

УДК 616-092.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321619>

Обзорная статья



# Экспериментальное лечение индуцированной задержки развития плода у модельных животных

О.Н. Беспалова, А.А. Блаженко

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Задержка внутриутробного развития является одним из основных осложнений беременности. Данная патология встречается в примерно 10 % от всех беременностей в развитых странах и более чем в 20 % в развивающихся странах, более того, задержка внутриутробного развития чаще прочих патологий ассоциирована с мертворождением. Несмотря на большое количество исследований, выполненных на протяжении последних 50 лет, общепринятой схемы терапии до сих пор не разработано. Для лечения использовалось множество препаратов, однако эффективность ни одного из них не была доказана, кроме того, спустя годы апробации появляются новые данные о побочных эффектах использованных ранее лекарственных средств.

Различные модели задержки развития плода разрабатывались на протяжении длительного изучения проблемы. Основные модельные животные — крысы, свиньи и овцы. Было предложено множество методик и вариантов препаратов для лечения смоделированной задержки внутриутробного развития у этих животных. Основными аминокислотами, применяемыми для лечения, выступали аргинин, глутамин, таурин, цитруллин.

Задача настоящего литературного обзора — проанализировать, какие модельные животные и какие экспериментальные модели лечения задержки внутриутробного развития наиболее адекватно отражают эффективность применения этих препаратов.

**Ключевые слова:** задержка внутриутробного развития; плацентарная недостаточность; сравнительная биология; аминокислоты.

## Как цитировать:

Беспалова О.Н., Блаженко А.А. Экспериментальное лечение индуцированной задержки развития плода у модельных животных // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 1. С. 15–22. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321619>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321619>

Review

# Experimental treatment of induced fetal retardation in model animals

Olesya N. Beshpalova, Aleksandra A. Blazhenko

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

Intrauterine retardation is one of the major complications of pregnancy. This pathology occurs in approximately 10% of all pregnancies in developed countries and >20% in developing countries. Moreover, intrauterine retardation is more frequently associated with stillbirths than other pathologies. Despite studies conducted in the past 50 years, no generally accepted therapeutic regimen has yet been developed. Numerous drugs have been used for treatment; however, none of them has been proven effective. Moreover, after years of testing, new data are emerging about the side effects of the drugs previously used.

Various models of fetal retardation have been developed throughout the study of this problem. The main model animals are rats, pigs, and sheep. Numerous techniques and drug options have been proposed for the treatment of simulated intrauterine developmental delays in these animals. The main amino acids used for treatment were arginine, glutamine, taurine, and citrulline. Thus, the literature review aimed to analyze which model animals and experimental models of intrauterine retardation treatment most adequately reflect the effectiveness of these drugs.

**Keywords:** intrauterine developmental delay; placental insufficiency; comparative biology; amino acids.

**To cite this article:**

Beshpalova ON, Blazhenko AA. Experimental treatment of induced fetal retardation in model animals. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(1):15–22. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321619>

Received: 10.01.2023

Accepted: 17.02.2023

Published: 30.03.2023

Задержка внутриутробного развития является одним из основных осложнений беременности [21]. Данная патология встречается примерно в 10 % всех беременностей в развитых странах и более чем в 20 % в развивающихся странах, более того, задержка развития плода (ЗРП) чаще прочих патологий ассоциирована с мертворождением [1, 3]. Несмотря на большое количество исследований, проведенных на протяжении последних 50 лет, общепринятой схемы терапии не разработано. Разумеется, для лечения было предложено множество препаратов, однако эффективность ни одного из них не доказана, кроме того, спустя годы апробации появляются новые данные о побочных эффектах использованных ранее лекарственных средств [4, 27].

Различные модели ЗРП были предложены на протяжении длительного изучения проблемы [23, 25]. В них были рассмотрены основные способы моделирования задержки внутриутробного развития на модельных организмах. Кроме того, в подобных исследованиях использовались разнообразные виды животных, в доступной литературе отмечено 8 основных видов [29]. В большинстве исследований применяются грызуны (мыши или крысы) — 79 %, основные линии — Спрэг-Дули и Вистар [17]. Следующее по популярности животное — овца домашняя (*Ovis aries*), использовалась в 16 % всех исследований, реже всего — лягушки, морские свинки, кролики, цыплята и свиньи [2].

