери и плода, являясь посредником между плодом и материнской средой, регулирует обмен питательных веществ между матерью и плодом, обеспечивает взаимодействие с материнской иммунной системой и действует как нейроэндокринный орган для развивающегося плода (Щеголев и др., 2010; Green et al., 2016).

Нарушения структуры и функции плаценты лежат в основе различных осложнений беременности и родов, включая гибель плода, мертворождение, неонатальную и материнскую смерть (Туманова и др., 2017). Более того, развивающиеся поражения плаценты нередко носят множественный характер. Аналогичные патологии могут проявляться и при последующих беременностях (Щеголев, 2016; Щеголев и др., 2023).

Согласно современным представлениям, патогенез ССЗРП является многофакторным, включающим нарушения инвазии трофобласта, васкуло- и ангиогенеза, гестационное формирование плаценты с дискордантным разделением межблизнецовых территорий и несбалансированным кровотоком по межплодным анастомозам.

При изучении 449 двойных плацент установлена (Groene et al., 2022) значимая положительная корреляция между разницей плацентарных площадок и дискордантностью массы тела новорожденных. Примечательно, что если задержка роста одного из плодов выявлена в сроке гестации до 20 недель, то дискордантность плацентарных площадок более выражена, чем при данном синдроме, возникшем после 26-й недели гестации (Lewi et al., 2008).

В результате макроскопического исследования плацент выявлено (Nikkels et al., 2008), что дискордантный рост дихориальных близнецов характеризуется различиями в массе или поражениями паренхимы плаценты, тогда как дискордантность новорожденных из монохориальной двойни связана в основном с наличием сосудистых анастомозов в плаценте. Нами ранее показано, что монохориальные плаценты в наблюдениях с ССЗРП характеризуются более частым оболочечным прикреплением пуповин и относительно меньшим расстоянием между ними (Фролова и др., 2023). Примечательно, что более низкая масса плаценты, а также патология пуповины в виде ее гиперизвитости, оболочечного и краевого прикрепления также чаще встречаются в наблюдениях задержки роста пло-

да и при одноплодной беременности (Щеголев, Туманова, 2017).

Основными причинами патологии плода, приводящей к его гибели, считаются нарушения кровотока в сосудах пуповины и расстройства кровообращения в самой плаценте: как в материнской, так и в плодной ее части. Именно поражения плаценты и пуповины наиболее часто фигурируют в медицинских свидетельствах о перинатальной смерти в качестве состояний, обусловивших мертворождение и раннюю неонатальную смерть (Щеголев и др., 2013, 2014).

На данный момент наиболее достоверные и объективные свидетельства состояния плаценты позволяют получить пренатальное УЗИ кровотока в сосудах пуповины и плаценты у беременной и морфологический анализ особенностей васкуляризации материнской и плодной частей плаценты после родов. Морфологическая оценка васкуляризации плаценты, отражающая выраженность обменных процессов между плодом и матерью, основана в первую очередь на количестве и размерах капилляров в терминальных ворсинах (Щеголев и др., 2018; Shchyogolev et al., 2012).

На основе данных доплерографии и морфологического анализа особенностей кровоснабжения монохориальных плацент и плодов-близнецов, ССЗРП подразделяют на три типа (Kozinszky, Surányi, 2023) (табл. 1).

Наиболее часто встречается I тип, доля которого, по данным разных авторов, составляет 29–63.5% (Groene et al., 2019; Monaghan et al., 2019; Kozinszky, Surányi, 2023). II тип регистрируется в 22.4–36.5% случаев (Groene et al., 2019; Monaghan et al., 2019), III тип – в 48% (Gratacós et al., 2007; Groene et al., 2019).

Больший гестационный срок на момент родоразрешения характерен для ССЗРП I типа (от 33.0 до 36.0 недель беременности), по сравнению со II (между 27.6 и 32.4 неделями) и III типом (между 28.3 и 33.8 неделями). Неонатальная смертность составляет до 10% при I типе, до 38% – при II и до 17% – при III (Glinianaia et al., 2019; El Emrani et al., 2022). Новорожденные с ССЗРП II и III типов подвержены высокому риску неврологических осложнений вследствие аномального внутриутробного развития и недоношенности, что представляет собой и повышенный риск долгосрочных нарушений нервно-психического развития (Salmaso et al., 2014).

Нередко при ССЗРП выявляется аномальная ангиоархитектоника плаценты меньшего близнеца в сочетании с краевым или оболочечным

Таблица 1. Характеристика типов ССЗРП при монохориальной двойне

Тип ССЗРП	УЗ характеристика	Гистология плаценты	Клиника
I тип	Нормальный кровоток в артериях пуповины обоих плодов	Неравное разделение плаценты. Анастомозов нет или присутствуют малые (<2 мм) АА-анастомозы	Хороший прогноз с очень низким риском и внутриутробной гибели плода, и неврологических осложнений у новорожденного. Родоразрешение в 33–36 недель гестации
II тип	Нормальный кровоток в артерии пуповины большего плода, нулевой или реверсный диастолический кровоток в артерии пуповины меньшего плода	Большая разница площадей плацентарных территорий. Наличие в плаценте капиллярных анастомозов, малое количество крупных (>2 мм) АА-анастомозов	Крайне неблагоприятный перинатальный прогноз. Высокий риск ухудшения состояния или внутриутробной гибели плода с ССЗРП. Низкий риск неврологических нарушений у большего плода. Родоразрешение обычно в 27–32 недель
III тип	Интермитентный кровоток (нулевой или реверсный кровоток в артерии пуповины, периодически сменяющийся положительным диастолическим кровотоком) у меньшего плода и нормальный кровоток у большего плода	Значительный дисбаланс плацентарных площадок. Между двумя плацентарными территориями большое количество АА-анастомозов различного диаметра, преобладают АА-анастомозы, которые в значительной степени компенсируют территориальный дисбаланс	Низкий риск гипоксически-ишемических поражений, риск развития ВЖК у близнеца с ССЗРП (10–15%). Риск церебральных нарушений у большего близнеца (15%). Роды в 28–34 недель

Примечание: АА — артерио-артериальные, ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние.

