

DOI: 10.26693/jmbs05.06.362

УДК 612.8+591.463.1+591.26

Селюкова Н. Ю.^{1,2}

ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ВПЛИВУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА СТАН ТА ФУНКЦІОНУВАННЯ РІЗНИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ В НАЩАДКІВ (огляд літератури та власні спостереження)

¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
Харків, Україна

²Національний фармацевтичний університет, Україна

selyk3@ukr.net

В статті наведено результати опрацювання даних літератури щодо однієї з актуальніших питань акушерства та репродуктології – фетоплацентарної недостатності. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі з кожним роком поступово зростає чисельність безплідних пар. В Україні частота безплідних серед шлюбів осіб репродуктивного віку коливається від 12 до 18%. На стан репродуктивної системи дорослої особи жінчої статі впливають багато факторів, починаючи від ембріонального розвитку, закінчуючи способом життя вже дорослої жінки. При неадекватній взаємодії шкідливих факторів з плодом фетоплацентарний комплекс може не зреагувати належним чином, в результаті чого виникає симптомокомплекс порушень як з боку матері, так і з боку плода – фетоплацентарна недостатність, який негативно впливає на перебіг вагітності та пологів.

Чисельними дослідженнями доведено наявність зв'язку між впливом тих чи інших факторів під час вагітності на стан та функціональність різних систем організму вже у дорослому віці. Показано, що діти, які були народжені від матерів з фетоплацентарною недостатністю, страждають на серцево-судинні захворювання, мають меншу кількість еластину в артеріях та нефронів в нирках. Крім того, підшлункова залоза має меншу кількість β-клітин, що продукують інсулін, та зменшену васкуляризацію, а також змінену структуру та дозрівання мозку, легенів (синдром дихальних розладів) та печінки, дисплазію суглобів, дисбаланс імунної системи. При вивченні віддалених наслідків фетоплацентарної недостатності спостерігаються різноманітні порушення фізичного й розумового розвитку, а також підвищеної соматичної та інфекційної захворюваності новонароджених і дітей на першому році життя, що в майбутньому може бути причиною розвитку таких захворювань, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, метаболічний синдром та ін.

Нашими дослідженнями було показано негативний вплив фетоплацентарної недостатності на репродуктивну систему дорослих нащадків

щурів двох статей які були народжені матерями двох вікових груп. А саме, у самиць нащадків був підвищений рівень тестостерону на тлі зміненої структури естрального циклу та патологічного стану гістології яєчників. У самців нащадків, навпаки, знижувався загальний рівень тестостерону, але не змінювалась гістологія сім'яників та функціональний стан сперматозоїдів.

Ключові слова: репродуктивна система, фетоплацентарна недостатність, нащадки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано у рамках НДР «Вивчення наслідків впливу «пасивного тютюнопаління» матерів під час вагітності на сомато-ендокринний фенотип нащадків (експериментальне дослідження)», № державної реєстрації 0117U007187.

Вступ. Основними визначальними факторами здоров'я кожної дитини, крім генетичних факторів, є її особливості ембріонального розвитку, яке обумовлюється доступністю поживних речовин від матері та факторами навколишнього середовища в поєднанні зі здатністю плаценти адекватно переносити поживні речовини, кисень плоду та ендокринна модуляція цих взаємодій.

У більшості випадків затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода є результатом ФПН. У сучасній медицині термін *ФПН* використовується для опису зменшеного переносу кисню та поживних речовин до плода, що негативно впливає на його розвиток. Антецеденти ФПН можуть включати в себе недоїдання матері та гіпертонію, але у 60 % випадків ФПН є ідіопатичною, при якій спостерігаються зміни маткових та плацентарних спіральних артерій, що призводить до обмеженої внутрішньоплацентарної перфузії.

Порушення функції плаценти є основним клінічним показником того, що передача кисню та поживних речовин плоду є недостатньою, що призводить до гіпоксії плоду і перерозподілу у нього кровотоку до життєво важливих органів (головного мозку, міокарда та надниркових залоз), тоді як

інші органи позбавляються достатнього живлення. Крім цього, розвиток ФПН характеризується і порушеннями ендокринної функції плаценти, яка має важливе значення щодо розвитку плода та стану його здоров'я впродовж усього подальшого життя. Чисельними дослідженнями, проведеними впродовж останніх десятиріч, доведено наявність зв'язку між впливом тих чи інших факторів під час вагітності на стан та функціонування різних систем організму вже у дорослому віці [1–5].