Основные методы индуцирования ЗРП: хирургический (22 % всех исследований), введение токсикологических соединений (20 %), генетический (17 %)

и фармакологический (14 %). Всего в литературе отмечено более 27 видов различных модельных животных (из них 8 основных) и способов индукции ЗРП. Как правило, в случае с животными среднего размера, такими как кролики, овцы и морские свинки, преобладающим методом создания модели ЗРП был хирургический.

Основная причина развития ЗРП — плацентарная недостаточность. Это процесс, приводящий к прогрессирующему ухудшению функций плаценты и уменьшению трансплацентарной передачи кислорода и питательных веществ плоду. Возникающая в результате гипоксемия плода является одной из основных причин снижения роста плода [9].

По данным морфологических исследований, доля трансформаций в спиральные артерии значительно ниже при задержке внутриутробного развития ввиду неадекватной инвазии трофобласта [20].

С 1969 г. препараты разных групп использовались в качестве корректирующих средств состояния плода у животных. С 1978 г. изучено около 3500 исследований, посвященных лечению смоделированной ЗРП на животных [29]. Наиболее часто применяемыми классами препаратов были антиоксиданты, которые составляли примерно  $\frac{1}{5}$  всех исследований, за ними следовали вазодилаторы и нутриенты, реже всего тестировались иммуномодуляторы. В ходе первых исследований использовались нутриенты, далее постепенно стали появляться антиоксиданты, вазодилаторы и ростовые факторы (рис. 1).

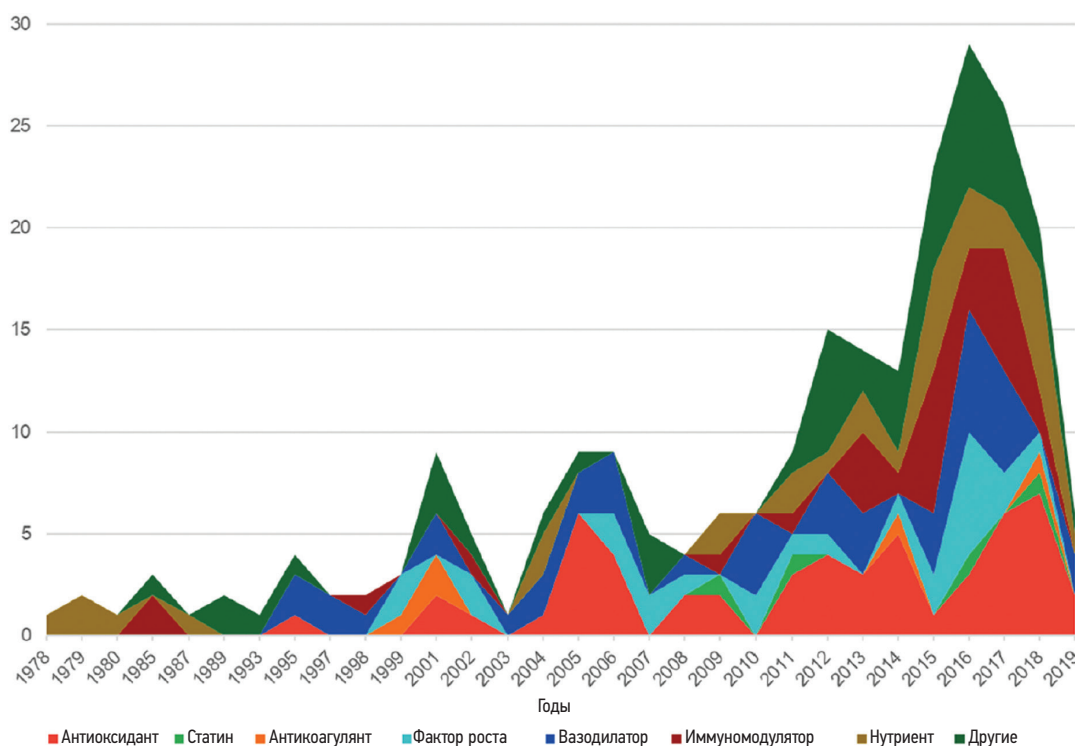


Рис. 1. Применение различных групп препаратов в лечении индуцированной задержкой развития плода с 1978 по 2019 г. в моделях животных

Fig. 1. Use of different groups of drugs in the treatment of induced fetal retardation from 1978 to 2019 in animal models

Силденафила цитрат и мелатонин — наиболее часто используемые препараты для лечения ЗРП на моделях животных на протяжении всего времени исследований, вторую позицию занимают инсулиноподобный ростовой фактор 1 (IGF-1) и антагонисты эндотелина А (ЕТ<sub>A</sub>), далее таурин, L-аргинин и сосудисто-эндотелиальный ростовой фактор (VEGF). Как правило, препараты вводились в пролонгированном режиме, неоднократно, включая постоянное введение, чаще перорально или внутривенно/интраперитонеально, начиная с момента индукции ЗРП.