прикреплении пуповины. По мнению ряда авторов, различия в плацентарных территориях лежат в основе замедления роста плода, а сосудистые анастомозы играют важную роль в определении прогноза ССЗРП (Wang et al., 2022).

Недостаточная перфузия закономерно может привести к ишемии, гипоксии и реперфузии, что вызывает избыточный окислительный стресс в плацентарной части плода меньшего размера. Плод с ССЗРП постоянно находится в состоянии гипоксии из-за нарушения перфузии в его плацентарной доле, однако ишемия и недостаток кислорода могут компенсироваться за счет междольевых анастомозов, по которым происходит сброс крови от одного плода к другому (Sun et al., 2016).

Другой фактор, в значительной степени влияющий на возникновение ССЗРП, — наличие сосудистых анастомозов в монохориальной плаценте (Lewi et al., 2007). Выделяют три типа анастомозов: от артерии к артерии (АА), от вены

к вене (VV) и от артерии к вене (AV). Анастомозы АА и VV образуют обычно прямые соединения на поверхности хорионической пластины и являются двунаправленными. Однонаправленные анастомозы от артерии к вене (AV) расположены, как правило, в толще плацентарной ткани (Туманова и др., 2017).

Выявлено (Nikkels et al., 2008), что частота внутриутробной гибели при монохориальной диамниотической двойне наиболее высока (в 42% случаев) при отсутствии АА-анастомоза и наименее (в 15%) — при наличии АА-анастомоза. При гибели обоих плодов в плаценте определяется АА-анастомоз большого диаметра. Если же беременность осложнена смертью одного из плодов, то чаще обнаруживается VV-анастомоз (Mayhew et al., 2004).

На настоящий момент наиболее надежной последовательностью морфологического анализа плаценты следует считать ее КТ-исследование с введением контрастно-красящих смесей с

последующим построением 3D-моделей сосудов плаценты и спектральных цветовых карт — совокупность этих методов позволяет изучить особенности ангиоархитектоники плаценты, установить тип и размеры выявленных анастомозов (Shchegolev et al., 2020).

Более того, морфологическое изучение структур и сосудистой системы плаценты позволяет не только конкретизировать феноменологию нарушений, но и определить этиологию многих патологий плода, в частности ССЗРП и фето-фетального трансфузионного синдрома (ФФТС) (Низяева и др., 2014; Щеголев и др., 2020; Фролова и др., 2023).

Для получения объективных показателей проведен (Wee et al., 2006) морфометрический анализ ворсинок плацент при монохориальной двойне. В плаценте плода-донора авторами отмечены более низкие средние значения диаметра терминальных ворсин и размеров капилляров, меньшая степень васкуляризации, по сравнению с плацентой плода-реципиента. В ткани плаценты плода-донора также наблюдаются более выраженные отложения периворсинкового фибрина, большее количество синцитиальных узелков, инфаркты и гиперваскуляризация ворсин (Kumazaki et al., 2002).

Аналогичные изменения отмечаются в терминальных ворсинах плаценты плода с задержкой роста при отсутствии ФФТС и не фиксируются в плаценте плода соответствующего гестационного возраста (Kumazaki et al., 2002). В наблюдениях ФФТС в плаценте плода-донора также обнаружены признаки незрелости ворсин (Emmrich, 1992), при этом дистальная незрелость ворсин описана при синдроме обратной артериальной перфузии (Steffensen et al., 2008). Однако морфометрические показатели не имеют значимых различий в двух плацентарных территориях в монохориальной двойне без признаков ФФТС (Wee et al., 2006), что, видимо, обусловлено функционирующими AV-анастомозами.

В литературе имеются указания о сочетании плодной тромботической васкулопатии с рядом перинатальных и неонатальных осложнений, в частности с нарушениями частоты сердечных сокращений плода, мертворождением, асфиксией при рождении и неонатальной коагулопатией (Щеголев, Серов, 2019; Redline, Pappin, 1995). Частота тромботической васкулопатии плода высоко коррелирует (Chan et al., 2010) с ССЗРП в монохориальных плацентах и не имеет корреляций в случаях дихориальных плацент. При этом тромбоз плодного компартмента ворсин плаценты также не коррелирует с наличием ФФТС и сосудистых анастомозов плаценты.

Изучая патогенез ССЗРП, нельзя ограничиваться только макроскопическим и микроскопическим исследованиями плаценты. Монохориальная двойня представляет собой уникальную возможность изучения взаимосвязи роста плодов и молекулярно-биологических особенностей плаценты в условиях единого генетического фона близнецов и материнской среды.