Показано, що ФПН за відсутності стійкої артеріальної гіпертензії плода знижує активність клітинного циклу та швидкість кінцевої диференціації в серцевих міоцитах. Ці висновки свідчать про менш зрілий міокард з потенційно меншою кількістю міоцитів у серці [6, 7]. ЗВУР призводить до підвищення плацентарної стійкості до кровотоку, гіпертонії плода та посилення стресу пульсативності, що, як виявляється, призводить до ремоделювання судин. Авторами було виявлено, що ЗВУР підвищує жорсткість артерій при збільшеному залученні колагену або перехідному розтягуванні. Каротидні артерії плода зі ЗВУР виявляли підвищену кількість колагену та еластину, а його пупкові артерії збільшували сульфатовані глікозаміноглікани. Гістоморфологія показала змінені співвідношення колагену та еластину зі зміненою клітинною проліферацією. Підвищена жорсткість вказує на змінені співвідношення колагену та еластину з меншим внеском еластину, що призводить до збільшення взаємодії колагену. Оскільки жорсткість судин є важливим предиктором розвитку гіпертонії, порушення відкладення структур позаклітинного матриксу у плодів із ЗВУР забезпечує потенційний зв'язок між ФПН матерів та гіпертонією у цих нащадків дорослому віці [8].

Умови навколишнього середовища під час перинатального розвитку, такі як недоїдання матері, надлишкове надходження глюкокортикоїдів матері, ФПН та переважаність натрієм матері можуть запрограмувати зміни у виведенні Na^+ з нирок, що призводить до гіпертонії вагітних. Експериментальні дослідження показують, що такий негативний вплив материнського середовища може зменшити швидкість клубочкової фільтрації за рахунок зменшення площі капілярів клубочків. Більше того, реакції плода на екологічні прояви протягом раннього життя, які сприяють розвитку гіпертонії, можуть включати підвищену експресію трубчастих транспортерів Na^+ апікальної або базолатеральної мембрани та посилену продукцію супероксиду нирок, що призводить до посилення Na^+ реабсорбції [9].

Іншими дослідниками був показаний вплив негативної вагітності на стан підшлункової залози, вона мала меншу кількість β -клітин, що продукують інсулін, та зменшену васкуляризацію [10]. Спо-

стерігали зміни при народженні у структурі та функції легенів (синдром дихальних розладів) [11, 12] та печінки [4]. В ранньому постнатальному житті у дітей народжених від матерів з ФПН лікарі знаходили дисплазію суглобів [13], дисбаланс імунної системи [14]. При вивченні віддалених наслідків ФПН спостерігаються різноманітні порушення фізичного й розумового розвитку, а також підвищеної соматичної та інфекційної захворюваності новонароджених і дітей на першому році життя [15], що в майбутньому може бути причиною розвитку таких захворювань, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, метаболічний синдром тощо [4].

Перерозподіл кровотоку до таких життєво важливих органів, як мозок, відбувається за рахунок доставки поживних речовин та кисню з периферичних органів [16]. Але все ж таки були знайдені зміни у структурі головного мозку та його дозрівання саме у дітей народжених від матерів з ФПН [7, 17, 18]. Такі селективні зменшення кровотоку та надходження кисню до периферичної мускулатури, ймовірно, сприяють 25–40 % зменшенню м'язової маси, що спостерігається у плодів та новонароджених із ЗВУР, порівняно з відповідними нащадками гестаційного віку [19, 20]. Однак навіть «щадіння мозку» є неповним, оскільки окружність голови у немовлят зі ЗВУР та ФПН часто нижче 10-го перцентилля для гестаційного віку із зменшеним обсягом мозку [21] і більшим ризиком поганого нейророзвитку [22].

Розлад аутичного спектра – це нейроповедінковий стан, виявлений у 1 із 68 дітей у США, і є частиною більш ширшої групи неврологічних вад розвитку новонароджених дітей які народилися від матерів з ускладненою вагітністю [23]. У пануючій етіологічній теорії розлади аутичного спектру відбуваються за рахунок впливу навколишнього середовища в ембріональному періоді у генетично сприйнятливих осіб [24]. Фізіологічні та структурні зміни, виявлені в мозку дітей та дорослих з цими розладами, вказують на те, що його патофізіологічний механізм, ймовірно, виникає під час внутрішньоутробного розвитку [25]. Тобто гестаційні умови та акушерські ускладнення були пов'язані з розладами аутичного спектра [26, 27], але достатніх механізмів, які могли б пояснити ці стани, все ще бракує.