Основные выделенные нами классы:

- 1) антиоксиданты;
- 2) ростовые факторы;
- 3) вазодилататоры;
- 4) антикоагулянты;
- 5) нутриенты;
- 6) статины.

Основными объединяющими критериями оценки действия аминокислот были рост и вес плодов при рождении. Остальные показатели были свойственны тому или иному исследованию.

Нельзя не упомянуть о вкладе наших соотечественников в проблему изучения фармакологической коррекции задержки внутриутробного развития плода в экспериментах на животных. В книге Н.Л. Гармашевой, посвященной изучению патофизиологии плацентарного кровообращения плода, описаны эксперименты по применению препаратов в борьбе с асфиксией плода [30]. Исследования были проведены в лаборатории нынешнего НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта А.И. Гальпериной по инициативе проф. А.П. Николаева, разработавшего в ту пору комплексный метод борьбы с асфиксией, который он впоследствии назвал триадой (кислород, глюкоза и кордиамин). Исследования показали, что продолжительность жизни плодов кроликов после перевязки пуповины возрастает, если перед этим беременному животному введены кордиамин или глюкоза. Кордиамин при его введении непосредственно плоду действовал примерно так же, как и при введении его матери, но глюкоза оказывала благоприятное влияние на плоды лишь при введении ее беременному животному. К сожалению, А.И. Гальпериной не удалось выяснить, какие дозы и условия инъекции глюкозы самим плодам удлиняли бы их жизнь в условиях асфиксии [31].

Эстрогены широко применяются в акушерской практике, но не в тех случаях, когда нужен быстрый эффект. В 1970-е гг. они использовались в борьбе с острыми расстройствами плацентарного кровообращения и жизнеспособности плода. В экспериментальных исследованиях на животных, проведенных Т.А. Месхи, быстрая эффективность эстрогенов была подтверждена. Использовался эстрадиол дипропионат в виде мелкой взвеси в сыворотке крови животного-донора того же вида (кошки, кролики, овцы). Внутривенное введение препарата вызывало

усиление сокращений матки. У небеременных животных при увеличении однократной дозы гормона до 500 МЕ и более стимуляция моторики матки сменялась ее торможением. У беременных же кошек дозы от 50 до 2000 МЕ стимулировали сокращение матки. Эффект развивался постепенно, и через 5–10 мин сокращения резко усилились. При внутримышечных инъекциях эстрогенов для стимуляции сокращений матки требуется значительно больший срок.

В исследованиях данной группы авторов, обобщенных в монографиях [31, 32], использовали сигетин использовали сигетин, представляющий собой дикалиевую соль N, N-дисульфо-мезо-3,4-дифенилгексан. По химическому строению он подобен синэстролу, но отличается от него наличием сульфокалиевых и сульфонатриевых групп вместо гидроксильных. Препарат получен из отдела фармакологии (в то время заведовал отделом академик АМН СССР С.В. Аничков) Института экспериментальной медицины. Испытания, проведенные в отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, показали, что сигетин не оказывает заметного побочного действия, в частности не меняет функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Интересно наблюдение Н.К. Егоровой, отметившей сильно выраженную сосудистую реакцию матки у кастрированных морских свинок после введения ежедневно по 1 мг сигетина. В.М. Дильман и Л.В. Иванова считали сигетин гипофизарным ингибитором.

### Антиоксиданты

В большинстве исследований показана явная эффективность использования антиоксидантов: 70 % плодов выживало в конце эксперимента, была отмечена их прибавка в весе.

Мелатонин — самый тестируемый антиоксидант. Введение мелатонина беременной самке овцы предотвращало разрушение гематоэнцефалического барьера посредством участия в процессах миелинизации, предотвращало аксонопатию и улучшало нейробиологические паттерны поведения [19]. Также мелатонин повышал уровень глюкозы крови, уменьшал жесткость коронарных артерий, восстанавливал коронарную функцию после гипоксического состояния эмбрионов цыплят [6]. Однако мелатонин никак не воздействовал на созревание кардиомицитов у плодов овец в модели ЗРП с использованием метода сокращенного по количеству питания [19].