Несомненно, важная роль в развитии плодов принадлежит слаженному временному и пространственному взаимодействию различных факторов роста в структурах плаценты. Действительно, нормальное развитие ворсинкового дерева плаценты регулируется целым рядом факторов роста: сосудисто-эндотелиальным VEGF (vascular endothelial growth factor), плацентарным PlGF (placental growth factor), инсулиноподобным IGF (insulin-like growth factor), эпидермальным EGF (epidermal growth factor), трансформирующим фактором роста бета TGF- β (transforming growth factor beta) (Павлов и др., 2010, 2011; Jackson et al., 1994). При этом проведение иммуногистохимического анализа как компонента морфологического исследования позволяет не только оценить уровни экспрессии изучаемых факторов роста, но и определить вклад в их продукцию конкретных структур плаценты, в частности элементов материнской и плодной части плаценты (Ходжаева и др., 2015; Dubova et al., 2013).

Так, VEGF, являющийся выраженным проангиогенным фактором, ответствен за формирование и рост предшественников и самих эндотелиальных клеток, образование ангиогенных тяжей и сосудистой сети ворсин плаценты (Ferrara et al., 1992). Наличие VEGF отмечено в цитотрофобластах ворсин в первом триместре и в синцитиотрофобласте в последующие сроки беременности (Jackson et al., 1994; Clark et al., 1996). Иммуногистохимическими методами установлено, что наиболее выраженная экспрессия VEGF-A и VEGFR-2 (vascular endothelial growth-factor receptor-2) наблюдается на ранних сроках гестации, в последующие сроки уровень их уменьшается (Kumazaki et al., 2002; Ali et al., 2010).

В свою очередь, PlGF локализуется в синцитиотрофобласте ворсин (Vuorela et al., 1997) и в средней оболочке крупных стволых сосудов (Khaliq et al., 1996). PlGF регулирует (Maglione et al., 1991) процессы роста и дифференцировки трофобласта, а также его инвазию в децидуальную оболочку матки. Отмечено повышение экспрессии VEGFR-1 и PlGF на поздних сроках беременности (Kumazaki et al., 2002).

Установлено, что перепроизводство антагониста VEGF — растворимой fms-подобной ти-

розинкиназы 1 sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) считается основной причиной развития изменений в плаценте, приводящих к плацентарной недостаточности (Zhou et al., 2002; Roberts, Rajakumar, 2009).

Ожидается, что беременность, осложненная ФФТС и ССЗРП, будет сопровождаться нарушениями экспрессии ангиогенных и антиангиогенных факторов роста. Уровни VEGF (Morine et al., 2008) в сыворотке крови пупочных вен плодов-близнецов в случаях ФФТС и ССЗРП, как правило, выше показателей контрольной группы и значимо не отличаются у обоих плодов. Экспрессия же мРНК и содержание белка PlGF незначительны, вероятно, из-за усиления процессов ангиогенеза в ответ на гипоперфузию плаценты (Kumazaki et al., 2002).

Результаты сравнительного анализа плацент при беременности с ФФТС у разных авторов отличаются: в одних исследованиях (Kumazaki et al., 2002; Morine et al., 2008) показано, что экспрессия VEGF в плаценте донора значительно выше, чем в контрольной группе, но аналогична таковой в плаценте реципиента; в других (Galea et al., 2008) — выявлено, что экспрессия VEGF значительно выше в плаценте реципиента, по сравнению с плацентой донора. Ведущим фактором, вызывающим повышение уровня VEGF, считается развитие гипоксии (Pe'er et al., 1995). Экспрессия VEGF плацентарных частей плодов доноров и реципиентов может различаться в зависимости от индивидуального состояния плаценты, обусловленного изменениями кровотока и выраженностью ФФТС.

Предполагается (Rana et al., 2022), что более высокие уровни sFlt1 и растворимого эндоглина sENG (soluble endoglin) при сниженном уровне PlGF в наблюдениях ФФТС и ССЗРП указывают на то, что данные синдромы возникли вследствие ангиогенного дисбаланса. Следует также отметить, что более высокие уровни sFlt1, и соотношения sFlt1/PlGF у беременных двойней с благополучным исходом, по сравнению с одноплодной беременностью, могут быть связаны с большей массой плаценты или с относительной гипоксией плаценты (Dröge et al., 2015).

Индуктируемый гипоксией фактор HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1) регулирует пролиферацию, апоптоз и толерантность клеток к гипоксии (Ge et al., 2018). HIF-1 α — фактор транскрипции, индуцируемый гипоксией, представляет собой гетеродимер, состоящий из кислород-чувствительной субъединицы α и альтернативной активной субъединицы β , опосредующей клеточные ответы на гипоксию путем транскрипционной активации ряда генов (Semenza, 2004; Huang et al., 2010; Brocato et al., 2014).

В наблюдениях (Zhang et al., 2015) беременности с ССЗРП экспрессия HIF-1 повышена в плаценте меньшего плода. В условиях гипоксии HIF-1 α связывается с гипоксически-чувствительным элементом HRE (hypoxia-response element) в промоторе мРНК-210 и индуцирует его экспрессию. Показано (Zhang et al., 2015), что уровень мРНК HIF-1 α значительно выше в плацентарных долях близнецов с ССЗРП, чем в плацентах близнецов без ССЗРП.

Предполагается, что повышенная экспрессия мРНК-210-3 μ коррелирует с относительно более высоким уровнем HIF-1 α в плацентарной доле плода с ССЗРП, способствуя диссонансу роста монозиготных близнецов. На основании проведенных исследований (Yang et al., 2011) сделано заключение, что на ранних сроках формирования монохориальной плаценты может развиваться избыточная экспрессия HIF-1 α , VEGF и VEGFR-1, что в свою очередь влияет на ангиогенез и может быть причиной развития ФФТС или ССЗРП.