Виявлені чіткі зв'язки між вагою при народженні, резистентністю до інсуліну та розвитком цукрового діабету 2 типу, про що свідчить великий метааналіз, який виявив зворотні зв'язки між вагою при народженні та діабетом 2 типу у 23 популяції [28]. Barker та співавт. виявили зворотну залежність між масою тіла при народженні та метаболічним синдромом (що включає інсулінорезистентність, ожиріння, діабет 2 типу, гіпертонію та гіперліпідемію)

та 22% випадків метаболічного синдрому у тих чоловіків, вага яких при народженні становила <2900 грам [29]. Так, на експериментальних моделях тварин по відтворенню ЗВУР та ФПН були продемонстровані взаємозв'язки між фенотипом та такими захворюваннями у дорослому віці як гіперінсулінемія, гіперглікемія, центральне ожиріння та діабет [30, 31]. Скелетні м'язи є головним фактором, що визначає чутливість до інсуліну у цілому та розподілу глюкози, оскільки на нього припадає 80% споживання глюкози, стимульованого інсуліном. Велике епідеміологічне дослідження показало, що більша м'язова маса пов'язана з кращою чутливістю до інсуліну та меншим ризиком попереднього або явного діабету [32]. Подібним чином, у іншому дослідженні де спостерігали за більш ніж 1000 людей було виявлено, що резистентність до інсуліну є центральним відхиленням метаболічного синдрому, як і менша м'язова маса. Таким чином, збільшення кількості, розміру та функції міофібрил у мишей призвело до зменшення маси жиру та збільшення поглинання глюкози [33]. Безсумнівно, існує кілька механізмів, які сприяють розвитку походження метаболічних захворювань у дорослих. Зниження функціональної здатності м'язів реагувати на інсулін та розпоряджатися глюкозою може частково спричинити розвиток ожиріння та діабету в пізніших періодах життя у людей, які були народжені від матерів з ФПН та мали при народженні ЗВУР [34].

Наявність у матері ФПН призводить до зниження швидкості фізичного (з народження до 16 років) й інтелектуального (судячи по успішності їх навчання з 1-го по 8-й клас) розвитку у хлопчиків. Вперше показано, що дівчатка, які були народжені від матерів, що мають ФПН, як правило, не відстають від своїх ровесниць по фізичному розвитку (виняток - в 1 рік вони мали більш низькі значення довжини тіла та індекс маси тіла), та навіть випереджають їх в розвитку (в 14 років - мали більш високі значення довжини тіла, маси тіла та індекс маси тіла). Це означає, що порушення внутрішньоутробного розвитку негативно (особливо для хлопчиків) відбивається на фізичному та інтелектуальному розвитку на протязі багатьох років постнатального онтогенезу, що необхідно враховувати при оцінці фізичного розвитку дитини, що проводиться педіатрами, і при навчанні в школі, де вчитель і шкільний психолог постійно намагаються зрозуміти причини нижчої успішності навчання своїх учнів [35].

З точки зору фізіології виникає питання про конкретні механізми, що приводять до порушення процесу дозрівання мозкових структур під впливом внутрішньоутробної гіпоксії та гіпотрофії. В цьому відношенні інтерес представляють дані L. Voouj

et al. [36], які вказують на те, що стреси в пренатальному і ранньому постнатальному періоді мають тривалу дію, що надалі впливає на фізичне і психічне здоров'я, в тому числі внаслідок зміни роботи моноамінергічних та інших систем мозку. Автори даної роботи стверджують, що ускладнення під час вагітності (куріння, гіпотрофія плода) або під час пологів може проявитися навіть через 27 років після народження, зокрема, у зменшенні зв'язування альфа-11метіл-L-триптофану нейронами гіпокампу і медіальної орбітофронтальної кори, тобто, у зниженні синтезу серотоніну.

Іншими авторами були показані визначальні фактори у розвитку захворюваності дітей перших трьох років життя які були народжені матерями з такими захворюваннями, як рецидивуюча форма хронічного пієлонефриту та урогенітального хламідіозу, що викликало розвиток хронічної субкомпенсованої або декомпенсованої форм ФПН. При латентному перебігу хронічного пієлонефриту, ФПН розвивається в 41,5% випадках, при рецидивуючому – в 93,6%, що сприяло у дітей в ранньому неонатальному періоді наявності респіраторних порушень, ішемії міокарда, неврологічних симптомів; після року життя - анемії, бронхолегеневої патології, патології сечової системи, неврологічних порушень. При урогенітальному хламідіозі ФПН розвивається в 68,5% випадків, що сприяла у дітей в ранньому неонатальному періоді розвитку респіраторних порушень, ішемії міокарда, вродженої інфекції, зменшенню початкової маси тіла, неврологічних симптомів; після року життя – бронхолегеневих порушень, алергічної патології, патології сечової системи [37].