N-ацитилцистеин (НАС) вводился беременным животным до индукции ЗРП. Исследователи отмечали увеличение веса плода, пониженную резистентность сосудистой сети плаценты после подтвержденной ЗРП [14].

Нитроксид темпол — препарат группы анилидов, с действующим веществом ацетаминофеном, который обычно применялся для терапии аутоиммунных и воспалительных заболеваний. По данным литературы, благодаря препарату увеличивался вес плода и доля выживающего потомства [7].

## Факторы роста

В настоящее время перспективным направлением в изучении причин ЗРП является оценка влияния факторов роста на развитие плаценты и плода. Известна физиологическая роль плацентарного гормона роста (PGH) во время внутриутробного развития плода, а GH2, в свою очередь, отвечает за рост млекопитающего в дальнейшем. Были описаны 2 основных варианта GH2, определен полиморфизм (rs2006123). Это исследование, которое в разные годы проводили R. Zhao et al., B. Borzsonyi et al. [25], Y. Timasheva et al. [26], демонстрирует связь между плацентарным вариантом гена и программированием роста в старшем возрасте.

Изменение продукции сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) сопровождается патологией ангиогенеза плаценты и функциональными нарушениями трофобласта. При гипоксии происходит увеличение выработки васкулотропина и фактора роста плаценты (ФРП). Имеется прямая зависимость между степенью хронической фетоплацентарной недостаточности и повышением уровня СЭФР и обратно пропорциональная зависимость с уровнем ФРП [10, 27, 28].

Было изучено влияние генной терапии IGF-1 на вес плода, плаценты, печени, сердца, легких и опорно-двигательного аппарата кроликов с моделированной ЗРП. Экспрессия белка после переноса гена наблюдалась через 48 ч после генной терапии. У новорожденных кроликов с ЗРП, по сравнению с контрольной группой, демонстрировалась значительно меньшая масса плода, плаценты, печени, легких и опорно-двигательного аппарата. Вес плода, печени и опорно-двигательного аппарата был восстановлен до нормального (сравнимого с контрольной группой) с помощью внутриплацентарной генной терапии Ad-IGF-1 ( $p < 0,01$ ) без изменения веса плаценты. Интраплацентарная генная терапия — это новая стратегия лечения ЗРП, вызванного плацентарной недостаточностью [16]. Разработка невирусной доставки гена IGF-1 с использованием плацентоспецифичных промоторов потенциально может свести к минимуму токсичность для матери и плода и облегчить клиническую реализацию новой терапии.

## Вазодилататоры

Принимая во внимание нарушение ремоделирования спиральных маточных артерий как патофизиологический фактор плацентарной недостаточности, можно утверждать, что группа вазодилататоров потенциально способна стать одной из успешно применяемых при лечении ЗРП.

L-аргинин (Arg), незаменимая для плода аминокислота [11], предшественник синтеза оксида азота (NO) и полиаминов в клетках [12]. NO является основным сосудорасширяющим средством эндотелиального происхождения, тогда как полиамины — ключевые регуляторы синтеза ДНК и белка [12]. Следовательно, Arg может играть решающую роль в росте плаценты (включая рост сосудов), маточно-плацентарном кровотоке и, следовательно, передаче

питательных веществ от матери к плоду [10]. Обнаружено, что недостаточное питание матери снижает концентрацию Arg в плазме крови матери и плода беременных овец [13]. Интересно, что прямая инфузия Arg в бедренную вену плода в течение 3–4 ч увеличивала накопление белка в организме плода овцы [8].

Пероральное введение цитруллина улучшает рост плода и качество плаценты на крысиной модели IUGR (задержка внутриутробного развития), вызванной низкобелковой диетой. Показано, что цитруллин увеличивает экспрессию Igf2 и экспрессию ключевых генов плацентарного ангиогенеза [5].

## Антикоагулянты

По результатам большинства исследований на животных сообщалось о позитивном влиянии различных антикоагулянтов на рост и развитие плода [24]. Однако данные в большинстве своем представлены по одному препарату. Тромбомодулин повышал долю выживаемости плодов, индуцировал экспрессию VEGF [22]. Также был описан увеличенный плацентарно-маточный кровоток на модели животных (кроликов) с подтвержденной ЗРП.