Развитие гипоксии закономерно отражается на процессах окислительного стресса и, соответственно, на его компонентах. Действительно, при монохориальной беременности в ткани плаценты плода с ССЗРП выявлены более высокие показатели окислительного стресса: содержания малонового диальдегида, активности 8-гидроксидезоксигуанозина (8-OHdG) и циклооксигеназы-2 (COX-2) (Zhang et al., 2015; Meng et al., 2020). Вследствие этого в плаценте (Lee H.C. et al., 2000) и в сыворотке крови плода с ССЗРП (Chang et al., 2013) отмечается более высокое содержание митохондриальной ДНК (мтДНК), репликация которой зависит от уровня окислительного стресса. В то же время снижение активности гемоксигеназы 1 (HMOX1) — основного антиоксиданта, защищающего клетки от окислительного стресса, — сопряжено с осложнениями беременности — с преэклампсией и ССЗРП (Levytska et al., 2013).

Гормон лептин, участвующий в энергетическом обмене, также играет роль в нарушениях функционирования плаценты. Результаты исследования (Schrey et al., 2013) показали, что экспрессия мРНК генов ангиогенных белков *Flt-1*, *Eng* и лептина повышена в плацентарной площадке плода с задержкой роста. По мнению ряда авторов (Galea et al., 2008; Schrey et al., 2013), нарушение начального развития плаценты, приводящее к плацентарной дисфункции, может быть вызвано повышенной экспрессией лептина. Кроме того, лептин участвует в регуляции целого ряда плацентарных и метаболических функций, включая пролиферацию клеток (Camero et al., 2003) и транспорт питательных ве-

ществ через плаценту с помощью аминокислот (Parrott et al., 2007).

Связь между ССЗРП и заболеваниями, развивающимися у взрослых, считается результатом программирования плода, при котором адаптивные механизмы плода задают пути регуляции метаболизма в ответ на факторы окружающей среды, например ограниченное питание (Barker, 1990; Morley et al., 2003; Gluckman et al., 2007).

Литературные данные (He et al., 2016; Ma et al., 2018; Li et al., 2019) свидетельствуют также о том, что эпигенетические факторы: микроРНК, импринтированные гены или метилирование ДНК — могут принимать участие в нарушениях плацентации. Эпигенетика представляет собой изучение наследуемых изменений функции генов, которые не влекут изменения в последовательности ДНК. МикроРНК представляют собой короткие эндогенные олигонуклеотиды, которые посттранскрипционно регулируют экспрессию генов во многих биологических процессах путем подавления трансляции мРНК или ускорения деградации мРНК (Bartel, 2004; Lim et al., 2005).

В отличие от одноплодной беременности, близнецы с ССЗРП считаются оптимальной моделью для изучения эпигенетических молекулярных механизмов развития данной патологии за счет исключения эффектов воздействия различных генетических факторов.

Результаты исследования (Gou et al., 2017) показали, что патогенез ССЗРП может быть связан с совместным эффектом повышения экспрессии белка *CDKN1C* и снижения экспрессии мРНК *KCNQ1OTO1* в плаценте. *CDKN1C* и *KCNQ1OT1* — гены, которые считаются потенциальными регуляторами развития плаценты. *CDKN1C* — отцовский импринтированный ген. *KCNQ1OT1* — материнский импринтированный ген, транскрипт которого представляет собой длинную некодирующую РНК. Последняя взаимодействует с хроматином и заглушает транскрипцию *CDKN1C* посредством эпигенетических модификаций. Согласно теории родительского конфликта, отцовские импринтированные гены подавляют рост плода, а материнские гены, наоборот, способствуют росту плода (Dipilas et al., 2009). Экспрессия отцовских и материнских импринтированных генов должна поддерживаться в равновесии для обеспечения нормального развития плаценты и эмбриона. Исследователи полагают, что экспрессия белка *CDKN1C* в плаценте плода с ССЗРП увеличивается вторично из-за снижения экспрессии *KCNQ1OTO1*. Это вызывает раннее прекращение пролиферации трофобласта, приводящее к дисплазии плаценты (Gou et al., 2017).

Недостаточные адаптивные реакции, а также дисбаланс кислорода могут изменять плацентарные эпигеномные профили и приводить к клеточным повреждениям, что в свою очередь ведет к развитию ССЗРП (Lee, Ding, 2012; Samanta et al., 2017). Кислород — мощный стимулятор развития сосудов плаценты, его недостаток приводит к окислительному стрессу и, как следствие, к повреждению тканей (Verma et al., 2018; Lee P. et al., 2020). Известно, что содержание мтДНК в тканях коррелирует с низким уровнем кислорода (Lattuada et al., 2008). Получены результаты (Chang et al., 2018), свидетельствующие о повышении содержания плацентарной мтДНК на территории плода с ССЗРП, что свидетельствует о гипоксических повреждениях. Изменения уровня плацентарной мтДНК значительно выше в плаценте без патологических анастомозов, чем в группе с патологическими сосудами, что указывает на то, что сброс крови может сдерживать увеличение плацентарной мтДНК плода с ССЗРП (Chang et al., 2018).

Определенный интерес представляет собой изучение метаболомного профиля пуповинной крови и плаценты в аспекте патогенеза формирования ССЗРП. Особый интерес представляет исследование метионина у двоен, осложненных ССЗРП. Эта незаменимая аминокислота, критически важная для синтеза белка, считается ключевым источником метильных групп для реакций метилирования, которые влияют на ряд биохимических путей, связанных с производством питательных веществ и имеющих решающее значение для оптимального функционирования сердечно-сосудистой, скелетной и нервной систем (Li et al., 2019). В ряде работ показано, что метаболизм метионина и цистеина с участием промежуточного гомоцистеина может быть изменен у плодов с ССЗРП (Horgan et al., 2010; Wang et al., 2018). Гипергомоцистенемия в результате изменения метаболизма метионина и цистеина связана с ограничением роста плода (Pandey et al., 2012).