У літературі знайдені поодинокі дослідження у яких повідомлялося про зміни статевого дозрівання і гормональних рівнів у хлопчиків, але результати суперечливі та їх важко порівняти у зв'язку із різними методами визначень гормонів та інтерпретації самої ФПН [38, 39]. В дослідженнях були показані такі вади чоловічої репродуктивної системи, як крипторхізм та гіпоспадія у нащадків народжених від матерів з ФПН [40, 41]. Причин даних патологій може бути декілька, але найпоширеніші такі: порушення роботи ендокринної системи (порушення секреції гонадотропінів в антенатальному та постнатальному періодах), порушення рецепторного апарату яєчка за нормального рівня тестостерона, дисбаланс гормонів у вагітній жінки під час виношування плоду чоловічої статі [42, 43, 44], цілком можливо, що ФПН може виступати як негативний фактор для становлення та функціонування репродуктивної системи пубертатних нащадків.

Відомо також, що ФПН призводить не тільки до розвитку адаптивних реакцій плода, але й зумовлює патологічні зміни у фетальних органах і

тканинах. Так, наприклад, будова яєчників плодів від матерів із ускладненою вагітністю відповідає гіпопластичному типу, і свідчить про низьку функціональну активність фетальних гонад, що може призвести надалі до порушення гермінативної функції жіночого організму [45]. Але ізольованих вад розвитку статевих органів серед абортіваних плодів не відзначено, це свідчить про те, що патологія репродуктивних органів спостерігається переважно серед народжених.

Але ці експериментальні та клінічні дослідження були проведені впродовж перших років життя дітей, які були народжені матерями з ФПН, проте відомо, що репродуктивна система починає функціонувати вже після десятирічного віку, тобто в більш віддалених термінах, тому постає питання стосовно стану репродуктивної функції нащадків народжених матерями з ускладненою вагітністю.

Протягом останніх років середній вік жінок, які вперше народжують в розвинених країнах, поступово збільшувався, причому жінки у віці старше 35 років складають значний відсоток [46]. Натепер доведено, що народження дитини у такому віковому діапазоні, досить часто призводить до ускладнень вагітності: переривання її, ФПН, прееклампсії, скорочення кількості нормальних пологів, мертвонароджуваності, вроджених вад розвитку та ін. Значна кількість вагітностей у жінок цієї категорії, за даними літератури, ускладнюється ФПН [47]. У літературі майже не знайдено різниці між нащадками, які були народжені жінками з ФПН в залежності від віку.

Саме тому, метою нашої роботи було дослідження репродуктивної системи нащадків самиць та самців, які були народжені матерями різного репродуктивного віку з експериментальною ФПН індукованою ксенобіотиком тетрахлорметаном.

Дослідження проведено відповідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з Положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), та «Положення про Комітет з питань етики (біоетики)», 2012. Експериментальні тварини утримувалися у стандартних умовах виварію ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» при природному освітленні та раціоні, рекомендованому для даного виду тварин, і питному режимі *ad libitum*.

В експерименті використовували здорових статевозрілих самиць щурів популяції Вістар, молодого (3 місяці) і зрілого (10 місяців) репродуктивного віку. Було сформовано 4 групи по 10 вагітних самиць: групи 1 та 2 – інтактні тварини молодого та зрілого репродуктивного віку; групи 3 та 4 – сами-

ці з експериментальною ФПН молодого та зрілого репродуктивного віку, відповідно. Моделювання ФПН проводили шляхом щоденного підшкірного введення самицям з 12-го по 18-й день вагітності 50 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі 2 мл/кг маси тіла [48].

Після народження нащадків у них була досліджена репродуктивна функція у віці 3 місяців. У нащадків жіночої статі протягом 16 діб, що дорівнює трьом-чотирьом естральним циклам, вивчали фазову структуру циклу та його загальну тривалість. У самців вивчали стан сперматогенезу. На 130 добу життя всіх тварин знеживлювали шляхом швидкої декапітації. Вилучали та зважували органи репродуктивної системи, надниркові залози, нирки, тимус, гіпофіз, печінку, селезінку. Досліджували гістологічні зрізи сім'яників та яєчників. Брالی зразки сироватки крові для визначення концентрації гормонів естрадіолу (E_2) та тестостерону (Т), які зберігалися до аналізу при мінус 18°C. Рівень статевих гормонів визначали за допомогою тест-наборів «Естрадіол-ІФА» та «Тестостерон-ІФА» (ООО «ХЕМА», Київ).