## Нутриенты

По данным литературы, агенты, характеризующиеся как нутриенты, показывали эффективность 78 % случаев в плане увеличения веса плода и повышали показатели выживаемости на 10 % [29].

Аминокислоты, включая таурин, жизненно важны для роста плода, а нутриенты, такие как фолиевая кислота, железо, цинк, холин, особенно значимо влияют на развитие головного мозга плода [5]. К сожалению, точных данных об оптимальных дозировках вводимых аминокислот нет [28]. М. Чириков и др. описывали методику лечения задержки внутриутробного развития плода посредством перманентного введения аминокислот и глюкозы интраумбиликально [27]. Такой способ достоверно увеличивал срок беременности, однако приводил к дисбалансу концентрации аминокислот в крови плода, потому был сделан вывод о том, что имеющиеся сейчас на рынке состав препаратов аминокислот должен быть пересмотрен [26].

Таурин использовался в качестве нутриента у беременных самок крыс в эксперименте снижения количества пищи и калоража при создании модели ЗРП. Приведены данные по снижению количества апоптозов в клетках плаценты, улучшению нейронной регенерации, повышению пролиферации нейронных стволовых клеток [15, 17].

## Статины

V.M. Lord et al. показали эффективность правастатина при его применении для лечения ЗРП, индуцированной глюкокортикоидами. Положительные изменения наблюдаются в зоне плацентарного лабиринта (по данным гистологического исследования), улучшается скорость кровотока в пуповине, масса плода и сердечная функция плода [18].

Таким образом, несмотря на повышенное воздействие глюкокортикоидов на плаценту и плод у крыс в этой модели задержки внутриутробного развития, авторы отметили возможность нивелировать это состояние препаратами статинового ряда. Эти результаты предполагают использование статинов в качестве потенциальной терапии ЗРП.

## ВЫВОДЫ

Все вышеперечисленные группы препаратов в той или иной мере показали свою эффективность при лечении смоделированной ЗРП на экспериментальных животных. Однако различные дизайны экспериментов, дозировки и условия применения препаратов не позволяют прийти к однозначному выводу. Тематика требует дальнейшего изучения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования

и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: О.Н. Беспалова, А.А. Блаженко — написание статьи, анализ данных, разработка общей концепции.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: O.N. Bespalova, A.A. Blazhenko — manuscript drafting, writing and pilot data analyses and general concept discussion.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Barker D.J.P., Thornburg K.L. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: A review // *Placenta*. 2013. Vol. 34, No. 10. P. 841–845. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.07.063
- Barry J.S., Rozance P.J., Anthony R.V. An Animal Model of Placental Insufficiency-Induced Intrauterine Growth Restriction // *Semin Perinatol*. 2008. Vol. 32, No. 3. P. 225–230. DOI: 10.1053/j.semper.2007.11.004
- von Beckerath A.K., Kollmann M., Rotky-Fast C., et al. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction // *Am J Obstet Gynecol*. 2013. Vol. 208, No. 2. P. 130.e1–130.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.11.014
- Beune I.M., Pels A., Gordijn S.J., Ganzevoort W. Temporal variation in definition of fetal growth restriction in the literature // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019. Vol. 53, No. 5. P. 569–570. DOI: 10.1002/uog.19189
- Bourdon A., Parnet P., Nowak C., et al. L-citrulline supplementation enhances fetal growth and protein synthesis in rats with intrauterine growth restriction // *J Nutr*. 2016. Vol. 146, No. 3. P. 532–541. DOI: 10.3945/jn.115.221267
- Chen Y.-H., Xu D.-W., Wang J.-P., et al. Melatonin protects against lipopolysaccharide-induced intra-uterine fetal death and growth retardation in mice // *J Pineal Res*. 2006. Vol. 40, No. 1. P. 40–47. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2005.00274.x
- Clark P.A., Brown J.L., Li S., et al. Distal-less 3 haploinsufficiency results in elevated placental oxidative stress and altered fetal growth kinetics in the mouse // *Placenta*. 2012. Vol. 33, No. 10. P. 830–838. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.06.018
- Eremia S.C., de Boo H.A., Bloomfield F.H., et al. Fetal and amniotic insulin-like growth factor-I supplements improve growth rate in intrauterine growth restriction fetal sheep // *Endocrinology*. 2007. Vol. 148, No. 6. P. 2963–2972. DOI: 10.1210/en.2006-1701
- Figueras F., Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol // *Fetal Diagn Ther*. 2014. Vol. 36, No. 2. P. 86–98. DOI: 10.1159/000357592
- Wu G., Bazer F.W., Wallace J.M., Spencer T.E. Board-invited review: intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences // *J Anim Sci*. 2006. Vol. 84, No. 9. P. 2316–2337. DOI: 10.2527/jas.2006-156
- Wu G., Bazer F.W., Tou W. Developmental changes of free amino acid concentrations in fetal fluids of pigs // *J Nutr*. 1995. Vol. 125, No. 11. P. 2859–2868. DOI: 10.1093/jn/125.11.2859
- Gu W., Morris S.M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond // *Biochem J*. 1998. Vol. 336, No. 1. P. 1–17. DOI: 10.1042/bj3360001
- Kwon H., Ford S.P., Bazer F.W., et al. Maternal nutrient restriction reduces concentrations of amino acids and polyamines in ovine maternal and fetal plasma and fetal fluids // *Biol Reprod*. 2004. Vol. 71, No. 3. P. 901–908. DOI: 10.1095/biolreprod.104.029645
- Herrera E.A., Alegría R., Fariás M., et al. Assessment of in vivo fetal growth and placental vascular function in a novel intrauterine growth restriction model of progressive uterine artery occlusion in guinea pigs // *J Physiol*. 2016. Vol. 594, No. 6. P. 1553–1561. DOI: 10.1113/JP271467
- Hou N., Liu Y., Han F., et al. Irisin improves perivascular adipose tissue dysfunction via regulation of the heme oxygenase-1/adiponectin axis in diet-induced obese mice // *J Mol Cell Cardiol*. 2016. Vol. 99. P. 188–196. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.09.005
- Keswani S.G., Balaji S., Katz A.B., et al. Intraplacental gene therapy with Ad-IGF-1 corrects naturally occurring rabbit model of intrauterine growth restriction // *Hum Gene Ther*. 2015. Vol. 26, No. 3. P. 172–182. DOI: 10.1089/hum.2014.065
- Liu J., Liu L., Chen H. Antenatal taurine supplementation for improving brain ultrastructure in fetal rats with intrauterine