Помимо метионина, фенилаланин также является незаменимой аминокислотой, содержание которой значительно повышено в пуповинной крови плода с ССЗРП (Wang et al., 2018). Один из путей вовлечения фенилаланина — его превращение в тирозин при помощи фенилаланингидроксилазы и его включение в моноаминовые нейромедиаторы: дофамин, норадреналин и адреналин.

Однако исследования, направленные на изучение содержания фенилаланина, носят неоднозначный характер. Например, обнаружено, что количество фенилаланина ниже в образцах пуповины у плода с ССЗРП (Bajoria et al., 2001;

Paolini et al., 2001). Другие исследования указывают на обратное: продемонстрирован (Wang et al., 2018) значительно более высокий уровень тирозина у близнецов с ССЗРП, что ведет к повышению уровня фенилаланина; эти результаты совпадают с обнаруженной (Cosmi et al., 2013) тенденцией к увеличению фенилаланина в пуповинной крови плода с ССЗРП и с изменениями доплеровской картины при УЗИ. Поэтому уровень фенилаланина и его связь с селективной задержкой роста плода заслуживают дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся данные литературы указывают на отсутствие единой теории развития синдрома селективной задержки роста плода при монохориальной двойне. Патогенез данного осложнения характеризуется многообразием его звеньев и включает расстройства кровообращения по крупным сосудам и капиллярам ворсин, развитие анастомозов, нарушения структуры ворсин, экспрессии факторов роста, изменение метаболомного профиля пуповинной крови и ткани плаценты.

Вышеуказанное обосновывает необходимость дальнейшего научного поиска в этом направлении. Изучение различных факторов, приводящих к развитию синдрома селективной задержки роста плода, может стать основанием для определения новых маркеров ранней диагностики, прогноза перинатального исхода и уточнения оптимальной тактики ведения беременности.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Данная статья является обзором литературы, поэтому не содержит собственных исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ том 144 № 2 2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гладкова К.А., Сакало В.А., Вторушина В.В. и др. Роль факторов васкуло- и ангиогенеза в развитии селективной задержки роста плода при монохориальной многоплодной беременности // Акуш. гинекол. 2023. № 1. С. 48–54.
- Низяева Н.В., Дубова Е.А., Кан Н.Е. и др. Роль дендритных клеток и паттерн-распознающих рецепторов в развитии патологии беременности // Успехи соврем. биол. 2014. Т. 134 (6). С. 563–572.
- Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов // Акуш. гинекол. 2010. № 6. С. 10–15.
- Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста // Акуш. гинекол. 2011. № 3. С. 11–16.
- Туманова У.Н., Ляпин В.М., Щеголев А.И. Патология плаценты при двойне // Соврем. пробл. науки образ. 2017. № 5. С. 56.
- Фролова Е.Р., Гладкова К.А., Туманова У.Н. и др. Морфологическая характеристика плаценты при монохориальной диамниотической двойне, осложненной синдромом селективной задержки роста плода // Пробл. репрод. 2023. Т. 29 (1). С. 79–85.
- Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Коган Е.А. и др. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадь при ранней и поздней преэклампсии // Акуш. гинекол. 2015. № 4. С. 25–31.
- Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты // Акуш. гинекол. 2016. № 4. С. 16–23.
- Щеголев А.И., Туманова У.Н. Патология плаценты при задержке роста плода // Междунар. журн. прикл. фонд. иссл. 2017. Т. 12 (2). С. 297–301.
- Щеголев А.И., Серов В.Н. Клиническая значимость поражений плаценты // Акуш. гинекол. 2019. № 3. С. 54–62.
- Щеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А. Морфология плаценты. М.: РЦАГиП, 2010. 46 с.
- Щеголев А.И., Павлов К.А., Дубова Е.А., Фролова О.Г. Ранняя неонатальная смертность в Российской Федерации в 2010 г. // Арх. патол. 2013. Т. 75 (4). С. 15–19.
- Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Гипоксия как причина мертворождаемости в Российской Федерации // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2014. № 3. С. 96–98.
- Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М. Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при задержке роста плода // Соврем. пробл. образ. 2018. № 4. С. 12–18.
- Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М., Серов В.Н. Синцитиотрофобласт ворсин плаценты в норме и при преэклампсии // Акуш. гинекол. 2020. № 6. С. 21–28.

- Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Роль плаценты в развитии поражений головного мозга новорожденного // Акуш. гинекол. 2023. № 8. С. 38–47.
- Ali K.Z., Burton G.J., Khalid M.E. *et al.* Concentrations of free vascular endothelial growth factor in the maternal and foetal circulations during pregnancy: a cross-sectional study // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2010. V. 23. P. 1244–1248.
- Bajoria R., Sooranna S.R., Ward S. *et al.* Placental transport rather than maternal concentration of amino acids regulates fetal growth in monochorionic twins: implications for fetal origin hypothesis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2001. V. 185. P. 1239–1246.
- Barker D.J. The fetal and infant origins of adult disease // BMJ. 1990. V. 301 (6761). P. 1111.
- Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function // Cell. 2004. V. 116 (2). P. 281–297.
- Brocato J., Chervona Y., Costa M. Molecular responses to hypoxia-inducible factor 1 α and beyond // Mol. Pharmacol. 2014. V. 85 (5). P. 651–657.
- Cameo P., Bischof P., Calvo J.C. Effect of leptin on progesterone, human chorionic gonadotropin, and interleukin-6 secretion by human term trophoblast cells in culture // Biol. Reprod. 2003. V. 68 (2). P. 472–477.
- Chan M.P., Hecht J.L., Kane S.E. Incidence and clinicopathologic correlation of fetal vessel thrombosis in mono- and dichorionic twin placentas // J. Perinatol. 2010. V. 30 (10). P. 660–664.
- Chang Y.-L., Wang C.-N., Wei P.-C. *et al.* Mitochondrial activation in the growth-restricted fetus of monochorionic twins // Fertil Steril. 2013. V. 100 (1). P. 241–246.e1–2.
- Chang Y.-L., Chao A.-S., Peng H.-H. *et al.* Effects of inter-twin vascular anastomoses of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction on the contents of placental mitochondria DNA // BMC Pregn. Childbirth. 2018. V. 18 (1). P. 74.
- Clark D.E., Smith S.K., Sharkey A.M., Charnock-Jones D.S. Localization of VEGF and expression of its receptors flit and KDR in human placenta throughout pregnancy // Hum. Reprod. 1996. V. 11 (5). P. 1090–1098.
- Cosmi E., Visentin S., Favretto D. *et al.* Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twin pregnancies: markers of endothelial damage and metabolomic profile // Twin Res. Hum. Genet. 2013. V. 16 (4). P. 816–826.
- Diplas A.I., Lambertini L., Lee M.-J. *et al.* Differential expression of imprinted genes in normal and IUGR human placentas // Epigenetics. 2009. V. 4 (4). P. 235–240.
- Dröge L., Herraiç I., Zeisler H. *et al.* Maternal serum sFlt-1/PlGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015. V. 45 (3). P. 286–293.
- Dubova E.A., Pavlov K.A., Lyapin V.M. *et al.* Vascular endothelial growth factor and its receptors in the placental villi of pregnant patients with pre-eclampsia // Bull. Exp. Biol. Med. 2013. V. 154 (6). P. 792–795.
- El Emrani S., Groene S.G., Verweij E.J. *et al.* Gestational age at birth and outcome in monochorionic twins with different types of selective fetal growth restriction: a systematic literature review // Prenat. Diagn. 2022. V. 42 (9). P. 1094–1110.
- Emmrich P. Pathology of the placenta. XI. Feto-fetal transfusion syndrome // Zentralbl. Pathol. 1992. V. 138. P. 255–259.
- Ferrara N., Houck K., Jakeman L., Leung D.W. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins // Endocr. Rev. 1992. V. 13 (1). P. 18–32.
- Galea P., Barigye O., Wee L. *et al.* The placenta contributes to activation of the renin angiotensin system in twin–twin transfusion syndrome // Placenta. 2008. V. 29 (8). P. 734–742.
- Ge L., Wang Y., Cao Y. *et al.* MiR-429 improved the hypoxia tolerance of human amniotic cells by targeting HIF-1 α // Biotechnol. Lett. 2018. V. 40 (11–12). P. 1477–1486.
- Glinianaia S.V., Rankin J., Khalil A. *et al.* Prevalence, antenatal management and perinatal outcome of monochorionic monoamniotic twin pregnancy: a collaborative multicenter study in England, 2000–2013 // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019. V. 53 (2). P. 184–192.
- Gluckman P.D., Hanson M.A., Beedle A.S. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective // Am. J. Hum. Biol. 2007. V. 19 (1). P. 1–19.
- Gou C., Liu X., Shi X. *et al.* Placental expressions of *CDKN1C* and *KCNQ1OT1* in monozygotic twins with selective intrauterine growth restriction // Twin Res. Hum. Genet. 2017. V. 20 (5). P. 389–394.
- Gratacós E., Lewi L., Muñoz B. *et al.* A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2007. V. 30 (1). P. 28–34.
- Green B.B., Houseman E.A., Johnson K.C. *et al.* Hydroxymethylation is uniquely distributed within term placenta, and is associated with gene expression // FASEB J. 2016. V. 30 (8). P. 2874–2884.
- Groene S.G., Tollenaar L.S.A., van Klink J.M.M. *et al.* Twin–twin transfusion syndrome with and without selective fetal growth restriction prior to fetoscopic laser surgery: short and long-term outcome // J. Clin. Med. 2019. V. 8 (7). P. 969.
- Groene S.G., Openshaw K.M., Jansén-Storbacka L.R. *et al.* Impact of placental sharing and large bidirectional anastomoses on birthweight discordance in monochorionic twins: a retrospective cohort study in 449 cases // Am. J. Obstet. Gynecol. 2022. V. 227 (5). P. 755.e1–755.e10.
- He Z., Lu H., Luo H. *et al.* The promoter methylomes of monochorionic twin placentas reveal intrauterine