Таким чином, ФПН впливає на репродуктивну функцію дорослих самців нащадків народжених від матерів різного репродуктивного віку, що проявляється у дисбалансі статевих гормонів у бік відносної естрогенізації (зниження рівня тестостерону у всіх тварин). Низький рівень тестостерону призводить до зниження рухливих сперматозоїдів майже на 50 % у нащадків народжених від репродуктивно зрілих матерів, що в подальшому може призвести до проблем з зачаттям. При гістологічних дослідженнях сім'яників у нащадків, народжених від репродуктивно молодих самиць з ФПН, виявлено гальмування диференціювання статевих клітин, у той час як у нащадків, народжених від репродуктивно зрілих самиць з ФПН, негативні наслідки цього впливу були нівельовані і темпи становлення сперматогенезу наближалися до рівня інтактної групи.

Під впливом експериментальної ФПН нащадки щури жіночої статі народжені від матерів молодого репродуктивного віку зазнали зміни в репродуктивній системі. А саме, під впливом високого вмісту тестостерону зменшується кількість фолікулів за рахунок їх атрезії, і як наслідок, знижується маса яєчників. Тобто має місце патологічна ановуляція яка може бути зумовлена порушенням регуляції у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі. У самиць нащадків народжених від матерів з ФПН зрілого репродуктивного віку ми спостерігали підвищений рівень тестостерону, близько 30 % самиць нащадків мали нерегулярні естральні цикли. Збільшене співвідношення статевих гормонів у бік тестостерону сприяє неадекватній стимуляції

яєчників, наслідком якої є порушення стероїдогенезу. Під впливом високого рівня ЛГ відбувається стійка андрогенізація у тварин. Такі різні прояви у репродуктивній системі нащадків жіночої статі можливі за рахунок різного гормонального стану матерів на момент вагітності. ФПН матерів різного віку негативно впливає на стан яєчників нащадків щурів. А саме, спостерігали зменшення жовтих тіл і кількості фолікулів різного ступеню стиглості, зменшення пулу примордіальних фолікулів, інтенсифікацію процесу атрезії фолікулів – тобто зміни нормальної динаміки визрівання фолікулів.

Заключення. У результаті аналізу значної кількості літературних джерел можна зробити висновок про те, що будь-які відхилення у середовищі внутрішньоутробного розвитку особини, а саме, негативні чинники вагітності – преєклампсія, ЗВУР та ФПН впливають на стан та функціонування різних систем та органів в постнатальному періоді життя.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується аналіз літературних джерел стосовно методів профілактики та лікування фетоплацентарної недостатності.