growth restriction // *Neuroscience*. 2011. Vol. 181. P. 265–270. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.056

18. Lord V.M., Reiboldt W., Gonitzke D., et al. Experiences of recovery in binge-eating disorder: A qualitative approach using online message boards // *Eating and Weight Disorders*. 2018. Vol. 23, No. 1. P. 95–105. DOI: 10.1007/s40519-016-0335-z

19. Miller S.L., Yawno T., Alers N.O., et al. Antenatal antioxidant treatment with melatonin to decrease newborn neurodevelopmental deficits and brain injury caused by fetal growth restriction // *J Pineal Res*. 2014. Vol. 56, No. 3. P. 283–294. DOI: 10.1111/jpi.12121

20. Morrison J.L. Sheep models of intrauterine growth restriction: Fetal adaptations and consequences // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008. Vol. 35, No. 7. P. 730–743. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2008.04975.x

21. Resnik R. Intrauterine growth restriction // *Obstet Gynecol*. 2002. Vol. 99, No. 3. P. 490–496. DOI: 10.1097/00006250-200203000-00020

22. Sano T., Terai Y., Daimon A., et al. Recombinant human soluble thrombomodulin as an anticoagulation therapy improves recurrent miscarriage and fetal growth restriction due to placental insufficiency – The leading cause of preeclampsia // *Placenta*. 2018. Vol. 65, P. 1–6. DOI: 10.1016/j.placenta.2018.03.006

23. Schröder H.J. Models of fetal growth restriction // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003. Vol. 110, No. S. P. S29–S39. DOI: 10.1016/S0301-2115(03)00170-2

24. Sugimura Y., Murase T., Oyama K., et al. Prevention of neural tube defects by loss of function of inducible nitric oxide synthase in fetuses of a mouse model of streptozotocin-induced diabetes // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52, No. 5. P. 962–971. DOI: 10.1007/s00125-009-1312-0

25. Swanson A.M., David A.L. Animal models of fetal growth restriction: Considerations for translational medicine // *Placenta*. 2015. Vol. 36, No. 6. P. 623–630. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.03.003

26. Tchirikov M., Kharkevich O., Steetskamp J., et al. Treatment of growth-restricted human fetuses with amino acids and glucose supplementation through a chronic fetal intravascular perinatal port system // *Eur Surg Res*. 2010. Vol. 45, No. 1. P. 45–49. DOI: 10.1159/000318859