- growth restriction-specific variations in the methylation patterns // *Sci. Rep.* 2016. V. 6 (1). P. 20181.
- Horgan R.P., Broadhurst D.I., Dunn W.B. et al. Changes in the metabolic footprint of placental explant-conditioned medium cultured in different oxygen tensions from placentas of small for gestational age and normal pregnancies // *Placenta*. 2010. V. 31 (10). P. 893–901.
- Huang X., Le Q.-T., Giaccia A.J. MiR-210 – micro-manager of the hypoxia pathway // *Trends Mol. Med.* 2010. V. 16 (5). P. 230–237.
- Jackson M.R., Carney E.W., Lye S.J., Ritchie J.W. Localization of two angiogenic growth factors (PDECGF and VEGF) in human placenta throughout gestation // *Placenta*. 1994. V. 15 (4). P. 341–353.
- Khaliq A., Li X.F., Shams M. et al. Localisation of placenta growth factor (PlGF) in human term placenta // *Growth Factors*. 1996. V. 13 (3–4). P. 243–250.
- Kozinszky Z., Surányi A. The high-risk profile of selective growth restriction in monochorionic twin pregnancies // *Medicina (Kaunas)*. 2023. V. 59 (4). P. 1–16.
- Kumazaki K., Nakayama M., Suehara N., Wada Y. Expression of vascular endothelial growth factor, placental growth factor, and their receptors Flt-1 and KDR in human placenta under pathologic conditions // *Hum. Pathol.* 2002. V. 33 (11). P. 1069–1077.
- Lattuada D., Colleoni F., Martinelli A. et al. Higher mitochondrial DNA content in human IUGR placenta // *Placenta*. 2008. V. 29 (12). P. 1029–1033.
- Lee H.C., Yin P.H., Lu C.Y. et al. Increase of mitochondria and mitochondrial DNA in response to oxidative stress in human cells // *Biochem. J.* 2000. V. 348 (2). P. 425–432.
- Lee P., Chandel N.S., Simon M.C. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020. V. 21 (5). P. 268–283.
- Lee S.-A., Ding C. The dysfunctional placenta epigenome: causes and consequences // *Epigenomics*. 2012. V. 4 (5). P. 561–569.
- Levytska K., Kingdom J., Baczyk D., Drewlo S. Heme oxygenase-1 in placental development and pathology // *Placenta*. 2013. V. 34 (4). P. 291–298.
- Lewi L., van Schoubroeck D., Gratacós E. et al. Monochorionic diamniotic twins: complications and management options // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2003. V. 15 (2). P. 177–194.
- Lewi L., Cannie M., Blickstein I. et al. Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. V. 197 (6). P. 587.e1–587.e8.
- Lewi L., Gucciardo L., Huber A. et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. V. 199 (5). P. 511.e1–511.e7.
- Li L., Huang X., He Z. et al. miRNA-210-3p regulates trophoblast proliferation and invasiveness through fibroblast growth factor 1 in selective intrauterine growth restriction // *J. Cell. Mol. Med.* 2019. V. 23 (6). P. 4422–4433.
- Lim L.P., Lau N.C., Garrett-Engle P. et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs // *Nature*. 2005. V. 433 (7027). P. 769–773.
- Ma M., Zhou Q.J., Xiong Y. et al. Preeclampsia is associated with hypermethylation of IGF-1 promoter mediated by DNMT1 // *Am. J. Transl. Res.* 2018. V. 10 (1). P. 16–39.
- Maglione D., Guerriero V., Viglietto G. et al. Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor // *PNAS USA*. 1991. V. 88 (20). P. 9267–9271.
- Mayhew T., Charnock-Jones D., Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. III. Changes in complicated pregnancies // *Placenta*. 2004. V. 25 (2–3). P. 127–139.
- Meng M., Cheng Y.K.Y., Wu L. et al. Whole genome miRNA profiling revealed miR-199a as potential placental pathogenesis of selective fetal growth restriction in monochorionic twin pregnancies // *Placenta*. 2020. V. 92. P. 44–53.
- Monaghan C., Kalafat E., Binder J. et al. Prediction of adverse pregnancy outcome in monochorionic diamniotic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019. V. 53 (2). P. 200–207.
- Morikawa M., Yamada T., Yamada T. et al. Prospective risk of intrauterine fetal death in monoamniotic twin pregnancies // *Twin Res. Hum. Genet.* 2012. V. 15 (4). P. 522–526.
- Morine M., Nobunaga T., Mizutani T. et al. Vascular endothelial growth factor in monochorionic twins with twin–twin transfusion syndrome // *J. Endocrinol. Invest.* 2008. V. 31 (11). P. 966–970.
- Morley R., Dwyer T., Carlin J.B. Studies of twins: can they shed light on the fetal origins of adult disease hypothesis? // *Twin Res.* 2003. V. 6 (6). P. 520–525.
- Nakayama S., Ishii K., Kawaguchi H. et al. Perinatal outcome of monochorionic diamniotic twin pregnancies managed from early gestation at a single center // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2012. V. 38 (4). P. 692–697.
- Nikkels P.G., Hack K.E., van Gemert M.J. Pathology of twin placentas with special attention to monochorionic twin placentas // *J. Clin. Pathol.* 2008. V. 61 (12). P. 1247–1253.
- Oldenburg A., Rode L., Bødker B. et al. Influence of chorionicity on perinatal outcome in a large cohort of Danish twin pregnancies // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012. V. 39 (1). P. 69–74.
- Pandey K., Dubay P., Bhagoliwal A. et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for IUGR // *J. Obstet. Gynaecol. India*. 2012. V. 62 (4). P. 406–408.
- Paolini C.L., Marconi A.M., Ronzoni S. et al. Placental transport of leucine, phenylalanine, glycine, and proline in intrauterine growth-restricted pregnancies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. V. 86 (11). P. 5427–5432.

- Parrott M.S., von Versen-Hoeynck F., Ness R.B. et al. System A amino acid transporter activity in term placenta is substrate specific and inversely related to amino acid concentration // *Reprod. Sci.* 2007. V. 14 (7). P. 687–693.
- Pe'er J., Shweiki D., Itin A. et al. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases // *Lab. Invest.* 1995. V. 72. P. 638–664.
- Rana S., Burke S.D., Karumanchi S.A. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022. V. 226 (2). P. 1019–1034.
- Redline R.W., Pappin A. Fetal thrombotic vasculopathy: the clinical significance of extensive avascular villi // *Hum. Pathol.* 1995. V. 26 (1). P. 80–85.
- Roberts J.M., Rajakumar A. Preeclampsia and soluble fms-like tyrosine kinase 1 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. V. 94 (7). P. 2252–2254.
- Salmaso N., Jablonska B., Scafidi J. et al. Neurobiology of premature brain injury // *Nat. Neurosci.* 2014. V. 17 (3). P. 341–346.
- Samanta D., Prabhakar N.R., Semenza G.L. Systems biology of oxygen homeostasis // *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2017. V. 9 (4). P. e1382.
- Shrey S., Kingdom J., Baczyk D. et al. Leptin is differentially expressed and epigenetically regulated across monochorionic twin placenta with discordant fetal growth // *Mol. Hum. Reprod.* 2013. V. 19 (11). P. 764–772.
- Semenza G.L. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level // *Physiology (Bethesda)*. 2004. V. 19 (4). P. 176–182.
- Shchyogolev A.I., Dubova E.A., Pavlov K.A. et al. Morphometric characteristics of terminal villi of the placenta in pre-eclampsia // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012. V. 154 (1). P. 92–95.
- Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Lyapin V.M. et al. Complex method of CT and morphological examination of placental angioarchitectonics // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020. V. 169 (3). P. 405–411.
- Steffensen T.S., Gilbert-Barnes E., Spellacy W., Quintero R.A. Placental pathology in trap sequence: clinical and pathogenetic implications // *Fetal Pediatr. Pathol.* 2008. V. 27 (1). P. 13–29.
- Sun L.-M., Li Y., Zou G. et al. Monochorionic twins with unequal placental sharing: why can the outcome still be favorable? // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2016. V. 29 (8). P. 1261–1264.
- Townsend R., D'Antonio F., Sileo F.G. et al. Perinatal outcome of monochorionic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction according to management: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019. V. 53 (1). P. 36–46.
- Valsky D.V., Eixarch E., Martinez J.M. et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas // *Semin. Fetal Neonatal. Med.* 2010. V. 15 (6). P. 342–348.
- Verma S., Pillay P., Naicker T. et al. Placental hypoxia inducible factor -1 α & CHOP immuno-histochemical expression relative to maternal circulatory syncytiotrophoblast microvesicles in preeclamptic and normotensive pregnancies // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018. V. 220. P. 18–24.
- Vuorela P., Hatva E., Lymboussaki A. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in human placental // *Biol. Reprod.* 1997. V. 56 (2). P. 489–494.
- Wang L., Han T.-L., Luo X. et al. Metabolic biomarkers of monochorionic twins complicated with selective intrauterine growth restriction in cord plasma and placental tissue // *Sci. Rep.* 2018. V. 8 (1). P. 15914.
- Wang X., Li L., Yuan P. et al. Comparison of pregnancy outcomes and placental characteristics between selective fetal growth restriction with and without thick arterio-arterial anastomosis in monochorionic diamniotic twins // *BMC Pregn. Childbirth.* 2022. V. 22 (1). P. 15.
- Wee L.Y., Sebire N.J., Bhundia J. et al. Histomorphometric characterisation of shared and non-shared cotyledonary villus territories of monochorionic placentae in relation to pregnancy complications // *Placenta*. 2006. V. 27 (4–5). P. 475–482.
- Yang L., Shao H., Yuan P.-B. et al. Expressions of HIF- α and its target gene in monochorionic twin placentas with twin-twin transfusion syndrome // *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2011. V. 43. P. 792–797.
- Zhang G.-L., He Z.-M., Shi X.-M. et al. Discordant HIF1A mRNA levels and oxidative stress in placental shares of monochorionic twins with selective intra-uterine growth restriction // *Placenta*. 2015. V. 36 (3). P. 297–303.
- Zhou Y., McMaster M., Woo K. et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome // *Am. J. Pathol.* 2002. V. 160 (4). P. 1405–1423.

Selective Fetal Growth Restriction: Parts of Pathogenesis

E. R. Frolova^{a,*}, K. A. Gladkova^a, U. N. Tumanova^a, V. A. Sakalo^a, A. I. Shchegolev^a

^aKulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Moscow, Russia

**e-mail: kattirella@gmail.com*

Monochorionic diamniotic twin gestations have a higher risk of perinatal complications than both dichorionic twins and singleton pregnancies. One of the complications of multiple pregnancies is selective fetal growth restriction (sFGR), the incidence of which varies from 10 to 25%. sFGR is a condition of twin pregnancy in which the development of one fetus is restricted, despite normal growth of the other fetus; one of the fetuses is supplied with insufficient nutrient and oxygen content through the placenta to grow at a normal rate. The pathogenesis of sFGR has a multifactorial nature, including disorders of trophoblast invasion, vasculo- and angiogenesis, gestational formation of the placenta with discordant separation of intertwin territories and unbalanced blood flow through interfetal anastomoses oxidative stress, growth factor imbalance, and changes in the metabolomic profile of cord blood and placental tissue. The prenatal diagnosis of sFGR is sometimes problematic and it is not possible to find all the cases. A more detailed study of the various predictors of the occurrence of sFGR will allow the discovery of new markers that will help in early diagnosis, determining the optimal management for pregnancy and predicting perinatal outcome.

Keywords: placenta, monochorionic diamniotic twins, selective fetal growth restriction, pathogenesis