References

1. Loomans EM, Van Dijk AE, Vrijkotte TGM, Van Eijsden M, Stronks K, et al. Psychosocial stress during pregnancy is related to adverse birth outcomes: results from a large multi-ethnic community based birth cohort. *European Journal of Public Health*. 2013; 23(3): 485-488. doi: 10.1093/eurpub/cks097
2. Vieten C, Astin J. Effects of a mind fullness based intervention during pregnancy on prenatal stress and mood: Results of a pilot study. *Arch Womens Ment Health*. 2008; 11: 67-74. doi: 10.1007/s00737-008-0214-3
3. Barker DJ, Thornburg KL. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: a review. *Placenta*. 2013; 34: 841-845. doi: 10.1016/j.placenta.2013.07.063
4. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of Chronic disease. *Physiol Rev*. 2016; 96: 1509-1565. doi: 10.1152/physrev.00029.2015
5. Arabin B, Baschat AA. Pregnancy: an underutilized window of opportunity to improve long-term maternal and infant health-an appeal for continuous family care and interdisciplinary communication. *Front Pediatr*. 2017; 5: 69. doi: 10.3389/fped.2017.00069
6. Botting KJ, McMillen IC, Forbes H, Nyengaard JR, Morrison JL. Chronic hypoxemia in late gestation decreases cardiomyocyte number but does not change expression of hypoxia-responsive genes. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(4): 531-535. doi: 10.1161/JAHA.113.000531
7. Thornburg KL, O'Tierney PF, Louey S. Review: The placenta is a programming agent for cardiovascular disease. *Placenta*. 2010; 31: S54-S59. doi: 10.1016/j.placenta.2010.01.002
8. Dodson RB, Rozance PJ, Fleenor BS, Petrash CC, Shoemaker LG, Hunter KS, et al. Increased arterial stiffness and extracellular matrix reorganization in intrauterine growth-restricted fetal sheep. *Pediatr Res*. 2013; 73(2): 147-54. doi: 10.1038/pr.2012.156
9. Luycx VA, Brenner BM Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes--a global concern. *Nat Rev Nephrol*. 2015; 11(3): 135-49. doi: 10.1038/nrneph.2014.251
10. Rozance PJ, Anderson M, Martinez M, Fahy A, Macko AR, Kailey J, et al. Placental insufficiency decreases pancreatic vascularity and disrupts hepatocyte growth factor signaling in the pancreatic islet endothelial cell in fetal sheep. *Diabetes*. 2015; 64(2): 555-64. doi: 10.2337/db14-0462
11. Rexhaj E, Bloch J, Jayet PY, Rimoldi SF, Dessen P, Mathieu C, et al. Fetal programming of pulmonary vascular dysfunction in mice: role of epigenetic mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 301(1): H247-52. doi: 10.1152/ajpheart.01309.2010
12. Giussani DA. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *J Physiol*. 2016; 594: 1215-30. doi: 10.1113/JP271099
13. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 7(10): 55. doi: 10.3389/fendo.2019.00055
14. Bekmukhambetov Y, Mamyrbayev A, Dzharfenov T, Kravtsova N, Utesheva Z, Tusupkaliev A, et al. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 76(4): 299-306. doi: 10.1111/aji.12544
15. Saveleva GM, Fedorova MV, Klymenko PA. *Platsentarnaya nedostatochnost*. [Placental insufficiency] M: Medytyna; 1991. 272 s. [Russian]
16. Yajnik CS. Obesity epidemic in India: intrauterine origins? *Proc Nutr Soc*. 2004; 63(3): 387-96. doi: 10.1079/PNS2004365
17. de Rooij SR, Wouters H, Yonker JE, Painter RC, Roseboom TJ. Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(39): 16881-6. doi: 10.1073/pnas.1009459107

18. Yalovchuk AV. Viddaleni rezultaty porushen nervovoyi systemy u nemovlyat, narodzhenykh vid materiv z uskladnenym perebigom vagitnosti [The results of the damaged nervous systems in nemovlyat are visible, the people of the bridegroom have a kind of mothers with an accelerated run over]. *Bukovynskyy medychnyy visnyk*. 2006; 10(2): 83-86. [Ukrainian]
19. Baker J, Workman M, Bedrick E, Frey MA, Hurtado M, Pearson O. Brains versus brawn: an empirical test of Barker's brain sparing model. *Am J Hum Biol*. 2010; 22(2): 206-15. doi: 10.1002/ajhb.20979
20. Beltrand J, Verkauskiene R, Nicolescu R, Sibony O, Gaucherand P, Chevenne D, et al. Adaptive changes in neonatal hormonal and metabolic profiles induced by fetal growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(10): 4027-32. doi: 10.1210/jc.2008-0562
21. Kramer MS, McLean FH, Olivier M, Willis DM, Usher RH. Body proportionality and head and length 'sparing' in growth-retarded neonates: a critical reappraisal. *Pediatrics*. 1989; 84(4): 717-23.
22. Guellec I, Marret S, Baud O, Cambonie G, Lapillonne A, Roze JC, et al. Intrauterine Growth Restriction, Head Size at Birth, and Outcome in Very Preterm Infants. *J Pediatr*. 2015; 167(5): 975-81.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.025
23. Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators., Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveill Summ*. 2014; 63(2): 1-21.
24. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68(11): 1095-102. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.76
25. Stoner R, Chow ML, Boyle MP, Sunkin SM, Mouton PR, Roy S, et al. Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med*. 2014; 370(13): 1209-1219. doi: 10.1056/NEJMoa1307491
26. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord*. 2011 Jul; 41(7): 891-902. doi: 10.1007/s10803-010-1114-8
27. Walker CK, Krakowiak P, Baker A, Hansen RL, Ozonoff S, Hertz-Picciotto I. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(2): 154-62. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2645
28. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA*. 2008 Dec 24; 300(24): 2886-97. doi: 10.1001/jama.2008.886
29. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993; 36(1): 62-7. doi: 10.1007/BF00399095
30. Fernandez-Twinn DS, Wayman A, Ekizoglou S, Martin MS, Hales CN, Ozanne SE. Maternal protein restriction leads to hyperinsulinemia and reduced insulin-signaling protein expression in 21-mo-old female rat offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005 Feb; 288(2): R368-73. doi: 10.1152/ajpregu.00206.2004
31. Simmons RA, Templeton LJ, Gertz SJ. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes*. 2001; 50(10): 2279-86. doi: 10.2337/diabetes.50.10.2279
32. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84(3): 475-82. doi: 10.1093/ajcn/84.3.475
33. Harrison BC, Leinwand LA. Fighting fat with muscle: bulking up to slim down. *Cell Metab*. 2008; 7(2): 97-8. doi: 10.1016/j.cmet.2008.01.003
34. Brown LD, Hay WW Jr. Impact of placental insufficiency on fetal skeletal muscle growth. *Mol Cell Endocrinol*. 2016; 435: 69-77. doi: 10.1016/j.mce.2016.03.017
35. Trukhyna SY, Tsyryn VY, Trukhyn AN, Shushkanova EG, Khlybova SV. Vlyyanye platsentarnoy nedostatichnosti matery na razvytye detey. [Impact of maternal placental insufficiency on child development] *Medytsynskyy almanakh*. 2014; 5(35): 59-63. [Russian]
36. Booij L, Benkelfat C, Leyton M, Vitaro F, Gravel P, Levesque M, et al. Perinatal effects on in vivo measures of human brain serotonin synthesis in adulthood: a 27-year longitudinal study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012; 22(6): 419-423. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.11.002
37. Sudakova NM. Vlyyanye platsentarnoy nedostatichnosti, razvyvsheysya u beremennykh s urogenytnoy ynfektsiyey, na sostoyanye zdorovya detey pervykh trekh let zhyzny [Impact of maternal placental insufficiency on child development]. *Byulleten fyziologyy y patologyy dykhanyya*. 2004; 19: 65-70. [Russian]
38. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara SB, Huhtaniemi IT, Rey RA, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1): 38. doi: 10.1038/s41572-019-0087-y
39. Pampanini V, Germani D, Puglianiello A. Impact of uteroplacental insufficiency on postnatal rat male gonad. *J Endocrinol*. 2017; 232(2): 247-257. doi: 10.1530/JOE-16-0418