27. Tchirikov M., Zhumadilov Z.Sh., Bapayeva G., et al. The effect of intraumbilical fetal nutrition via a subcutaneously implanted port system on amino acid concentration by severe IUGR human fetuses // *J Perinat Med*. 2017. Vol. 45, No. 2. P. 227–236. DOI: 10.1515/jpm-2016-0155

28. Terstappen F., Spradley F.T., Bakrania B.A., et al. Prenatal sildenafil therapy improves cardiovascular function in fetal growth restricted offspring of Dahl salt-sensitive rats // *Hypertension*. 2019. Vol. 73, No. 5. P. 1120–1127. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12454

29. Valenzuela I., Kinoshita M., van der Merwe J., et al. Prenatal interventions for fetal growth restriction in animal models: A systematic review // *Placenta*. 2022. Vol. 126. P. 90–113. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.06.007

30. Гармашова Н.Л. Плацентарное кровообращение / *Акад. мед. наук СССР. Ленинград: Медицина, 1967. 243 с.*

31. Гармашова Н.Л. Введение в перинатальную медицину. Москва: Медицина, 1978. 294 с.

32. Гармашова Н.Л., Константинова Н.Н. Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития человека. Ленинград: Медицина, 1985. 59 с. С. 21.

## REFERENCES

1. Barker DJP, Thornburg KL. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: A review. *Placenta*. 2013;34(10):841–845. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.07.063

2. Barry JS, Rozance PJ, Anthony RV. An Animal Model of Placental Insufficiency-Induced Intrauterine Growth Restriction. *Semin Perinatol*. 2008;32(3):225–230. DOI: 10.1053/j.semperi.2007.11.004

3. von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, et al. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(2):130.e1–130.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.11.014

4. Beune IM, Pels A, Gordijn SJ, Ganzevoort W. Temporal variation in definition of fetal growth restriction in the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(5):569–570. DOI: 10.1002/uog.19189

5. Bourdon A, Parnet P, Nowak C, et al. L-citrulline supplementation enhances fetal growth and protein synthesis in rats with intrauterine growth restriction. *J Nutr*. 2016;146(3):532–541. DOI: 10.3945/jn.115.221267

6. Chen Y-H, Xu D-W, Wang J-P, et al. Melatonin protects against lipopolysaccharide-induced intra-uterine fetal death and growth retardation in mice. *J Pineal Res*. 2006;40(1):40–47. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2005.00274.x

7. Clark PA, Brown JL, Li S, et al. Distal-less 3 haploinsufficiency results in elevated placental oxidative stress and altered fetal growth kinetics in the mouse. *Placenta*. 2012;33(10):830–838. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.06.018

8. Eremia SC, de Boo HA, Bloomfield FH, et al. Fetal and amniotic insulin-like growth factor-I supplements improve growth rate in intrauterine growth restriction fetal sheep. *Endocrinology*.

2007;148(6):2963–2972. DOI: 10.1210/en.2006-1701

9. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):86–98. DOI: 10.1159/000357592

10. Wu G, Bazer FW, Wallace JM, Spencer TE. Board-invited review: intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences. *J Anim Sci*. 2006;84(9):2316–2337. DOI: 10.2527/jas.2006-156

11. Wu G, Bazer FW, Tou W. Developmental changes of free amino acid concentrations in fetal fluids of pigs. *J Nutr*. 1995;125(11):2859–2868. DOI: 10.1093/jn/125.11.2859

12. Gu W, Morris SM. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J*. 1998;336(1):1–17. DOI: 10.1042/bj3360001

13. Kwon H, Ford SP, Bazer FW, et al. Maternal nutrient restriction reduces concentrations of amino acids and polyamines in ovine maternal and fetal plasma and fetal fluids. *Biol Reprod*. 2004;71(3):901–908. DOI: 10.1095/biolreprod.104.029645

14. Herrera EA, Alegría R, Farias M, et al. Assessment of in vivo fetal growth and placental vascular function in a novel intrauterine growth restriction model of progressive uterine artery occlusion in guinea pigs. *J Physiol*. 2016;594(6):1553–1561. DOI: 10.1113/JP271467

15. Hou N, Liu Y, Han F, et al. Irisin improves perivascular adipose tissue dysfunction via regulation of the heme oxygenase-1/adiponectin axis in diet-induced obese mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;99:188–196. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.09.005

16. Keswani SG, Balaji S, Katz AB, et al. Intraplacental gene therapy with Ad-IGF-1 corrects naturally occurring rabbit model of intrauterine growth restriction. *Hum Gene Ther*. 2015;26(3):172–182.

DOI: 10.1089/hum.2014.065

17. Liu J, Liu L, Chen H. Antenatal taurine supplementation for improving brain ultrastructure in fetal rats with intrauterine growth restriction. *Neuroscience*. 2011;181:265–270. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.056

18. Lord VM, Reiboldt W, Gonitzke D, et al. Experiences of recovery in binge-eating disorder: A qualitative approach using online message boards. *Eating and Weight Disorders*. 2018;23(1):95–105. DOI: 10.1007/s40519-016-0335-z

19. Miller SL, Yawno T, Alers NO, et al. Antenatal antioxidant treatment with melatonin to decrease newborn neurodevelopmental deficits and brain injury caused by fetal growth restriction. *J Pineal Res*. 2014;56(3):283–294. DOI: 10.1111/jpi.12121

20. Morrison JL. Sheep models of intrauterine growth restriction: Fetal adaptations and consequences. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(7):730–743. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2008.04975.x

21. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2002;99(3):490–496. DOI: 10.1097/00006250-200203000-00020

22. Sano T, Terai Y, Daimon A, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin as an anticoagulation therapy improves recurrent miscarriage and fetal growth restriction due to placental insufficiency – The leading cause of preeclampsia. *Placenta*. 2018;65:1–6. DOI: 10.1016/j.placenta.2018.03.006

23. Schröder HJ. Models of fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;110(S):S29–S39. DOI: 10.1016/S0301-2115(03)00170-2

24. Sugimura Y, Murase T, Oyama K, et al. Prevention of neural tube defects by loss of function of inducible nitric oxide synthase in fetuses

of a mouse model of streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(5):962–971. DOI: 10.1007/s00125-009-1312-0

25. Swanson AM, David AL. Animal models of fetal growth restriction: Considerations for translational medicine. *Placenta*. 2015;36(6):623–630. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.03.003

26. Tchirikov M, Kharkevich O, Steetskamp J, et al. Treatment of growth-restricted human fetuses with amino acids and glucose supplementation through a chronic fetal intravascular perinatal port system. *Eur Surg Res*. 2010;45(1):45–49. DOI: 10.1159/000318859

27. Tchirikov M, Zhumadilov ZSh, Bapayeva G, et al. The effect of intraumbilical fetal nutrition via a subcutaneously implanted port system on amino acid concentration by severe IUGR human fetuses. *J Perinat Med*. 2017;45(2):227–236. DOI: 10.1515/jpm-2016-0155

28. Terstappen F, Spradley FT, Bakrania BA, et al. Prenatal sildenafil therapy improves cardiovascular function in fetal growth restricted offspring of dahl salt-sensitive rats. *Hypertension*. 2019;73(5):1120–1127. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12454

29. Valenzuela I, Kinoshita M, van der Merwe J, et al. Prenatal interventions for fetal growth restriction in animal models: A systematic review. *Placenta*. 2022;126:90–113. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.06.007

30. Garmashova NL. *Placental circulation* / Acad. Med. Sci. of the USSR. Leningrad: Medicine, 1967. 243 p. (In Russ.)

31. Garmashova NL. *Introduction to perinatal medicine*. Moscow: Medicine, 1978. 294 p. (In Russ.)

32. Garmashova NL, Konstantinova NN. Pathophysiological bases for the protection of human intrauterine development. Leningrad: Medicine, 1985. 159 p. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

\***Александра Александровна Блаженко**, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8079-0991>; eLibrary SPIN: 8762-3604; e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

**Олеся Николаевна Беспалова**, д-р мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>; Scopus Author ID: 57189999252; ResearcherID: D-3880-2018; eLibrary SPIN: 4732-8089; e-mail: shiggerra@mail.ru

## AUTHORS INFO

**Aleksandra A. Blazhenko**, junior research assistant; The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, address: 3 Mendeleevskaya Line, Saint Petersburg, 199034, Russia; eLibrary SPIN: 8762-3604; e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

**Olesya N. Beshpalova**, MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>; Scopus Author ID: 57189999252; ResearcherID: D-3880-2018; eLibrary SPIN: 4732-8089; e-mail: shiggerra@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author