40. Ghazarian AA, Trabert B, Graubard BI, Longnecker MP, Klebanoff MA, McGlynn KA. Placental Weight and Risk of Cryptorchidism and Hypospadias in the Collaborative Perinatal Project. *American Journal of Epidemiology*. 2018; 187(7): 1354-1361. doi: 10.1093/aje/kwy005
41. Brouwers MM. Risk factors for undescended testis. *Journal of Pediatric Urology*. 2012; 8: 59-66. doi: 10.1016/j.jpuro.2010.11.001
42. Gurney JK, McGlynn KA, Stanley J, Merriman T, Signal V, Shaw C, et al. Risk factors for cryptorchidism. *Nat Rev Urol*. 2017; 14(9): 534-548. doi: 10.1038/nrurol.2017.90
43. Ross A, Bhasin S. Hypogonadism: Its Prevalence and Diagnosis. *Urol Clin North Am*. 2016; 43(2): 163-76. doi: 10.1016/j.ucl.2016.01.002
44. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara SB, Huhtaniemi T, Rey RA, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 May 30; 5(1): 38. doi: 10.1038/s41572-019-0087-y
45. Kupryyanova LS. Patomorfologicheskiye osobennosti stroenyaya yachnykov plodov ot materey, beremennost u kotorykh protekala na fone platsentarnoy dysfunktsyy [Pathomorphological features of the structure of the ovaries of fetuses from mothers whose pregnancy proceeded against the background of placental dysfunction]. *Zaporizkyy medychnyy zhurnal*. 2014; 5(86): 78-81. [Russian]
46. Matthews TJ, Hamilton BE. First births to older women continue to rise. *NCHS Data Brief*. 2014; 152: 1-8. PMID: 24813228
47. Patel R, Moffatt JD, Mourmoura E, Demaison L, Seed PT, Poston L, et al. Effect of reproductive ageing on pregnant mouse uterus and cervix. *J Physiol*. 2017; 595(6): 2065-84. doi: 10.1113/JP273350
48. Yakovleva LV, Zaichenko GV, Tsyapkun AG, Laryanovska YuB, Butenko IG, Deeva TV, et al. *Doklinichne doslidzhennya preparativ, pryznachenykh dlya likuvannya dysfunktsiyi platsenty: metod rekomendatsiyi* [Preclinical study of drugs intended for the treatment of placental dysfunction: method recommendations]. K: DFC of the Ministry of Health of Ukraine; 2009. [Ukrainian]

УДК 612.8+591.463.1+591.26

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВЛИЯНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА СОСТОЯНИЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ РАЗНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА У ПОТОМКОВ (обзор литературы и собственные исследования)

Селюкова Н. Ю.

Резюме. В обзоре литературы приведены результаты обработки данных литературы по одной из актуальных вопросов акушерства и репродуктологии - фетоплацентарной недостаточности. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире с каждым годом постепенно растёт численность бесплодных пар. В Украине частота бесплодных браков среди лиц репродуктивного возраста колеблется от 12 до 18%. На состояние репродуктивной системы взрослой особи женского пола влияют много факторов, начиная от эмбрионального развития, заканчивая образом жизни уже взрослой женщины. При неадекватном воздействии вредных факторов на плод, фетоплацентарный комплекс может не среагировать должным образом, и так возникает симптомокомплекс нарушений как со стороны матери, так и со стороны плода, который называется фетоплацентарная недостаточность, он негативно влияет на состояние и качество беременности и родов.

Многочисленными исследованиями, доказано наличие связи между воздействием тех или иных факторов во время беременности на состояние и функциональность различных систем организма уже во взрослом возрасте. Показано, что дети, которые были рождены от матерей с фетоплацентарной недостаточностью, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеют меньшее количество эластиновых волокон в артериях и нефронов в почках. Кроме того, поджелудочная железа имеет меньшее количество β-клеток, продуцирующих инсулин, и уменьшенную васкуляризацию, а также измененную структуру и созревания мозга, легких (синдром дыхательных расстройств) и печени, дисплазию суставов, дисбаланс иммунной системы. При изучении отдалённых последствий фетоплацентарной недостаточности наблюдаются различные нарушения физического и умственного развития, а также повышенной соматической и инфекционной заболеваемости новорожденных и детей на первом году жизни, в будущем может быть причиной развития таких заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром и др.

Нашими исследованиями было показано негативное влияние фетоплацентарной недостаточности на репродуктивную систему взрослых потомков крыс двух полов, которые были рождены матерями двух возрастных групп. В частности, у самок потомков был повышен уровень тестостерона на фоне изменённой структуры эстрального цикла и патологического состояния гистологии яичников. У самцов потомков, наоборот, снижался общий уровень тестостерона, но без изменений гистология семенников и функционального состояния сперматозоидов.

Ключевые слова: репродуктивная система, фетоплацентарная недостаточность, потомки.

UDC 612.8 + 591.463.1 + 591.26

Long-Term Consequences of the Fetoplacental Insufficiency Influence on the State and Functioning of Different Body Systems in Descendants (Literature Review and Own Research)

Seliukova N. Yu.

Abstract. The literature review presents the results of processing literature data on one of the topical issues of obstetrics and reproductive medicine - placental insufficiency. According to the World Health Organization, the number of infertile couples is gradually increasing in the world every year. In Ukraine, the frequency of infertile marriages among persons of reproductive age ranges from 12 to 18%. The state of the reproductive system of an adult female is influenced by many factors, from embryonic development to the lifestyle of an adult woman. With an inadequate effect of harmful factors on the fetus, the fetoplacental complex may not react properly, and this is how the symptom complex of disorders arises both on the part of the mother and on the part of the fetus, which is called placental insufficiency, it negatively affects the condition and quality of pregnancy and childbirth.

Numerous studies have proven the existence of a connection between the effect of certain factors during pregnancy on the state and functionality of various body systems already in adulthood. It was shown that children who were born from mothers with placental insufficiency suffering from cardiovascular diseases have fewer elastic fibers in the arteries, nephrons in the kidneys. In addition, the pancreas has fewer insulin-producing β -cells and reduced vascularization, as well as altered structure and maturation of the brain, lungs (respiratory distress syndrome) and liver, joint dysplasia, and an imbalance of the immune system. When studying the long-term effects of placental insufficiency, various disorders of physical and mental development are observed, as well as increased somatic and infectious morbidity of newborns and children in the first year of life, in the future it may be the cause of the development of diseases such as arterial hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome, etc.

Conclusion. Our studies have shown the negative impact of placental insufficiency on the reproductive system of adult offspring of rats of two sexes who were born to mothers of two age groups. In particular, the level of testosterone in female offspring was increased against the background of the altered structure of the estrous cycle and the pathological state of ovarian histology. In the male offspring, on the contrary, the total testosterone level decreased, but the histology of the testes and the functional state of the sperm remained unchanged.

Keywords: reproductive system, fetoplacental insufficiency, descendants.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 10.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування